



Universidade  
de Aveiro  
2023



**NOVA** MEDICAL  
SCHOOL



universidade de aveiro  
theoria poiesis praxis

**ANDREIA  
SOFIA  
CORREIA  
RODRIGUES**

**ESTÁGIO EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS  
CLÍNICOS NUMA UNIDADE DE INVESTIGAÇÃO  
CLÍNICA PARCEIRA DA BLUECLINICAL**



**Universidade de  
Aveiro**  
Ano 2023



**NOVA** MEDICAL  
SCHOOL



universidade de aveiro  
theoria poesis praxis

**ANDREIA SOFIA  
CORRERIA  
RODRIGUES**

## **ESTÁGIO EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NUMA UNIDADE DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA PARCEIRA DA BLUECLINICAL**

Relatório de Estágio apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica (curso ministrado pela Universidade Nova de Lisboa, através da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, da NOVA Information and Management School, da Escola Nacional de Saúde Pública e pela Universidade de Aveiro), realizado sob a orientação científica da Doutora Joana Bataca, Investigadora da NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa.

Dedico o presente relatório de estágio à minha família e amigos.

## **o júri**

presidente

**Professora Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro**  
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

vogal – arguente principal

**Doutora Teresa Catarina Páscoa Madeira**  
Investigadora Auxiliar, Nova Medical School da Universidade Nova de Lisboa

vogal orientador -

**Doutora Joana Rita Ramos Pires Batuca**  
Investigadora Auxiliar, Nova Medical School da Universidade Nova de Lisboa

## **Agradecimentos**

Um agradecimento muito especial à minha família, nomeadamente aos meus pais e ao meu irmão, por serem uma fonte de inspiração diária e pelo suporte incondicional em todas as etapas da minha vida, sem exceção.

Ao Professor Luís Almeida, Susana Brandão e Maria João Gomes por me promoverem a oportunidade de estagiar em coordenação de estudos clínicos na empresa BlueClinical, confiando em mim desde o primeiro momento. Agradeço também à atual *Head of BlueClinical CRP*, Ana Maia, por todo o acompanhamento desde o momento em que chegou à empresa.

A toda à equipa de coordenação da ULSM (Ana, Mafalda, Mariana e Rita) por me terem recebido tão bem, por todos os ensinamentos e por me terem permitido experienciar o verdadeiro significado do trabalho em equipa. Sem dúvida que me fizeram crescer muito a nível profissional e pessoal.

À minha orientadora, Doutora Joana Batuca, por toda a disponibilidade e supervisão durante a escrita do presente relatório.

Ao Tiago, pelo constante apoio e encorajamento ao longo destes últimos meses, que foram essenciais para manter a motivação e o desempenho. Transmitiu-me sempre a confiança necessária para superar as adversidades encontradas, sem duvidar das minhas capacidades.

Por fim, a todos os meus amigos, por me terem acompanhado sempre em todos os momentos, tornando o meu percurso académico tão marcante e completo, repleto de memórias, sorrisos e muitas histórias para contar.

**palavras-chave**

Investigação clínica; coordenação de estudos clínicos; Unidade Local de Saúde de Matosinhos; BlueClinical; ensaios clínicos; estudos observacionais.

**resumo**

No presente relatório são descritas as atividades realizadas durante o estágio curricular em coordenação de estudos clínicos, no âmbito do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica. O estágio decorreu na Unidade Local de Saúde de Matosinhos, uma das entidades parceiras da BlueClinical, desde setembro de 2022 até junho de 2023. O seu principal objetivo consiste em possibilitar aos alunos a oportunidade de colocar em prática os seus conhecimentos teóricos adquiridos.

O relatório encontra-se dividido em duas secções. A primeira corresponde a uma revisão bibliográfica acerca da importância do recrutamento de participantes na investigação clínica, incluindo uma análise de possíveis barreiras e estratégias associadas. A segunda secção apresenta as atividades realizadas durante o estágio curricular, revelando tanto os desafios enfrentados como os aspetos positivos identificados ao longo dos nove meses. Por fim, é possível concluir que o estágio possibilitou o desenvolvimento de competências profissionais e pessoais, necessárias para ingressar no mundo do trabalho e desempenhar com sucesso as atividades inerentes a um coordenador de estudos clínicos.

**keywords**

Clinical research; clinical research coordinator; Unidade Local de Saúde de Matosinhos; BlueClinical; clinical trials; observational studies.

**abstract**

This report describes the activities carried out during the internship in clinical study coordination, as part of the Master's Degree in Clinical Research Management. The internship took place at Unidade Local de Saúde de Matosinhos, one of BlueClinical's partner entities, from September 2022 to June 2023. Its main objective is to provide students with the opportunity to put into practice their acquired theoretical knowledge.

The report is divided into two sections. The first is a literature review on the importance of participant recruitment in clinical research, including an analysis of possible barriers and associated strategies. The second section presents the activities carried out during the internship, revealing both the challenges faced and the positive aspects identified over the nine months.

Finally, it is possible to conclude that the internship allowed for the development of professional and personal skills necessary to enter the world of work and successfully perform the activities of a clinical research coordinator.

# Índice

1. Introdução .....	14
1.1 Âmbito.....	14
1.2 Estado da Arte .....	15
1.2.1 Etapas de desenvolvimento de um novo medicamento .....	15
1.2.2 Aspectos Éticos e Regulamentares da Investigação Clínica .....	17
1.2.3 Ensaio Clínicos em Portugal .....	18
1.2.4 Benefícios dos Ensaio Clínicos.....	19
1.2.5 Coordenação de estudos clínicos numa unidade de saúde.....	21
1.2.6 A importância do recrutamento nos ensaios clínicos.....	22
1.2.7 Barreiras ao recrutamento de participantes.....	24
1.2.8 Estratégias para melhorar o recrutamento .....	29
1.2.9 Recrutamento Nacional .....	37
1.3 Entidade de Acolhimento .....	39
1.3.1 BlueClinical.....	39
1.3.2 Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE – Porto .....	42
2. Objetivos do estágio curricular .....	43
3. Descrição das atividades realizadas durante o estágio curricular.....	44
3.1 Avaliação de Exequibilidade.....	45
3.2 Visitas de Qualificação ( <i>Site Qualification Visits</i> ).....	46
3.3 Submissão do estudo às autoridades competentes .....	47
3.3.1 Submissões ao Conselho de Administração .....	51
3.3.2 Outras submissões ao Conselho de Administração .....	53
3.4 Visitas de Início ( <i>Site Initiation Visit – SIV</i> ) .....	54
3.5 Recrutamento ativo .....	56
3.5.1 Obtenção do Consentimento Informado.....	57
3.6 Visitas de <i>screening</i> .....	58
3.7 Randomização .....	60
3.8 Visitas de acompanhamento ao longo do estudo.....	61
3.8.1 Gestão e preparação de kits de colheitas para análise central.....	61
3.8.2 Preparação das visitas dos participantes: agendamento, transportes e worksheets .....	62
3.8.3 Dispensa do IMP .....	63
3.8.4 Administração do IMP.....	64
3.8.5 Envio das amostras biológicas e resultados das mesmas.....	64



3.8.6	Administração das despesas dos participantes .....	65
3.8.7	Estudos não intervencionais .....	65
3.8.8	Preenchimento de eCRFs.....	66
3.8.9	Reporte de eventos adversos e eventos adversos graves .....	67
3.8.10	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG Performance Status)</i> .....	67
3.8.11	Sistema de classificação CTCAE .....	68
3.8.12	Imagiologia e critérios RECIST em tumores sólidos .....	69
3.9	Visitas de fim de tratamento e/ ou fim de estudo .....	71
3.10	Visitas de <i>Follow-Up</i> .....	72
3.11	Visitas de Monitorização ( <i>Interim Monitoring Visits – IMV</i> ).....	73
3.12	Visitas de Encerramento ( <i>Study Close-Out Visits – COV</i> ) .....	74
3.12.1	Arquivo de registos.....	75
3.12.2	Uso compassivo da medicação .....	76
3.13	Auditoria VS Inspeção .....	76
3.14	Realização do mapa de produção .....	77
3.15	Panorama geral da participação nos estudos durante o estágio.....	78
4.	Desvios ao plano de atividades .....	81
5.	Discussão.....	82
6.	Conclusão.....	86
7.	Referências bibliográficas .....	87
8.	ANEXOS.....	92

## **Lista de abreviaturas**

AE – *Adverse Event*

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CA – Conselho de Administração

CDA – *Confidential Disclosure Agreement*

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CISCRP – *Center for Information and Study on Clinical Research Participation*

COV – *Close-Out Visit*

CRC – *Clinical Research Coordinator*

CRO – *Contract Research Organization*

CRP – *Clinical Research Partnership*

CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CTIS – *Clinical Trials Information System*

CV – *Curriculum Vitae*

DCC – Declaração de Condições do Centro

ECG – Eletrocardiograma

eCRF – *electronic Case Report Form*

ECHO – *Echocardiogram*

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

EMA – *European Medicines Agency*

EOT – *End Of Treatment*

EPE – Entidade Público Empresarial

EU-CTD – *European Union - Clinical Trial Directive 2001/20/EC*

EU-CTR – *European Union - Clinical Trial Regulation 536/2014*

EUPATI – *European Patients' Academy on Therapeutic Innovation*

FDA – *Food and Drug Administration*

FDF – *Financial Disclosure Form*

GCP – *Good Clinical Practice*

IBAN – *International Bank Account Number*

IATA – *International Air Transport Association*

ICF – *Informed Consent Form*

ICH – *International Council for Harmonisation*

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

IMP – *Investigational Medicinal Product*

IP – Investigador Principal

ISF – *Investigator Site File*  
ISR – Informações de Segurança de Referência  
IWRS – *Interactive Web Response System*  
MEGIC – Mestrado em Gestão de Investigação Clínica  
NIF – Número de Identificação Fiscal  
PAES – *Post-Authorization Efficacy Study*  
PASS – *Post-Authorisation Safety Study*  
PET – *Positron Emission Tomography*  
RM – Ressonância Magnética  
SAE – *Serious Adverse Event*  
SLD – *Sum Of The Longest Diameters*  
SIV – *Site Initiation Visit*  
SOPs - *Standard Operating Procedures*  
TAC – Tomografia Computadorizada  
UE – União Europeia  
ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos  
WMA – *World Medical Association's*

## Lista de figuras

<b>Figura 1</b> - Etapas do desenvolvimento de um novo medicamento .....	16
<b>Figura 2</b> - Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico ao INFARMED de 2005 a 2022 .....	19
<b>Figura 3</b> - Representação esquemática do retorno económico para Portugal por cada euro investido em investigação clínica.....	21
<b>Figura 4</b> - O coordenador de estudos clínicos como o elo entre os diferentes intervenientes da investigação clínica.....	22
<b>Figura 5</b> – Gráfico de barras representativo das barreiras ao recrutamento em estudos clínicos associadas ao envolvimento do participante.....	33
<b>Figura 6</b> - Organograma da Entidade BlueClinical (2022).....	41
<b>Figura 7</b> - Gráfico circular que representa os estudos clínicos por especialidade médica a decorrer na ULSM durante o período de estágio.....	42
<b>Figura 8</b> - Resumo esquemático do processo inicial de seleção de um dado centro de investigação clínica para a realização de um determinado estudo clínico.....	47
<b>Figura 9</b> - Submissão dos diferentes tipos de estudos clínicos com os quais foi possível contactar ao longo do estágio curricular, antes da entrada em vigor do novo Regulamento.....	48
<b>Figura 10</b> - Resumo do processo de submissão de um estudo clínico para aprovação por parte do Conselho de Administração (CA) da instituição.....	53
<b>Figura 11</b> - Esquema representativo das principais atividades de um coordenador de estudos clínicos antes, durante e após a visita de um participante ao centro de investigação.....	66
<b>Figura 12</b> - Gráfico de barras que representa o número de visitas que foram possíveis de realizar durante o estágio curricular (incluindo estudos intervencionais e estudos observacionais).....	72
<b>Figura 13</b> – Gráfico circular que representa a percentagem de estudos clínicos (ensaios clínicos e estudos observacionais) nos quais foi possível participar ao longo do estágio curricular.....	78
<b>Figura 14</b> – Gráfico circular que representa o número de estudos clínicos por etapa (ensaios clínicos e estudos observacionais) nos quais foi possível participar ao longo do estágio curricular.....	79
<b>Figura 15</b> – Gráfico de barras representativo do número de estudos clínicos (ensaios clínicos e estudos observacionais) por área terapêutica.....	79

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1</b> - Tabela que resume as principais barreiras e estratégias para melhorar o recrutamento nos ensaios clínicos.....	38
<b>Tabela 2</b> - Tabela representativa do <i>ECOG Performance Status</i> .....	68
<b>Tabela 3</b> - Sistema de Classificação CTCAE.....	69
<b>Tabela 4</b> - Visitas de monitorização (presenciais e remotas) por estudos clínicos (intervencionais e observacionais) na ULSM.....	74

## **Lista de anexos**

**Anexo A** - Tabela que resume a área clínica e indicação terapêutica de todos os estudos clínicos nos quais foi possível ter uma participação ativa durante o estágio curricular, mencionando a fase do estudo, o promotor e as respectivas atividades executadas.

**Anexo B** - Plano de atividades do estágio curricular.

# 1. Introdução

## 1.1 Âmbito

O presente relatório surge no âmbito do estágio curricular realizado no segundo ano do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica (MEGIC), da Universidade de Aveiro e Universidade Nova de Lisboa, no qual, os alunos, têm a oportunidade de contactar diretamente com o mercado de trabalho. Os estágios curriculares do MEGIC são realizados em parcerias com várias instituições nacionais ligadas à investigação clínica, permitindo aplicar, na prática, os conhecimentos teóricos adquiridos nas áreas de coordenação de ensaios clínicos, monitorização, gestão de projeto e ainda as áreas de assuntos regulamentares e éticos.

O estágio curricular foi realizado na BlueClinical - Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda, no âmbito da coordenação de estudos clínicos, numa das instituições parceiras desta empresa, a Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM). Decorreu durante um período de nove meses, com início em setembro de 2022 e término em junho de 2023, possibilitando um grande desenvolvimento profissional na área da investigação clínica.

O estágio ocorreu maioritariamente sob a orientação da Dr<sup>a</sup>. Maria João Gomes, *Head of BlueClinical CRP*, substituída pela Dr<sup>a</sup>. Ana Maia, em maio, e sob a orientação da Doutora Joana Bataca, investigadora da *NOVA Medical School*, Universidade Nova de Lisboa, juntamente com as restantes coordenadoras da ULSM.

O relatório apresentará, inicialmente, o estado da arte da investigação clínica, enfatizando a importância do recrutamento de participantes nos ensaios clínicos, dificuldades e estratégias de melhoria, seguindo-se uma descrição das atividades desempenhadas durante o estágio. Adicionalmente, é realizado um balanço final do mesmo, através da discussão das competências adquiridas e dificuldades enfrentadas.

## 1.2 Estado da Arte

### 1.2.1 Etapas de desenvolvimento de um novo medicamento

Na indústria farmacêutica, o processo de investigação e desenvolvimento de um novo medicamento inclui diversas etapas rigorosas, sendo bastante dispendioso.<sup>1</sup> Na maior parte das vezes, inicia-se com a descoberta e validação de várias moléculas de um novo alvo biológico de interesse, nomeadamente um recetor, enzima, proteína ou gene, envolvido num determinado processo biológico disfuncional, sendo que apenas as mais promissoras avançam para as fases seguintes. Esta fase inicial é conhecida como investigação básica.<sup>1,2</sup>

A partir do momento em que o alvo biológico é identificado como um potencial candidato, segue-se a fase da investigação pré-clínica, cujo principal objetivo é reunir informações de segurança básica, através da avaliação de efeitos tóxicos em órgãos alvo. Para tal, são realizados testes laboratoriais e em modelos *in-vitro* e *in-vivo*.<sup>2,3</sup>

Nos casos em que os estudos pré-clínicos são concluídos com sucesso, seguem-se os estudos clínicos em seres humanos. Segundo a Lei Portuguesa de Investigação Clínica, considera-se um ensaio clínico como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.<sup>4</sup> Estes são então projetados para testar a segurança e eficácia do medicamento em estudo no Homem e podem ser divididos em quatro fases: I, II, III e IV.<sup>2</sup>

O primeiro contacto do potencial medicamento com os seres humanos ocorre nos ensaios clínicos de fase I. Geralmente são conduzidos numa reduzida amostra de voluntários saudáveis ou até de doentes, consoante a toxicidade do candidato a medicamento. O principal objetivo é estabelecer a sua segurança, determinar uma dosagem de tolerabilidade e ainda identificar possíveis efeitos colaterais do mesmo.<sup>2,5</sup> Adicionalmente, avaliam as ações do organismo sobre o medicamento (farmacocinética) e aquilo que o medicamento provoca no organismo (farmacodinâmica).

Posteriormente, na fase II, é avaliada, de uma forma mais abrangente, a segurança do medicamento experimental e começa a ser estabelecida a sua eficácia, uma vez que o medicamento é testado na sua população alvo. Por esta razão são também intitulados de ensaios clínicos de terapêutica exploratória. Habitualmente incluem cerca de centenas de doentes.<sup>5</sup>

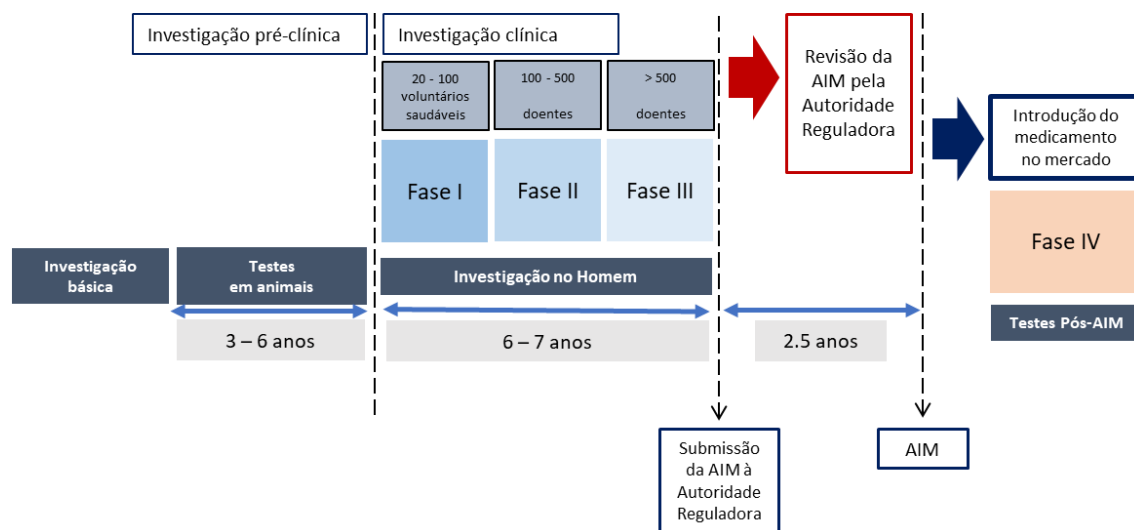
Por sua vez, os ensaios clínicos de fase III, também designados por ensaios de terapêutica confirmatória, avaliam a segurança e eficácia do medicamento em diferentes populações e utilizando diferentes dosagens (avaliação benefício-risco). Dado que incluem amostras de grande

dimensão requerem muitas vezes colaborações multi-institucionais, pelo que podem levar muitos anos até serem concluídos.<sup>5,6</sup>

Contanto que os resultados da investigação clínica demonstram que o composto é seguro e eficaz, é submetido às autoridades reguladoras um pedido de autorização de introdução no mercado (AIM). Nesta fase, as autoridades competentes analisam todos os dados recolhidos durante as diferentes fases de desenvolvimento do medicamento e tomam uma decisão com base na avaliação benefício-risco efetuada.<sup>6</sup>

A investigação sobre um novo medicamento não termina, mesmo quando as autoridades competentes aprovam a sua introdução no mercado. Neste momento surgem os ensaios clínicos de fase IV ou de uso terapêutico, com o propósito de avaliar a efetividade do medicamento na população, reunindo-se informações adicionais sobre a segurança e eficácia do mesmo, na prática clínica normal.<sup>2,6</sup> Além disso, como nesta fase os medicamentos estão acessíveis à população do “mundo real”, é possível serem avaliadas diferentes interações medicamentosas.<sup>7</sup>

A Figura 1 resume o processo de desenvolvimento de um medicamento, desde a investigação básica até ao momento da sua introdução no mercado, realçando os anos que cada uma das etapas pode requerer. A investigação clínica é a fase mais demorada de todo o processo, podendo durar cerca de 6 a 7 anos. Por sua vez, a investigação pré-clínica pode ter uma duração de 3 a 6 anos, enquanto o período de revisão para aprovação da AIM pode demorar aproximadamente 2 anos e meio.<sup>8</sup>



**Figura 1** – Etapas do desenvolvimento de um novo medicamento. Adaptado de Ciani, O. & Jmmi, C. The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. *Drug Design, Development and Therapy* vol. 8 2273–2281 Preprint at <https://doi.org/10.2147/DDDT.S49935> (2014).<sup>8</sup>



### 1.2.2 Aspetos Éticos e Regulamentares da Investigação Clínica

Durante vários anos, a investigação realizada nos seres humanos foi sujeita a uma precária regulamentação, tendo-se verificado a ocorrência de vários incidentes e abusos dos direitos humanos. Com base nas experiências passadas, desenvolveu-se até aos dias de hoje, uma estreita regulamentação a nível ético e legal, passando esta área a ser altamente regulamentada.<sup>9</sup>

Em 1948, foi criada a Declaração Universal dos Direitos do Homem, com o propósito de garantir a dignidade e o reconhecimento dos direitos humanos, ao afirmar que “todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e em direitos”.<sup>10</sup> Por sua vez, em 1964, surgiu a primeira versão da Declaração de Helsínquia, criada pela *World Medical Association* (WMA), contendo os princípios éticos e de autonomia que devem ser seguidos na investigação clínica, enfatizando os direitos e bem-estar dos seres humanos e a proteção das populações vulneráveis.<sup>11,12</sup> Atualmente, a Declaração de Helsínquia em vigor é a versão de 2013.

Em 1990, surgiu a necessidade de harmonizar as diretrizes subjacentes a cada país, através da criação da *International Council for Harmonisation* (ICH) por parte das agências regulamentares da Europa, Japão e Estados Unidos da América.<sup>13</sup> Este órgão tem como objetivo garantir o desenvolvimento eficiente de medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade, tendo criado a diretriz mais relevante na área da investigação clínica, a diretriz das Boas Práticas Clínicas: *ICH E6 (R2) – GCP (Good Clinical Practice)*. Este documento define-se como “um padrão ético e científico internacional para o desenho, a condução, o registo e a notificação de ensaios que envolvem a participação de seres humanos.”<sup>14</sup>

Desde o ano de 2004, a Diretiva 2001/20/EC da União Europeia (*European Union - Clinical Trial Directive 2001/20/EC - EU-CTD*), regula a condução de ensaios clínicos com medicamentos na União Europeia (EU).<sup>15</sup> Sendo uma Diretiva, é transposta na legislação nacional de cada Estado Membro, o que acabou por criar uma complexa estrutura na avaliação de ensaios clínicos multinacionais. Em Portugal, esta Diretiva foi adaptada pela Lei nº. 21/2014 de 16 de abril, que compreende toda a investigação em seres humanos, incluindo ensaios clínicos com medicamentos, estudos com dispositivos médicos, cosméticos, suplementos alimentares e estudos observacionais.<sup>4</sup>

O Regulamento nº 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril (*European Union - Clinical Trial Regulation 536/2014 - EU-CTR*), foi projetado para revogar a Diretiva 2001/20/EC, com o principal objetivo de simplificar e harmonizar a realização de ensaios clínicos em toda a União Europeia.<sup>16</sup> Isto porque o Regulamento é automaticamente transposto para todos os Estados Membro da UE, assim que entra em vigor, e preconiza a concretização de um procedimento de autorização de um ensaio clínico, baseado num único pedido, o que irá resultar numa só decisão, por meio de um portal exclusivo da UE.<sup>16</sup> O Regulamento foi aprovado em 2014,

porém ainda não tinha entrado em vigor, uma vez que aguardava a finalização do portal único CTIS (*Clinical Trials Information System*).<sup>17</sup>

O período de transição do EU-CTD para o EU-CTR tem a duração de três anos e iniciou a 31 de janeiro de 2022. Como tal, de 31 de janeiro de 2022 a 31 de janeiro de 2023, os promotores podiam submeter os ensaios clínicos das duas formas: ao abrigo da Diretiva 2001/20/CE ou sob o novo Regulamento dos Ensaios Clínicos.<sup>18</sup>

No dia 31 de janeiro de 2023, o novo Regulamento entrou em vigor e, a partir desta data, todos os pedidos de ensaios clínicos na UE devem ser solicitados através do portal desenvolvido. Isto significa que, atualmente, o CTIS é o único meio através do qual os promotores submetem os dados dos ensaios clínicos.<sup>18</sup> Espera-se que este procedimento vá facilitar a condução de ensaios clínicos multicêntricos e, conseqüentemente, aumentar o seu número. Contudo, os ensaios aprovados antes de 31 de janeiro de 2023, com base na Diretiva 2001/20/CE, podem continuar a ser regulados por esta até dia 31 de janeiro de 2025, se não for necessária nenhuma alteração. Caso contrário, os ensaios serão transferidos para o portal CTIS. Por fim, a partir do dia 31 de janeiro de 2025, todos os ensaios clínicos devem ser transferidos para a plataforma CTIS e passam a ser regulados pela EU-CTR.<sup>17</sup>

É de notar que enquanto a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency-EMA*) é responsável pela manutenção do CTIS, os estados-membros da UE estão encarregues da autorização e supervisão dos ensaios clínicos. Por sua vez, a Comissão Europeia garante a implementação do Regulamento de ensaios clínicos.<sup>18</sup>

Existem ainda um conjunto de outras normas e regulamentos que regem a investigação clínica na União Europeia, que podem ser encontradas no volume 10 do *EudraLex*.<sup>19</sup>

### **1.2.3 Ensaios Clínicos em Portugal**

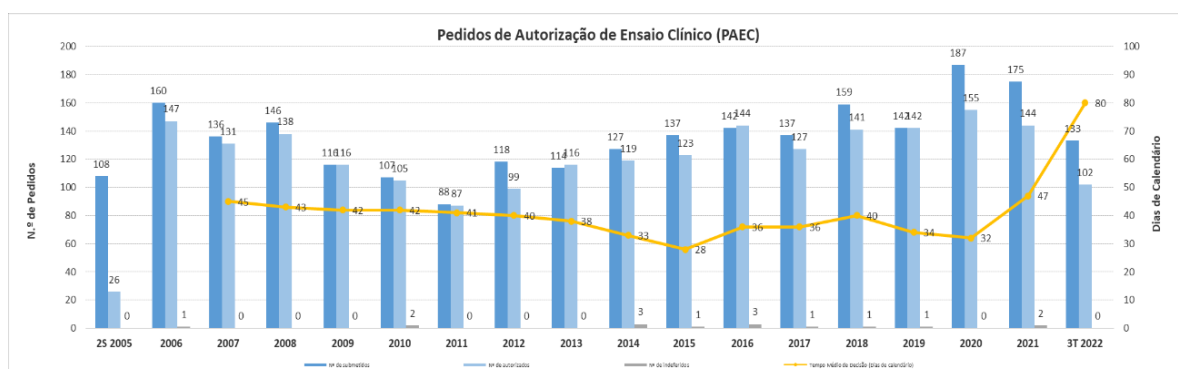
Comparativamente ao ano de 2011, em 2021 os ensaios de fase I em Portugal aumentaram consideravelmente, tendo a percentagem aumentado de 2% para 22%. Por sua vez, os ensaios clínicos de fase III mantêm-se como os mais comuns.<sup>20</sup> Em relação à área terapêutica, continua a ter maior representatividade a área de antineoplásicos e imunomoduladores, seguida da área do sistema nervoso central, com 64 e 18 ensaios, respetivamente, em 2022.<sup>21</sup>

Ao nível do impacto económico, em 2017 foi possível verificar que os ensaios clínicos contribuíram para um retorno de cerca de 87 milhões de euros.<sup>22</sup> Apesar deste registo positivo, Portugal ainda se encontra em níveis inferiores quando se trata do recrutamento de participantes e números de ensaios clínicos. Quando comparado com os restantes países europeus e, de acordo

com a avaliação realizada pela IQVIA, Portugal realizou até à data cerca de 2700 ensaios, o que representa apenas 8% da percentagem de ensaios clínicos a nível europeu.<sup>23</sup>

A investigação clínica tem, assim, obstáculos a ultrapassar em Portugal, nomeadamente no que diz respeito à regulamentação aplicável e aprovações de ensaios clínicos e contratos financeiros. Com a aprovação da Lei nº 21/2014, o prazo legal para autorização da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED) e emissão do parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) corresponde a 30 dias, não se incluindo os tempos de validação e resposta a pedidos de informação adicional. No entanto, grande parte dos países da Europa possuem prazos de aprovação bastante inferiores, tornando-se estes países mais competitivos.<sup>24</sup> Como referido anteriormente, o novo Regulamento virá ajudar a colmatar estas diferenças.

A figura 2 representa os pedidos de autorização de ensaios clínicos ao INFARMED. No ano de 2020 registou-se o maior número de pedidos de autorização de ensaios clínicos verificado desde 2006. Nos últimos dois anos, o tempo médio de aprovação aumentou consideravelmente, tendo atingindo o máximo no ano de 2022, com um período médio de 133 dias.<sup>21</sup>



**Figura 2** – Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico ao INFARMED de 2005 a 2022.<sup>21</sup>

As barras a azul escuro e as barras de cor azul clara representam, respetivamente, o número de submissões e o número de autorizações. As barras a cor cinenta correspondem ao número de indeferidos. Por sua vez, a linha amarela ilustra o tempo médio de decisão, em dias de calendário.

### 1.2.4 Benefícios dos Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos podem ser da iniciativa do investigador ou da indústria farmacêutica, sendo estes os mais comuns e com maior interesse económico para os países. Nos ensaios clínicos da iniciativa do investigador, o próprio investigador é responsável pelo desenho, submissão às autoridades competentes, execução e conclusão do ensaio.<sup>25</sup> Em contrapartida, nos ensaios clínicos da indústria farmacêutica, o investigador unicamente executa o protocolo previamente definido

pela indústria.<sup>14,24</sup> Ambos se encontram ao abrigo das Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice* - GCP) e legislação nacional e europeia.<sup>14</sup>

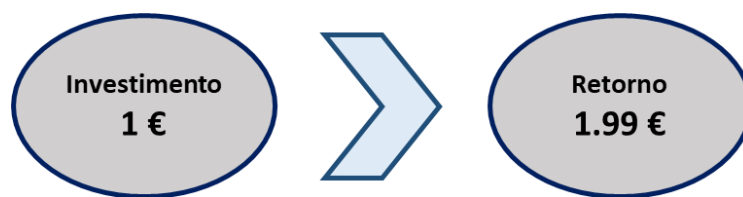
O principal objetivo dos ensaios da iniciativa da indústria consiste na obtenção de evidência científica robusta de segurança e de eficácia dos medicamentos para uso humano.<sup>24</sup> Por sua vez, embora sejam mais escassos, os ensaios da iniciativa do investigador são igualmente importantes, na medida em que visam responder a questões relevantes da prática clínica, que podem não ter tanto interesse comercial para a indústria farmacêutica e, como tal, poderiam não ser investigadas.<sup>24,25</sup> Para além disso, permitem desenvolver equipas de investigação que conduzem a publicações de grande impacto científico, o que possibilita aos centros serem considerados de referência.

Uma das principais vantagens dos ensaios clínicos relaciona-se com a possibilidade de proporcionar aos doentes o acesso antecipado e gratuito a novas terapêuticas promissoras, que ainda não estão disponíveis no mercado. Em muitas situações, nomeadamente em doenças oncológicas, os ensaios clínicos representam a última esperança para salvar a vida a um doente ou melhorar a sua qualidade de vida.<sup>23,24</sup> Para além disso, a investigação clínica pode representar o desenvolvimento de novos tratamentos inovadores para o benefício de futuros doentes.<sup>24</sup>

No que diz respeito aos profissionais de saúde, os ensaios clínicos permitem não só o aumento do seu conhecimento científico, como também ganhos a nível monetário e a aquisição de competências diversas, associadas particularmente a tecnologias inovadoras, o que potencia o seu melhor manuseamento futuro.<sup>23,24</sup> O estabelecimento de redes nacionais e internacionais de investigação, permite também a criação de centros de excelência nos países que se dedicam à realização de ensaios clínicos, com oportunidades de emprego para atividades de investigação. A criação de emprego, por sua vez, possibilita a retenção dos profissionais de saúde e providencia melhorias nos serviços prestados nas unidades de saúde, uma vez que os ensaios clínicos se caracterizam por elevados níveis de rigor e qualidade.<sup>24</sup>

Quanto aos benefícios económicos, uma vez que, no âmbito de um ensaio clínico, é o promotor do estudo que financia os tratamentos e meios complementares de diagnóstico dos participantes, os ensaios clínicos representam uma redução na despesa pública, o que contribui para a sustentabilidade dos serviços de saúde de um país.<sup>24</sup> Além disso, é frequente os hospitais adquirirem bens e serviços utilizados no decorrer dos ensaios, sendo bastante vantajoso para os doentes, além de permitir a criação de valor para outras indústrias.<sup>23,24</sup>

Posto isto, de uma forma direta ou indireta, os ensaios clínicos desempenham um papel fundamental no que diz respeito à economia dos sistemas de saúde de um país. Em Portugal, por cada euro investido em ensaios clínicos, obtém-se um retorno de 1.99 €, o que corresponde a cerca de 200 % (figura 3).<sup>24</sup>



**Figura 3** – Representação esquemática do retorno económico para Portugal por cada euro investido em investigação clínica.

### 1.2.5 Coordenação de estudos clínicos numa unidade de saúde

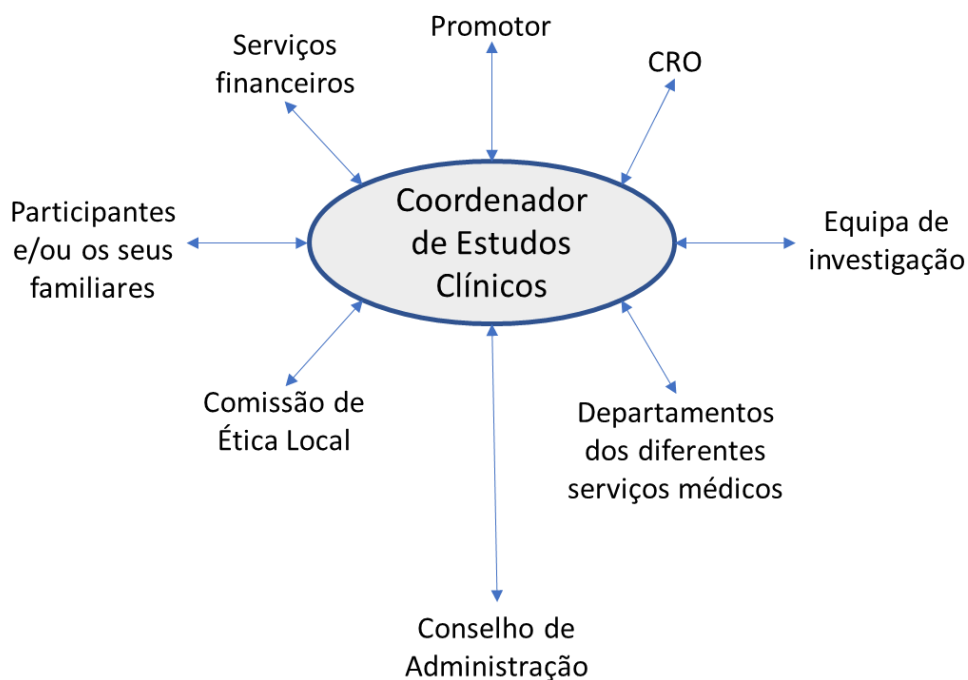
É de extrema importância a existência de centros de investigação clínica bem estruturados nas unidades de saúde, que fornecem acesso a tecnologias, serviços e consultoria especializada para os investigadores. Desta forma, os centros de investigação promovem o desenvolvimento do conhecimento e contribuem, estrategicamente, para aprimorar a qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes. Por conseguinte, impulsionam a inovação, melhoraram a saúde da população e têm impacto nos domínios económicos.<sup>26</sup>

Embora as equipas de investigação se caracterizem pela sua multidisciplinariedade, é unânime o reconhecimento do coordenador de estudos clínicos (*Clinical Research Coordinator - CRC*) como elemento crucial para a condução dos ensaios clínicos de acordo com os padrões de qualidade exigidos. Isto porque o coordenador é responsável pela gestão dos assuntos associados ao ensaio clínico, sendo o principal elo entre o promotor e os diferentes elementos dos variados departamentos da equipa, incluindo o investigador principal (IP), sub-investigadores, enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de laboratório, técnicos de cardiologia, entre outros.<sup>27</sup>

As funções de um CRC podem ser divididas em diferentes campos.<sup>28</sup> No que diz respeito à área administrativa, os CRCs são responsáveis por agendar as consultas dos participantes, bem como os exames que os mesmos devem realizar no âmbito do estudo; rececionar e validar as despesas dos doentes; apoiar as fases de exequibilidade, qualificação e submissão de estudos clínicos e, se aplicável, preparar auditorias e inspeções. Por outro lado, no decorrer do estudo, o CRC também é responsável pelo registo e randomização dos doentes, assim como pela atribuição da medicação do estudo, através da plataforma IWRS (*Interactive Web Response System*); gestão e preparação dos kits de laboratório centrais; reporte de eventos adversos (*Adverse Events - AEs*) e eventos adversos graves (*Serious Adverse Events – SAEs*); introdução de dados nos Cadernos de Recolha de dados eletrónicos (*eletronic Case Report Forms – eCRFs*) e colaboração com os monitores nas visitas de monitorização. Para além disso, o CRC pode desempenhar algumas tarefas clínicas, como por exemplo identificar potenciais participantes, avaliar critérios de elegibilidade e auxiliar os participantes no preenchimento de escalas e/ ou questionários. Por último, o CRC também participa

em reuniões de investigadores referentes aos estudos clínicos e pode ainda apresentar funções na área da gestão de dados/ estatística, através da criação de bases de dados, por exemplo.<sup>28</sup>

Desta forma, é possível concluir que o CRC possui um conjunto de responsabilidades que representam a conexão entre o promotor, os participantes e todos os restantes elementos clínicos. A figura 4 representa todas essas interações que a função de coordenador de estudos clínicos implica.<sup>28</sup>



**Figura 4** – O coordenador de estudos clínicos como o elo entre os diferentes intervenientes da investigação clínica. Adaptado de Mora, V. *et al.* Clinical research coordinators: Key components of an efficient clinical trial unit. *Contemp Clin Trials Commun* **32**, (2023).<sup>28</sup>

### 1.2.6 A importância do recrutamento nos ensaios clínicos

Usualmente, cada ensaio clínico pretende dar uma resposta à questão de investigação principal definida inicialmente. Para tal, e tendo em conta o objetivo de cada estudo, é previamente definido um número mínimo necessário de participantes, uma vez que a integridade e a validade de um estudo também dependem do tamanho adequado da amostra.<sup>29</sup> Deste modo, a participação de um número oportuno de participantes num ensaio clínico atua como base para provar ou refutar a hipótese do estudo.<sup>30</sup>

Uma das razões pelas quais é de extrema importância recrutar o número de participantes previamente estipulado consiste em evitar os chamados estudos de baixa potência, que podem

causar erros do Tipo II.<sup>30</sup> Estes são vulgarmente definidos como “falsos-negativos” e ocorrem quando o investigador falha em rejeitar uma hipótese que efetivamente é falsa, devido ao poder estatístico insuficiente da análise realizada.<sup>31</sup> Por exemplo, um ensaio clínico pretende testar a eficácia de um determinado medicamento numa dada condição ou indicação terapêutica. Se o tamanho da amostra for reduzido e não atingir o expectável, podem existir diferentes interpretações. Pode concluir-se que o tratamento efetivamente não é eficaz para a condição estabelecida ou, por exemplo, que o tratamento até pode ser eficaz, porém, devido à baixa amostra do estudo, não foi possível identificar vantagens estatisticamente significativas. Além disso, por exemplo, ao comparar tratamentos, é mais provável que não se encontrem diferenças entre os mesmos, quando realmente elas existem.<sup>29,32</sup> Em conclusão, um recrutamento inadequado pode originar um estudo com poder insuficiente, o que leva a considerar resultados clinicamente relevantes como estatisticamente não significativos. Consequentemente, o risco de uma intervenção eficaz ser descartada antes de ser estabelecido o seu verdadeiro valor aumenta.<sup>33</sup> Estes erros não são totalmente evitáveis, contudo, é possível reduzir a probabilidade de ocorrerem, através do cálculo adequado do tamanho da amostra, isto é, do número de participantes recrutados, que já deve ter em conta a percentagem de desistências. Isto porque, quanto maior for o número de participantes no estudo, menor é a probabilidade de os resultados diferirem consideravelmente da população.<sup>31</sup>

O recrutamento insuficiente de participantes diminui então a validade dos resultados do estudo, o que tem sérias consequências, na medida em que provoca atrasos no desenvolvimento e disponibilização de novas terapias potencialmente benéficas para a população alvo. Na maior parte das vezes, para que se consiga atingir a taxa de recrutamento previamente definida, é necessário estender o período de recrutamento, o que implica mais gastos de recursos e de tempo.<sup>29</sup> Portanto, estas situações representam grandes fardos económicos quando não é possível recuperar os gastos financeiros, nomeadamente os custos que são fixos e não por participante recrutado.<sup>34</sup> Esta situação afeta particularmente os ensaios clínicos da iniciativa do investigador, uma vez que estes se caracterizam por reduzidos recursos humanos e financeiros, redes de investigação subdesenvolvidas e um planeamento insuficiente, quando comparados com os ensaios clínicos da iniciativa da indústria farmacêutica.<sup>35</sup> No entanto, nestes, as farmacêuticas também acarretam grandes prejuízos financeiros quando os períodos de recrutamento são estendidos e têm de investir no sentido de recrutar participantes.

Posto isto, incluir um número adequado de participantes é indispensável para a obtenção de resultados robustos e confiáveis e, desta forma, não colocar em risco a qualidade dos dados do estudo, implicar mais custos do ensaio clínico ou atrasar a disponibilidade de novos tratamentos à população.<sup>34,36</sup>

Apesar da sua extrema importância, o recrutamento de participantes representa um desafio contínuo e complexo para a realização de ensaios clínicos, sendo a principal causa de encerramento prematuro de ensaios clínicos um número de participantes insuficiente.<sup>34,37</sup> Somente cerca de um terço de todos os ensaios recrutam o número de participantes definidos inicialmente, pelo que as metas de recrutamento persistem em ser um problema.<sup>34,38</sup> Estima-se que cerca de 86% e 69% de todos os ensaios clínicos realizados no Estados Unidos da América e no Reino Unido, respetivamente, falham em atingir as metas de recrutamento, no prazo previamente estabelecido. Tal sugere que, embora ocorram diferenças entre os sistemas de saúde de cada país, os obstáculos relacionados ao recrutamento são comuns.<sup>34</sup>

Foi realizado um estudo no sentido de quantificar o desempenho do recrutamento em ensaios clínicos de fase III, cujo promotor é a indústria farmacêutica, conduzidos globalmente entre 2008 e 2019. Este estudo demonstrou que, nos últimos 12 anos, a duração do recrutamento para os ensaios clínicos de fase III aumentou de 13 meses (período médio em 2008-2011) para 18 meses (2016 - 2019). Adicionalmente, constatou-se que o número de participantes em ensaios clínicos diminuiu consideravelmente de 2012 a 2015 e de 2016 a 2019.<sup>36</sup>

Assim sendo, o recrutamento de participantes continua a ser um tema com interesse a abordar.

### **1.2.7 Barreiras ao recrutamento de participantes**

Uma vez que o recrutamento de participantes constitui um fator decisivo para o sucesso na condução de ensaios clínicos e, tendo em conta o impacto negativo que lacunas neste podem representar, é extremamente importante identificar os desafios associados ao recrutamento.

De uma maneira geral, estes podem ser agrupados em 5 categorias principais:<sup>35</sup>

#### **1) Relacionadas com os participantes;**

No sentido de compreender quais as possíveis razões para o insucesso do recrutamento num ensaio clínico, um estudo contou com 49 entrevistas realizadas a uma amostra intencional de interessados em ensaios clínicos.<sup>35</sup> Um dos aspetos apontados nestas entrevistas relaciona-se com a falta de motivação dos doentes em participar em estudos com protocolos excessivamente complexos e exigentes. Ou seja, estudos que preconizam um elevado número de procedimentos para que o doente possa ser incluído ou procedimentos invasivos, por exemplo várias consultas com colheita de diversas amostras biológicas e até mesmo biópsias.<sup>35,36,39</sup> Além disso, no caso específico dos ensaios clínicos oncológicos, que envolvem participantes de certa forma mais debilitados e que



requerem tratamentos de alto risco, estes lidam com várias informações e emoções, o que frequentemente resulta na sua relutância em submeter-se a mais procedimentos físicos.<sup>35,40</sup>

Um outro aspeto que tem grande impacto no recrutamento diz respeito à consciência e atitude dos potenciais participantes, na medida em que há doentes que não estão disponíveis para saber mais acerca de alternativas terapêuticas para o seu estado de saúde e outros que têm receio de serem submetidos a toxicidades desconhecidas do medicamento experimental.<sup>37</sup> Os doentes podem avaliar a relação risco-benefício da participação no estudo e superestimar a probabilidade de ocorrência de eventos adversos associados ao medicamento experimental, bem como a sua gravidade, em comparação com outras opções já no mercado. Desta forma, pode comprometer-se o processo de consentimento informado e, conseqüentemente, o recrutamento do estudo.<sup>41</sup> Por outro lado, existem ainda doentes que têm receio de serem alocados ao braço de placebo, quando não existe um comparador ativo, e desta forma não terem igualmente acesso ao medicamento experimental, mesmo estando a sujeitar-se aos procedimentos que o estudo envolve.<sup>37</sup> Portanto, de uma forma geral, a falta de literacia sobre os ensaios clínicos leva a que estes possam ter uma conotação negativa, o que representa uma importante barreira ao recrutamento.<sup>24,42</sup>

O que constitui igualmente um entrave aos participantes em considerar a sua participação num dado ensaio clínico diz respeito à sua falta de confiança nos sistemas de saúde (médicos, investigadores, a própria investigação, medicamentos, entre outros) e à carência de conhecimento de serviços de apoio, nomeadamente a nível de questões financeiras.<sup>37,42</sup> Alguns estudos demonstraram que, geralmente, populações com recursos financeiros baixos, nomeadamente minorias e doentes sem planos de saúde, são sub-representadas em ensaios clínicos oncológicos. Pelo contrário, doentes monetariamente favoráveis parecem participar mais frequentemente nos ensaios clínicos de oncologia.<sup>41</sup> Além disso, dados recentes revelaram que os recursos financeiros dos doentes têm impacto em todo o tratamento contínuo do cancro, incluindo a não adesão à terapêutica, pior qualidade de vida e diminuição da capacidade para tomar decisões no campo da saúde, como por exemplo a vontade para participar em ensaios clínicos.<sup>43</sup> Os custos indiretos associados à participação num ensaio clínico podem incluir despesas de transportes relativas às suas deslocações para visitas ou procedimentos do estudo, perda de horas de trabalho ou despesas relacionadas com o tratamento de eventos adversos relacionados com o medicamento do estudo, como por exemplo consultas de atendimento de urgência, medicamentos de suporte, hospitalizações, entre outros.<sup>37,43</sup> A indústria responsabiliza-se por suportar maioritariamente estes custos, porém, novamente, muitas das vezes os doentes não têm conhecimento desta informação.<sup>44</sup> Ainda neste tópico, pode acontecer que, devido a eventos adversos ou à não adesão da terapêutica ou procedimentos do ensaio, uma pequena fração de participantes seja retirada do estudo, por decisão do investigador.<sup>30</sup>

### 1.1) Retenção de Participantes

Por último, outro obstáculo identificado neste ponto diz respeito aos participantes que decidem retirar voluntariamente o seu consentimento do estudo, o que pode influenciar a validade dos resultados do mesmo. Isto porque os participantes que saem precocemente de um estudo podem ter características ou condições associadas bem diferentes daquelas dos participantes que permanecem até ao final do estudo, o que acaba por enviesar os resultados obtidos.<sup>30</sup>

Esta situação requer, normalmente, a procura de novos participantes para o ensaio clínico, de modo a não comprometer o poder adequado para que os resultados do estudo sejam válidos. Por vezes, isso traduz-se não só num aumento da duração do estudo e, conseqüentemente, dos custos associados, como também num atraso na obtenção de resultados importantes.<sup>30</sup>

Ainda que a ação de retirar voluntariamente o consentimento informado de um estudo seja um direito intrínseco a cada participante, podendo acontecer a qualquer momento num ensaio clínico, sem qualquer tipo de justificação ou consequência negativa para o doente, quando esta taxa excede os 20%, é provável que os resultados do estudo sejam enviesados.<sup>30,45</sup>

#### 2) Relacionadas com o plano de recrutamento e a equipa de investigação;

Os ensaios clínicos requerem um forte envolvimento, cooperação e comprometimento de todas as entidades envolvidas no estudo. O plano de recrutamento, incluindo o cronograma, deve ser idealizado com cautela e antecedência. Por vezes, este é desenvolvido e implementado numa fase tardia, o que causa vários constrangimentos, dado que podem ser necessários recursos que levam tempo a serem concretizados, sendo um motivo que pode interferir com o processo de recrutamento.<sup>30</sup>

Podem ser perceptíveis conflitos entre os profissionais de saúde, no que diz respeito a ambições e hierarquias, o que pode ter interferência na implementação de um estudo conforme planeado, influenciando a capacidade de recrutar participantes para determinado ensaio clínico.<sup>35</sup> Além disso, por vezes existem constrangimentos associados ao tempo que é dedicado à investigação clínica, à formação limitada e escassez de recursos humanos, o que pode levar ao *turnover*, nomeadamente da equipa de coordenação, dando origem a uma equipa de investigação instável.<sup>24</sup> Como consequência, o período de recrutamento muitas vezes é prolongado, o que tem impacto na motivação de quem está a recrutar e na restante equipa.<sup>35</sup>

#### 3) Relacionadas com o financiamento;

Existe uma adversidade comum aos médicos, particularmente notória nos ensaios clínicos da iniciativa do investigador, que se relaciona com a falta de orçamento adequado e suficiente para a

duração de um ensaio clínico randomizado.<sup>37</sup> Isto porque, como anteriormente referido, por norma, o recrutamento de participantes de um estudo demora mais tempo do que o previsto. O que se verifica é que, na maior parte das vezes, o investigador não possui recursos financeiros adicionais para suportar o prolongamento do recrutamento de um determinado estudo, pelo que o mesmo é interrompido precocemente.<sup>35</sup>

Quanto aos ensaios em que o promotor é a indústria farmacêutica, como mencionado previamente, a insuficiência de participantes acarreta igualmente mais custos logísticos e financeiros, o que se traduz em grandes fardos económicos, por vezes difíceis de gerir. Esta situação resulta igualmente no atraso do recrutamento de participantes.<sup>34</sup> De acordo com a *Guide To Patient Recruitment* cerca de 19% dos ensaios clínicos encerraram, prematuramente ou não, devido ao reduzido número de participantes.<sup>39</sup>

Portanto, em resumo, é importante salientar que a falta de financiamento adequado para um ensaio clínico pode constituir um obstáculo ao recrutamento de pacientes, já que um financiamento insuficiente não seria capaz de cobrir os custos adicionais decorrentes de um recrutamento abaixo do esperado.

#### 4) Relacionadas ao ambiente de investigação;

O ambiente regulamentar e ético associado ao plano de recrutamento em ensaios clínicos envolve procedimentos burocráticos bastante rigorosos. Estes procedimentos consomem muito tempo, pelo que normalmente já estão incluídos quando se planeia o desenho de um estudo. São valorizados na sua maioria, visto que garantem a segurança dos participantes no estudo. Se o tempo exigido para obter todas as aprovações necessárias não fosse contabilizado nas fases de planeamento do estudo, esta regulamentação aplicável poderia causar atrasos muito mais significativos no início do recrutamento.<sup>35</sup>

Em ensaios clínicos com recrutamento a nível global, alguns países acabam por ser mais competitivos do que outros, devido aos diferentes prazos de aprovação de ensaios clínicos ou de emendas ao protocolo. Comparando com os prazos em vigor nos restantes países europeus, Portugal é, neste momento, pouco competitivo. Como anteriormente referido, o prazo legal para emissão de parecer de pedidos de ensaios clínicos pela CEIC e INFARMED é de 30 dias, sem incluir o tempo de pedido de informação adicional e a respetiva validação. Em contrapartida, por exemplo, na Bélgica, os prazos podem chegar aos 15 dias para ensaios de fase I.<sup>24</sup> As aprovações tardias, podem resultar na diminuição do período de recrutamento e, conseqüentemente, num menor número de doentes recrutados, pelo que menos doentes terão acesso à terapia inovadora dos ensaios.<sup>35</sup> Apesar desta situação constituir um problema até à data, espera-se que com o novo

Regulamento sejam harmonizados os prazos de aprovação entre todos os países, contribuindo de forma positiva para esta lacuna no recrutamento de participantes.<sup>24</sup>

Adicionalmente, ao longo do estudo podem surgir questões éticas, associadas a novas descobertas sobre o tratamento ou a intervenção, o que implica mais tempo consumido neste campo e menos dedicado ao recrutamento de participantes.<sup>29</sup>

#### 5) Relacionadas com o desenho e/ ou protocolo do estudo.

Quanto a este tópico, a barreira mais salientada para o recrutamento de participantes se tornar continuamente lento remete para os rígidos critérios de inclusão e de exclusão de determinados protocolos.<sup>29</sup> Frequentemente, uma percentagem dos participantes em *screening* falha algum critério de elegibilidade.<sup>30</sup> Esta condição não permite atingir o número de participantes para um dado ensaio clínico, comprometendo o recrutamento de doentes.<sup>29</sup> Nestes casos, o promotor, após receber este *feedback* por parte dos centros, pode proceder a alterações aos critérios de inclusão e de exclusão do estudo, de forma que estes englobem um maior número de possíveis participantes em ensaios clínicos.<sup>29</sup> No entanto, como já referido, estas alterações ao protocolo consomem muito tempo em aprovações pelas autoridades competentes, pelo que retarda a inclusão desses participantes em ensaios clínicos.<sup>35</sup>

Eventualmente, o próprio desenho do estudo pode ser muito complexo e torna-se difícil de explicar à equipa de investigação e até mesmo aos potenciais participantes, o que compromete o esclarecimento dos doentes face ao ensaio clínico em questão e, conseqüentemente, o recrutamento.<sup>35,41</sup>

Outra razão mencionada com frequência diz respeito aos procedimentos previstos para o recrutamento que, por vezes, não são compatíveis com a prática clínica, constituindo mais um desafio para o processo de recrutamento de doentes.<sup>35</sup>

Por fim, verifica-se uma maior dificuldade em recrutar doentes para ensaios clínicos cujo objetivo é estudar determinadas doenças com baixa prevalência na população local.<sup>35</sup>

Além das barreiras principais categorizadas em 5 grupos, diferentes artigos destacaram ainda outras dificuldades que poderão ter alguma implicação no recrutamento de ensaios clínicos. Por exemplo, a falta de alcance dos investigadores e equipas de investigação à comunidade, bem como a falta de envolvimento da equipa de investigação e a ausência de acompanhamento durante o próprio processo de recrutamento.<sup>42</sup>

Posto isto, diversos obstáculos contribuem para as baixas taxas de recrutamento em ensaios clínicos, nomeadamente critérios de elegibilidade demasiado restritos, visitas e testes onerosos preconizadas pelos protocolos dos estudos, assim como obstáculos financeiros e educacionais entre

médicos e possíveis participantes. A participação de doentes em ensaios clínicos é ainda dificultada devido a outros fatores demográficos, como por exemplo o nível socioeconómico.<sup>43</sup>

Assim sendo, de forma a ultrapassar as barreiras à participação em ensaios clínicos e melhorar as taxas de recrutamento e a retenção de participantes, é necessária uma colaboração contínua no desenvolvimento de estratégias entre as partes interessadas.<sup>41,43</sup>

### **1.2.8 Estratégias para melhorar o recrutamento**

A maioria das barreiras anteriormente referidas são evitáveis na fase de planeamento do recrutamento de um estudo, tendo em consideração o treino da equipa de investigação, de modo a aumentar o seu conhecimento do protocolo e a sua motivação.<sup>30,35</sup>

Os desafios descritos podem ou não estar sob o controlo dos investigadores. Por exemplo, o suporte das unidades de saúde ou de investigadores mais experientes podem contribuir para que os investigadores menos experientes consigam antever e atuar sobre alguns dos obstáculos do recrutamento. Por outro lado, há desafios que dificilmente o investigador consegue controlar, uma vez que se relacionam com financiamentos externos, comissões de ética, autoridades regulamentares ou até mesmo com os promotores. Estas são as barreiras maioritariamente associadas ao ambiente de investigação e financiamento.<sup>35</sup>

De uma maneira geral, e segundo a *Guide to Patient Recruitment*, as estratégias para melhorar o recrutamento podem ser agrupadas em quatro temas principais<sup>39</sup>:

a) Viabilidade do estudo:

Neste tópico incluem-se estratégias para colmatar principalmente as barreiras relacionadas com:

- A dificuldade em encontrar doentes que cumpram os critérios de elegibilidade;
- visitas dos participantes muito frequentes ou que implicam grandes distâncias e gasto de tempo;
- Recursos limitados nos centros de investigação.

Todas estas questões devem ser analisadas antes da seleção de um dado centro de investigação para um determinado estudo, ou seja, na fase de qualificar o centro e avaliar a viabilidade do estudo, otimizando, assim, o processo de seleção do centro.<sup>39</sup>

Os investigadores dos centros devem avaliar cautelosamente os critérios de inclusão e de exclusão do protocolo do estudo durante esta fase, de modo a assegurar que terão acesso à população de participantes necessária.<sup>39</sup> Os critérios de elegibilidade são vantajosos na medida em que garantem uma amostra bem definida de participantes. Contudo, restringir demasiado estes critérios também

pode trazer desvantagens ao nível da generalização da interpretação dos resultados obtidos para a população. Por exemplo, em ensaios que pretendem estudar os acidentes vasculares cerebrais, se os critérios de inclusão incluírem pessoas mais jovens, para além de ser difícil encontrar doentes nesta faixa etária que cumpram os critérios de inclusão, será menos provável de generalizar, posteriormente, os resultados para a população tendencialmente mais velha. Assim sendo, deve existir um balanço equilibrado entre os benefícios de critérios mais rígidos VS critérios menos rígidos, de forma que os resultados de um estudo contemplem grande parte da população.<sup>30</sup>

Relativamente ao desenho do estudo, este também deve ser analisado nesta fase de qualificação. Assim, qualquer questão ou preocupação sobre o mesmo pode ser expressa ao promotor do estudo, para que possíveis alterações ao protocolo tenham a oportunidade de serem consideradas antes do estudo estar ativo no terreno.<sup>34</sup>

No que diz respeito aos recursos, verifica-se muitas vezes que estes são subestimados, pelo que os centros devem apostar mais ao nível do conhecimento dos meios que possuem e têm disponíveis, de forma a compreender melhor quais os desafios associados a estes. Por exemplo, identificar se o problema é a equipa ser inexperiente, a existência de *softwares* muito lentos ou processos demasiado manuais. Tendo o desafio alvo compreendido, é possível atuar diretamente nessa questão, tornando mais eficiente o recrutamento de participantes.<sup>34</sup>

Para a otimização do processo de recrutamento, os centros devem trabalhar no desenvolvimento de bases de dados de doentes e de gestão de ensaios. As bases de dados são úteis para recolher e gerir a informação associada a potenciais participantes e podem ser articuladas com um sistema de gestão de ensaios, possibilitando, por exemplo, a criação de um módulo específico para o recrutamento de doentes disponíveis. Aliada a esta questão, uma das estratégias úteis a ser colocada em prática consiste no estabelecimento de redes de referência de doentes. Para tal, devem ser identificados os centros para referência, bem como a sua localização e equipa de investigação, numa plataforma comum a vários profissionais de saúde, onde centros referenciadores e centros de referência podem aceder. Assim, mais facilmente estes centros se podem tornar referenciadores, encaminhando os seus doentes para os locais onde estão a decorrer ensaios que considerem adequados.<sup>39</sup>

Além disso, com uma base de gestão de ensaios é possível rapidamente avaliar os ensaios ativos e em submissão num dado centro. Esta situação pode também ser importante no sentido de impedir que os centros aceitem estudos que englobam a mesma população-alvo de outros estudos já existentes (estudos competitivos), evitando, assim, o impacto negativo que isso poderia ter no recrutamento.

Posto isto, a fase de viabilidade de um estudo é crucial para os centros de investigação avaliarem a sua importância e relevância e analisarem a sua capacidade de recrutamento antes de este ser aceite. Deste modo, é possível prevenir o fracasso no que diz respeito ao recrutamento de participantes.<sup>34</sup>

b) Start-Up:

Embora os centros não consigam controlar diretamente os cronogramas das comissões de ética e autoridades regulamentares, existem algumas medidas que podem acelerar o tempo de espera associados a estes procedimentos. Por exemplo, no caso particular dos ensaios da iniciativa do investigador, é importante que as equipas se familiarizem com os requisitos éticos obrigatórios, de modo a desenvolver um protocolo final e uma brochura do investigador com um menor potencial de comentários e ciclos de revisão, o que normalmente consome muito tempo (4 a 6 semanas).<sup>39</sup>

É de extrema importância para o sucesso do recrutamento que sejam definidos inicialmente um orçamento e plano de recrutamento, além de requisitos do investigador principal. Paralelamente, nesta fase inicial do estudo, é relevante que os recursos necessários sejam novamente avaliados, de uma forma clara. Isto porque, como referido anteriormente, se as equipas não tiverem a capacidade de realizar as atividades de recrutamento, devido à falta de recursos e/ ou de um correto planeamento desta atividade de enorme importância, podem ocorrer atrasos no recrutamento. Ou seja, se não houver um correto planeamento bem como orçamento suficiente, não será possível recrutar elementos adicionais necessários à equipa de investigação ou contratar serviços externos de suporte ao centro para colmatar as lacunas aos recursos existentes nos centros de investigação.<sup>34</sup> Desta forma, é muito importante definir, vários meses antes da data de início de um estudo, um orçamento para o processo de recrutamento que inclua o cronograma das atividades, os recursos necessários e os respetivos responsáveis.<sup>30</sup>

É de notar que deve ser realizado um balanço equilibrado deste orçamento, pois mesmo quando o orçamento é limitado, é relevante que sejam definidos valores para recursos em específico do plano de recrutamento.<sup>34</sup>

Adicionalmente, também devem ser negociados e aprovados, na fase inicial de um estudo, orçamentos para a divulgação de ensaios clínicos, de maneira a informar doentes e profissionais de saúde acerca das instituições dedicadas aos ensaios clínicos que se encontram com recrutamento ativo. Este plano de orçamento associado à divulgação deve ser realizado antes da submissão para aprovação ética, de forma que também possa ser revisto nessa aprovação.<sup>39</sup> A nível nacional, a CEIC estabelece princípios orientadores para a submissão e autorização prévia para a divulgação de ensaios clínicos em locais específicos.<sup>46</sup>

Assim sendo, durante a fase inicial de um estudo, é indispensável o desenvolvimento de um plano antes do início do recrutamento que inclua orçamentos, aprovações éticas e regulamentares e treino

à equipa de investigação quanto aos recursos disponíveis.<sup>34</sup> Ao serem detalhados e preventivos, os investigadores estão prontos para recrutar mais eficazmente.<sup>30</sup>

c) Métodos de recrutamento:

Como referido, um dos facilitadores para o sucesso do recrutamento tem por base uma estratégia muito bem delineada do plano de recrutamento, incluindo as responsabilidades devidamente distribuídas por toda a equipa de investigação.<sup>39</sup>

A tecnologia pode desempenhar um papel importante na otimização dos processos locais de recrutamento, como é o caso da plataforma *StudyTeam*, ao automatizar tarefas repetitivas que consomem tempo e que podem ser dedicadas a atividades complexas e de alto valor. O objetivo é substituir os métodos tradicionais de solicitação de informações de recrutamento requeridas, através de *templates*, *e-mails* ou chamadas telefónicas, proporcionando uma visibilidade antecipada dos dados de recrutamento, pré-seleção e *screening* de um estudo num determinado centro de investigação. É importante ressaltar que os dados inseridos nesta plataforma são tratados de forma confidencial. Os centros que utilizaram a plataforma mencionada revelaram um aumento de 22% de participantes em comparação com os centros que não utilizam. No caso específico da *Sanofi*, verificou-se um aumento de 21% no número de participantes com o uso da *StudyTeam*.<sup>47</sup>

De uma forma geral, os principais recursos da plataforma consistem em:

- Compartilhar automaticamente dados de recrutamento, evitando que os centros dupliquem o trabalho e insiram informações redundantes nos registos tradicionais de pré-*screening*.
- Manuseamento fácil, tornando os centros mais produtivos no estudo.
- Sistema único para rastrear participantes, em todos os promotores e *Contract Research Organization* (CROs), reduzindo a carga dos centros.

Assim sendo, a plataforma *StudyTeam* possibilita uma comunicação bilateral entre promotores e centros, incorporando a tecnologia de duas partes interessadas a uma mesma plataforma.<sup>47</sup>

Com o intuito de aumentar a consciencialização da população-alvo, torna-se igualmente relevante promover a literacia em ensaios clínicos. Frequentemente, as equipas são muito otimistas quanto à taxa de recrutamento que conseguem atingir com o mínimo de gastos possíveis. No entanto, promover os ensaios clínicos e as atividades associadas é muito importante, de forma que a população tenha cada vez mais conhecimento sólido sobre a área e, conseqüentemente, possa participar mais ativamente e conscientemente nos ensaios clínicos.<sup>39</sup>

No ano de 2017, foi constituída a *European Patient's Academy* (EUPATI) Portugal, uma associação sem fins lucrativos, cujo objetivo é promover informações sobre os processos de investigação clínica, facilitando o envolvimento dos doentes nesta área.<sup>24,48</sup>

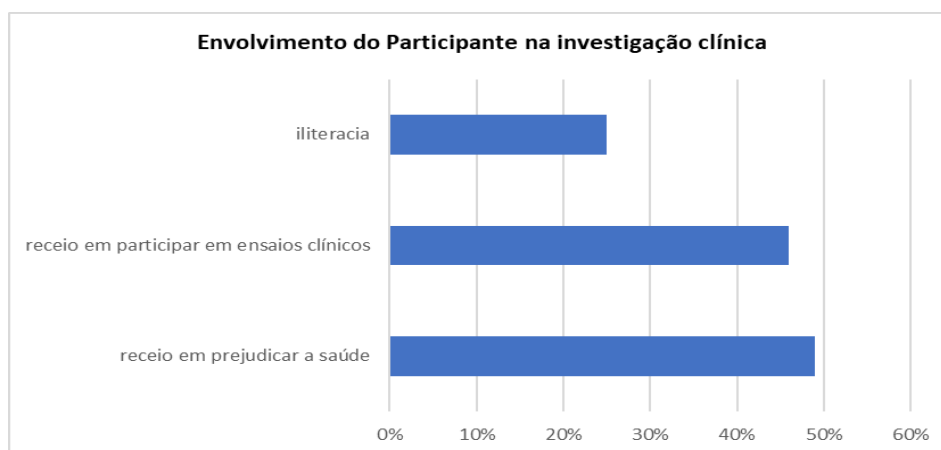


Uma outra estratégia que pode ser implementada consiste em disponibilizar no *website* das instituições de saúde informações acerca dos centros de investigação clínica e das atividades que promovem.<sup>39</sup>

Embora estes métodos possam ser generalizados, os métodos de recrutamento devem ser específicos e personalizados a cada ensaio, não existindo propriamente uma solução “única”.<sup>34</sup>

d) Envolvimento do participante.

Analisar a perceção geral da população, acerca da investigação clínica, e os relatos das experiências dos participantes em ensaios clínicos é fundamental para melhorar o desempenho do recrutamento de participantes.<sup>49</sup> Nesse sentido, em 2019, foi realizado um estudo pelo *Center for Information and Study on Clinical Research Participation (CISCRP)*, com o intuito de avaliar estes dois fatores, que envolveu 12.451 inquiridos, dos quais 27% europeus. Este estudo concluiu que 85% dos inquiridos tinham interesse em participar em ensaios clínicos e que os indivíduos que já participaram anteriormente estão mais dispostos a fazer parte dos ensaios. No entanto, o inquérito realizado permitiu concluir que 49% dos inqueridos têm receio em prejudicar a sua saúde, 46% em participar em ensaios clínicos e 25% refere o conhecimento insuficiente sobre esta área, resultados que se encontram esquematizados na figura 5.<sup>50</sup>



**Figura 5** – Gráfico de barras representativo das barreiras ao recrutamento em estudos clínicos associadas ao envolvimento do participante. Adaptado de *Deciding to Participate. (2019) Perceptions and Insights Study Deciding to Participate.*<sup>50</sup>

Com o objetivo de ultrapassar a incerteza associada ao risco de participação num dado ensaio clínico, tanto por parte da comunidade médica, como por parte dos doentes, os centros devem, como já referido, adotar estratégias para aumentar a consciencialização sobre os ensaios clínicos. Além disso, devem procurar garantir uma comunicação clara e simplificada, adaptada à linguagem

dos doentes e simplificar o processo de consentimento informado.<sup>34</sup> Por conseguinte, surge a necessidade de melhorar a comunicação e entendimento mútuo de ambas as partes, promovendo mais tempo para os doentes interpretarem a informação que lhes é transmitida e fazerem questões de forma a esclarecerem todas as suas dúvidas (sobre o desenho do estudo, benefícios individuais e comunitários, entre outros).<sup>41</sup>

Uma estratégia que revelou ser uma intervenção útil em melhorar o conhecimento e a compreensão dos potenciais participantes consiste na utilização de recursos audiovisuais.<sup>24,34</sup> Em 2009, um estudo comparou a compreensão, por parte dos doentes, de informações interativas computadorizadas com informações em papel. Os resultados demonstraram que, efetivamente, a compreensão dos doentes é muito maior no braço computadorizado. Outro estudo realizado em 2013 revelou que um modelo de consentimento informado interativo permitiu uma compreensão substancialmente maior, quando comparado com o consentimento padrão em papel, dado que o primeiro grupo obteve uma pontuação mais alta em todas as questões realizadas acerca do estudo em questão.<sup>40</sup> Assim sendo, uma estratégia a colocar em prática em Portugal, a par de uma interação pessoal com os doentes, pode passar por aliar ao Formulário de Consentimento Informado em papel um conjunto de apresentações audiovisuais sobre determinados procedimentos específicos do estudo, por exemplo. Assim, proporciona-se ao doente mais do que um formato para rececionar a informação, de modo a facilitar a sua compreensão. Para tal, devem ser tidas em conta diretrizes que fornecem recomendações éticas aplicáveis para tornar o consentimento mais adaptado e inclusivo.<sup>51</sup>

É também importante apostar na minimização de inconvenientes associados aos participantes, como por exemplo, o agendamento de visitas, procedimentos necessários mais próximos de casa e reembolsos eticamente aceitáveis.<sup>34,41</sup> Este último tópico diz respeito aos incentivos financeiros, no entanto, é difícil determinar como avaliar a compensação monetária dos participantes, de modo que não seja tão alta ao ponto de ser considerada um meio de coerção.<sup>30,34</sup> Contudo, em alguns casos este método foi utilizado, eticamente avaliado e demonstrou ser um fator determinante para a integração num ensaio clínico.<sup>34</sup> Uma alternativa que não inclui a remuneração aos participantes, nos ensaios clínicos que poderiam envolver um braço placebo, consiste nos estudos com controlo ativo. Ou seja, os participantes nestes casos sabem que, ao entrar no ensaio clínico, vão poder obter potenciais benefícios, quer na condição experimental, quer na condição da terapêutica convencional.<sup>30</sup>

Ainda relativamente às questões financeiras é, mais uma vez, importante informar e consciencializar os doentes sobre a possibilidade de a indústria oferecer programas de reembolso de custos relacionados com a deslocação e outros gastos associados, ou a utilização de serviços previamente pagos para auxiliar o transporte dos doentes.<sup>44</sup>

Por último, Portugal apostar mais em ensaios clínicos descentralizados pode ser uma estratégia vantajosa para o processo de recrutamento. Estes incorporam tecnologia que permite tanto aos doentes como à equipa de investigação atuar remotamente, ou seja, os doentes, apesar de estarem vinculados a um centro de investigação específico, têm a possibilidade de realizar certos procedimentos do estudo em sua casa ou em locais mais próximos. Para isso, são cada vez mais os *vendors* que oferecem este tipo de soluções, desde o Formulário de Consentimento Informado (*Informed Consent Form - ICF*) eletrónico a visitas realizadas a casa pela própria equipa do estudo (por exemplo, serviço de *home-nursing*). Deste modo, é possível reduzir consideravelmente a carga sobre o participante, proporcionando uma maior flexibilidade e redução do tempo que este despende presencialmente no centro de investigação. Assim sendo, os ensaios clínicos descentralizados podem ter um papel importante no que diz respeito à retenção de participantes num dado estudo. Além disso, ao reduzir a necessidade de os doentes morarem próximo de um dado centro de investigação, promovem que um grupo mais amplo e diversificado de doentes se voluntariem a participar num ensaio clínico, aumentando a possibilidade de se atingir um maior número de participantes.<sup>37,52</sup>

Embora não se enquadre numa das categorias anteriormente descritas, a realização de ensaios piloto pode ser uma opção para melhorar o recrutamento de participantes. Os ensaios piloto consistem em estudos de menor escala, com o objetivo de avaliar a viabilidade de determinados métodos e procedimentos a serem posteriormente aplicados num estudo de larga escala.<sup>53</sup> Estes testes permitem, então, às equipas de investigação, colocar em prática, numa menor escala, soluções para os respetivos desafios no âmbito do recrutamento de participantes, de forma a confirmar a eficácia das estratégias de recrutamento. Cada vez mais as agências de financiamento de um estudo estão a apostar nos ensaios piloto para, entre outros, aperfeiçoar estratégias de recrutamento.<sup>30</sup>

#### O papel da Coordenação no recrutamento e retenção de participantes

Praticamente em todo o mundo, os CRCs desempenham um papel fundamental não só no recrutamento, como também na retenção de participantes num ensaio clínico. Como mencionado anteriormente, são responsáveis por verificar, juntamente com o investigador, os critérios de inclusão e de exclusão de um potencial participante, de acordo com a versão mais atualizada do protocolo do estudo. Devem também garantir que todos os procedimentos exigidos por este foram realizados. Quanto ao ICF, o CRC confirma que é dada ao possível participante a versão mais recentemente aprovada e que esta é corretamente assinada e datada pelas partes correspondentes, garantindo que o participante leva uma cópia para casa.<sup>54</sup>

É de notar que as responsabilidades de uma equipa de investigação não terminam após a inclusão dos participantes num ensaio clínico. Promover a sua retenção é igualmente importante, uma vez que a validade dos resultados do ensaio pode ser alterada, caso os participantes não permaneçam até ao fim do estudo.<sup>30</sup> Mais uma vez, o CRC representa uma peça indispensável nesse sentido, sendo maioritariamente a figura mais próxima do participante, o que acaba por proporcionar uma relação de confiança e de suporte. Manter este relacionamento com os participantes é essencial, pois desta forma sentir-se-ão confortáveis para colocar qualquer questão ou desconforto que sintam (por vezes alguns procedimentos do estudo podem ser difíceis de compreender para os participantes). Assim sendo, é possível aos CRCs desenvolver estratégias de retenção personalizadas, isto é, adaptadas às necessidades de cada participante, de forma a mantê-los motivados no estudo. Estas estratégias podem incluir contactos telefónicos entre as visitas presenciais ao centro de investigação ou até mesmo proatividade no terreno, de forma que os tempos de espera dos participantes nas unidades não seja exagerado.<sup>34,54</sup>

Como conclusão, o desempenho do recrutamento é maximizado quando se garante que os participantes são a prioridade. Devem considerar-se as questões associadas ao processo de consentimento informado, sensibilização e comunicação, sendo desenvolvidas estratégias para minimizar os seus inconvenientes.<sup>34</sup> Além disso, é de extrema importância uma preparação adequada do plano de recrutamento. Para tal, devem também ser tidas em conta as experiências anteriores, de modo a colocar em prática as lições retiradas.<sup>55</sup> A tabela 1 contempla um resumo das principais barreiras ao recrutamento de participantes abordadas anteriormente, assim como das principais estratégias mencionadas.

### 1.2.9 Recrutamento Nacional

Tendo por base o número de participantes por ensaio clínico, Portugal, em comparação com outros países europeus, apresenta uma baixa atividade no que diz respeito ao recrutamento de participantes. Tal pode dever-se ao facto de ser um país menos competitivo, comparativamente com os restantes que possuem métodos de recrutamento eficazes, no sentido em que um menor número de centros integra os ensaios. Uma outra desvantagem associada a Portugal relaciona-se com uma falha em sistemas de informação integrados, o que resulta num recrutamento lento e reduzido de participantes.<sup>24</sup>

Com o intuito de aumentar o número de ensaios clínicos em Portugal, bem como o número de participantes recrutados, foi criado, em 2021, um portal através do qual a população se pode candidatar a ensaios clínicos – *Portugal Clinical Trials*. O objetivo é aproximar os doentes e os centros de investigação clínica, pelo que o próprio portal redireciona os doentes para a instituição onde decorre o ensaio clínico adequado. É de notar que a sua participação está sempre dependente de uma avaliação, não só por parte da equipa de investigação, como também pelo investigador principal do estudo.<sup>56,57</sup>

**Tabela 1** – Tabela que resume as principais barreiras e estratégias para melhorar o recrutamento nos ensaios clínicos.

<b>O RECRUTAMENTO DE PARTICIPANTES NOS ENSAIOS CLÍNICOS</b>	
<b>❖ <u>BARREIRAS</u></b>	<b>❖ <u>ESTRATÉGIAS</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ <b>Protocolos com requisitos exigentes para os participantes</b> (tempo, frequência e distância);</li> <li>→ <b>Literacia da população</b> em relação aos ensaios clínicos;</li> <li>→ <b>Falta de confiança</b> nos serviços de saúde e serviços de apoio financeiros;</li> <li>→ <b>Falha na adesão à terapêutica ou procedimentos</b> do ensaio;</li> <li>→ <b>Retenção dos participantes</b> no estudo;</li> <li>→ <b>Compreensão da informação</b> transmitida;</li> <li>→ <b>Plano de recrutamento tardio</b>;</li> <li>→ <b>Recursos insuficientes para atividades de recrutamento</b> → sobrecarga e instabilidade das equipas de investigação;</li> <li>→ <b>Financiamento insuficiente</b> para cobrir custos adicionais do estudo;</li> <li>→ <b>Critérios de elegibilidade restritos</b>;</li> <li>→ <b>Tempo médio de aprovação</b> pelas comissões de ética e autoridades regulamentares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ <b>Consciencialização dos participantes</b> sobre:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ensaio clínicos e atividades associadas → associações/ <i>websites</i> que possibilitem a proximidade dos participantes;</li> <li>✓ Programas de reembolso disponibilizados por parte da indústria;</li> </ul> </li> <li>→ Utilização de <b>recursos audiovisuais</b>, de forma a tornar a informação mais compreensível;</li> <li>→ <b>Ensaio Clínicos Descentralizados</b>;</li> <li>→ <b>Estimular relação Coordenador de Estudos Clínicos – Participante</b>;</li> <li>→ Colocar o <b>participante como prioridade</b>;</li> <li>→ <b>Referenciação de doentes</b>, através da criação de bases de dados e sistemas de gestão de ensaios;</li> <li>→ Executar <b>atempadamente cronogramas de atividades de recrutamento</b> e respetivas responsabilidades;</li> <li>→ <b>Realizar uma análise mais detalhada dos recursos</b> disponíveis nos centros → evita imprevistos e <i>turnover</i> da equipa;</li> <li>→ <b>Incentivar participação ativa dos investigadores</b> no processo de recrutamento;</li> <li>→ Realizar uma análise adequada e consciente das verbas disponíveis para o recrutamento e recursos envolvidos;</li> <li>→ <b>Familiarização com os requisitos éticos</b> → evita vários ciclos de revisão.</li> </ul>

## 1.3 Entidade de Acolhimento

### 1.3.1 BlueClinical

Fundada no ano de 2012, a BlueClinical é uma empresa portuguesa, especializada em ensaios clínicos, que presta serviços de CRO. É constituída por um elevado número de profissionais multifacetados que contribuem para o sucesso dos ensaios clínicos em Portugal. Atualmente, encontra-se sediada na Avenida Villagarcia de Arosa, Matosinhos.<sup>58</sup>

A entidade possui três notáveis unidades de negócio, que atuam em conformidade, assegurando desta forma a qualidade de todos os seus resultados<sup>58</sup>:

- BlueClinical Phase I
- BlueClinical R&D (*Research and Development*/Investigação e Desenvolvimento)
- BlueClinical CRP (*Clinical Research Partnership*/ Parceria de Investigação Clínica)

A Fase I diz respeito à Unidade de Farmacologia Clínica, na qual se realizam estudos não só em voluntários saudáveis, como também numa pequena população alvo de doentes. Esta unidade está inserida nas instalações especializadas do Hospital da Prelada, no Porto. São diversos os tipos de estudos que esta unidade de investigação clínica integra, nomeadamente estudos de biodisponibilidade/ bio equivalência, farmacocinética e farmacodinâmica, interação medicamentosa, entrada no Homem e, por fim, em populações especiais. Estes estudos decorrem ao abrigo de elevadas normas regulamentares e éticas ou diretivas da Agência Europeia do Medicamento e outras autoridades reguladoras.<sup>58</sup>

Em relação à segunda unidade de negócio mencionada, a BlueClinical também tem um papel fundamental na prestação de serviços de consultoria no desenvolvimento clínico de medicamentos e na atuação como CRO de serviço completo, especialmente nos estudos de fase inicial. Os serviços de consultoria incluem a preparação de pareceres científicos e regulamentares das autoridades reguladoras nacionais, europeias e mundiais, como a EMA e FDA (*Food and Drug Administration*).<sup>58</sup>

Quanto à CRP, opera de forma a coordenar a atividade de investigação clínica em todas as oito instituições de saúde parceiras:

- Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE (Entidade Publico Empresarial);
- Hospital Senhora da Oliveira de Guimarães, EPE;
- Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE;
- Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE;

- Hospital Garcia de Orta, EPE;
- Unidade Local de Saúde de Matosinhos;
- Unidade Local de Saúde da Guarda;
- Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra;

Para cada uma destas instituições de saúde existem responsáveis por dar apoio em qualquer atividade subadjacente à investigação clínica – os Coordenadores de Investigação Clínica. A BlueClinical CRP ainda dispõe de apoio e suporte ao desenvolvimento desta atividade como a revisão dos contratos financeiros e apoio logístico a nível financeiro, bem como gestão das exequibilidades.<sup>58</sup>

Posto isto, a BlueClinical oferece uma variada gama de serviços, incluindo o planeamento, gestão e execução de ensaios clínicos em múltiplas áreas terapêuticas. Diferencia-se pelos seus serviços personalizados e adaptados às necessidades de cada cliente, garantindo a máxima qualidade e segurança em todos os projetos em que trabalha. Assim sendo, é possível manter elevados padrões éticos e de conformidade regulamentar em todas as suas atividades de ensaios clínicos.<sup>58</sup>

O organograma da empresa pode ser consultado na página seguinte, na figura 6.<sup>59</sup>



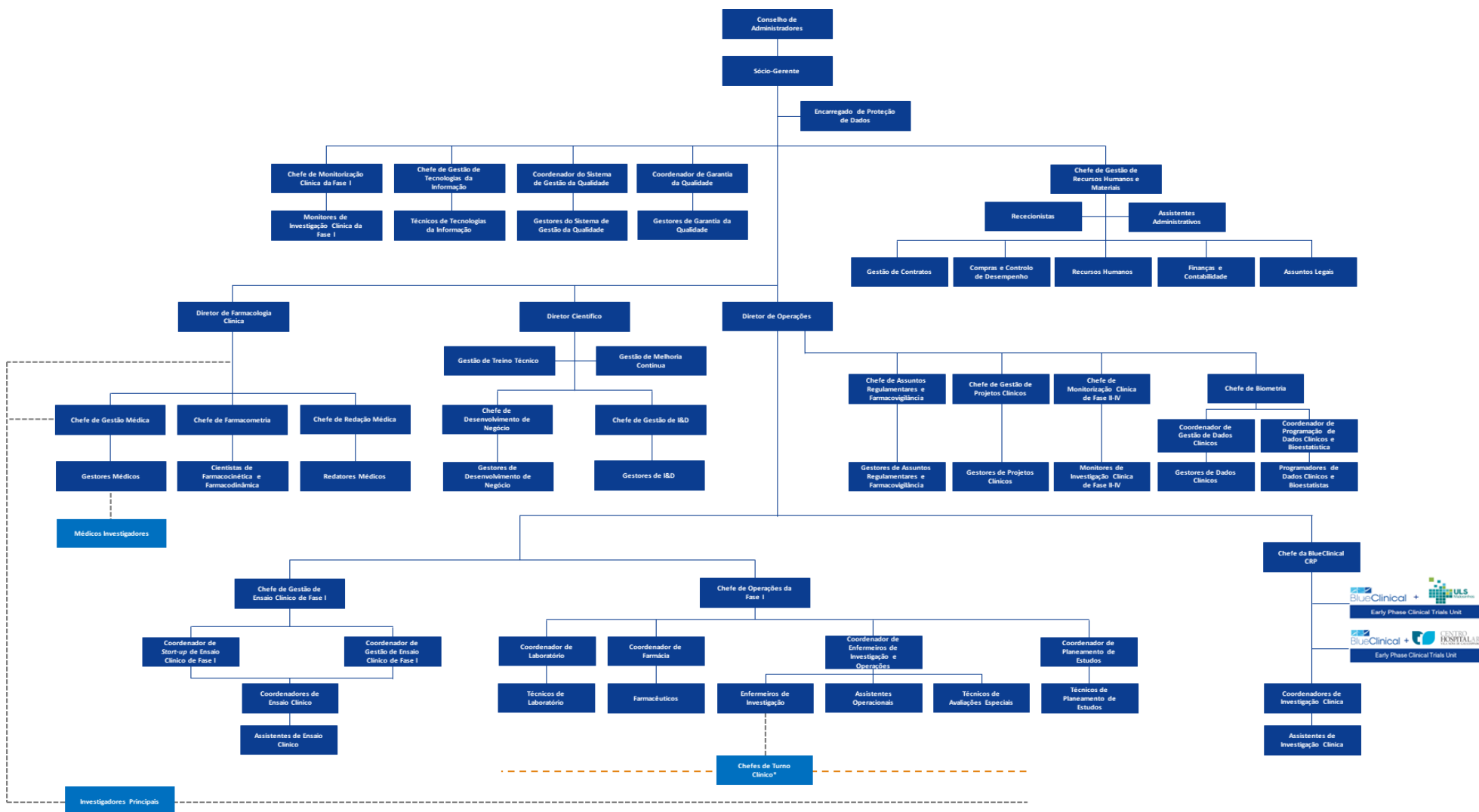


Figura 6 – Organograma da Entidade BlueClinical (2022). Organograma público da BlueClinical.<sup>59</sup>

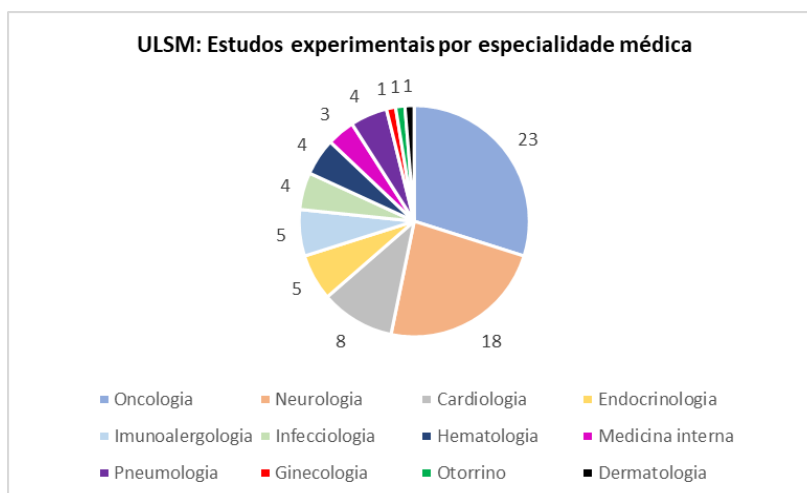
### 1.3.2 Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE – Porto

A Unidade Local de Saúde de Matosinhos, estabelecida em 1999, é uma referência na prestação de cuidados de saúde integrados, promovendo a saúde de uma forma personalizada. Consiste numa Entidade Público Empresarial, cuja missão é garantir o acesso aos cuidados de saúde, tendo por base as necessidades da comunidade. Valoriza essencialmente a inclusão, sustentabilidade, formação e confiança dos recursos humanos, bem como o desenvolvimento científico e tecnológico dos cuidados centrados nas pessoas.<sup>60,61</sup>

Para além da prestação de cuidados de saúde primários e continuados, a ULSM promove a formação contínua dos seus profissionais através da investigação clínica. Em 2014, no Hospital Pedro Hispano, foi criado o Centro de Ensaio Clínicos, resultante da celebração de um acordo assinado com a BlueClinical.<sup>61,62</sup> Este Serviço de Investigação possibilita aos utentes da ULSM o acesso a terapias inovadoras e novas tecnologias em saúde. Além disso, permite aos profissionais aumentar o seu conhecimento científico e adotar as melhores práticas no que diz respeito ao acompanhamento dos utentes. Desta forma, o Centro de Ensaio Clínicos da ULSM contribui para uma maior qualidade dos dados de suporte à decisão em saúde.<sup>61,62</sup>

A ULSM oferece diversas especialidades clínicas, com destaque para Oncologia e Neurologia, que possuem o maior número de estudos com recrutamento ativo, seguidas de Cardiologia, Endocrinologia e Imunoalergologia. Além disso, a instituição também promove investigação nas áreas de Infeciologia, Hematologia, Dermatologia, Ginecologia e Medicina Interna. A figura 7 apresenta um gráfico com o número de estudos que decorrem atualmente na ULSM e com os quais foi possível ter contacto durante o período de estágio, divididos por especialidade clínica.

Como resultado de todo o trabalho desenvolvido pela equipa especializada na área da investigação clínica, verificou-se um significativo aumento no número de ensaios clínicos realizados na ULSM.<sup>62</sup>



**Figura 7** – Gráfico circular que representa os estudos clínicos por especialidade médica a decorrer na ULSM durante o período de estágio.

## 2. Objetivos do estágio curricular

O estágio em coordenação de estudos clínicos, na BlueClinical, teve como principal objetivo o desenvolvimento de competências e autonomia na realização das diversas atividades intrínsecas à função de um coordenador, num ambiente maioritariamente hospitalar.

De uma maneira geral, pretende-se que os alunos coloquem em prática os conhecimentos adquiridos durante o período de aprendizagem. De uma forma mais específica, foram propostos os seguintes objetivos de estágio:

- Preparação das visitas inerentes aos estudos (tanto as visitas dos participantes como as visitas de monitorização);
- Acompanhamento da equipa de investigação durante as visitas dos estudos;
- Gestão e auxílio no preenchimento de questionários de exequibilidade (*feasibilities*);
- Acompanhamento de visitas de qualificação do centro;
- Acompanhamento de visitas de início e de encerramento de estudos;
- Identificação de potenciais participantes para os estudos no centro de investigação;
- Preenchimento de *eletronic Case Report Forms* (eCRFs);
- Reportar eventos adversos e eventos adversos graves;
- Organizar e manter atualizado o *Investigator Site File* (ISF);
- Elaboração e submissão de pedidos de autorização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração (CA) e Comissão de Ética do centro de ensaios;
- Gestão de amostras biológicas;
- Reunião com promotores;
- Gestão das despesas associadas aos participantes.

### **3. Descrição das atividades realizadas durante o estágio curricular**

O estágio curricular teve início no dia 20 de setembro de 2022. Como processo de integração, neste dia, realizaram-se várias formações gerais da empresa, como por exemplo, “*Welcome Training – Introduction to the Company*”, “*Apresentação CRP*”, “*Human Resources*” e “*IT Policies*”. Por sua vez, no dia 22 de setembro de 2022, foram apresentadas, pela primeira vez, as instalações do Hospital Pedro Hispano, local físico onde viria a decorrer todo o período de estágio.

Durante as primeiras semanas, paralelamente à integração no Hospital Pedro Hispano, procedeu-se à leitura e compreensão de *Standard Operating Procedures* (SOP's), aplicáveis à função de coordenador de estudos clínicos, bem como da legislação associada. Além disso, foi possível a realização de treinos e exames como o *International Air Transport Association* (IATA). O exame de GCP não foi incluído no processo de treino inicial, uma vez que já havia sido realizado em junho de 2022.

Apesar de toda a formação e suporte fornecidos aos novos colaboradores da empresa, ao longo de todo o estágio curricular, a BlueClinical continuou a promover novas formações aos seus elementos, como por exemplo “*Formação de Quality Assurance*”, “*General Data Protection Generation*”, “*Clinical Study Process*”, Farmacovigilância, entre outras.

Numa fase inicial do período de estágio foi possível não só acompanhar as diversas atividades associadas ao dia a dia de um CRC, como também ter espaço para começar a desenvolver autonomia no desempenho das mesmas. O contacto inicial com estudos clínicos ocorreu maioritariamente nas áreas de Hematologia e Imunoalergologia. Posteriormente, após uma reformulação da equipa de coordenação do Hospital Pedro Hispano, no final do mês de novembro, estudos de Oncologia e de Endocrinologia foram alocados, sendo que grande parte do estágio se baseou em diferentes áreas terapêuticas de oncologia médica.

Um coordenador de estudos clínicos tem ao seu encargo diversas responsabilidades associadas às diferentes fases em que os estudos se encontram, desde a avaliação da qualificação do centro para um determinado estudo clínico, até à implementação e encerramento do mesmo. De seguida, serão apresentadas detalhadamente todas estas etapas, bem como as atividades correspondentes, que foram realizadas de forma independente e consistente, ao longo do estágio curricular.

### 3.1 Avaliação de Exequibilidade

Numa primeira etapa, a grande maioria dos promotores ou CROs procuram averiguar não só o interesse do potencial investigador principal num determinado estudo clínico, como também as qualificações da instituição ou centro de ensaios em questão para receber esse estudo.

Por norma, nos casos em que o promotor já trabalhou com o investigador principal, este é diretamente contactado por *e-mail*, sendo enviada uma proposta com breves informações sobre determinado estudo clínico, de forma que o investigador possa avaliar o seu interesse. Por outro lado, as propostas para novos estudos clínicos podem também ser recebidas pela BlueClinical CRP ou através do gabinete de investigação de cada instituição. Posteriormente, estas são depois encaminhadas para a equipa de coordenação, sendo normalmente especificada a especialidade médica mais adequada para o estudo em questão, bem como o seu diretor de serviço. Desta forma, um dos elementos da coordenação contém as informações necessárias para redirecionar diretamente o *e-mail* de proposta do novo estudo aos possíveis interessados.

Ainda neste primeiro contacto do promotor com os centros de investigação, normalmente, é também anexado ao *e-mail* um Acordo de Confidencialidade (*Confidential Disclosure Agreement-CDA*) que deve ser assinado e enviado de volta ao promotor, caso o investigador principal possua efetivamente interesse em obter mais informações sobre o estudo. Com esta assinatura o investigador demonstra que irá manter confidencial toda a informação relativa ao estudo clínico, contudo, não significa que esteja, de alguma forma, comprometido com o mesmo.

Adicionalmente, muitas vezes são enviados neste *e-mail* inicial questionários de exequibilidade para o investigador responder, que pretendem avaliar as qualificações da instituição em questão para receber o estudo clínico em proposta. São colocadas questões como o nível de experiência do investigador principal, qual a estimativa de potenciais participantes para o estudo e o modo de recrutamento, os equipamentos disponíveis no centro de investigação e as condições do mesmo, a existência de potenciais estudos competitivos, os tempos de aprovação local de contratos financeiros, entre outros. No que concerne aos estudos observacionais, o principal objetivo do questionário é avaliar e obter uma estimativa do número de doentes que os investigadores do centro seguem com a condição exigida pelo protocolo.

O coordenador de estudos clínicos desempenha um papel importante nesta etapa inicial, na medida em que auxilia os investigadores não só no envio da documentação necessária, como também no preenchimento dos questionários de exequibilidade. Isto porque o médico estará mais familiarizado do que o CRC com determinadas questões e vice-versa, garantindo-se a máxima qualidade nas respostas que são fornecidas ao promotor.

Durante o período de estágio foi possível contribuir para o preenchimento de dez *feasibilities*, juntamente com os investigadores correspondentes, sendo a sua grande maioria da área de

oncologia médica. Todos os questionários de exequibilidade foram preenchidos através de uma plataforma em específico fornecida pelo promotor de cada estudo.

Após o preenchimento do *feasibility*, o promotor analisa as condições do centro de investigação para o estudo clínico em questão e, caso reúna todos os requisitos exigidos, isto é, seja pré-selecionado, é agendada uma visita de qualificação do centro.

### **3.2 Visitas de Qualificação (*Site Qualification Visits*)**

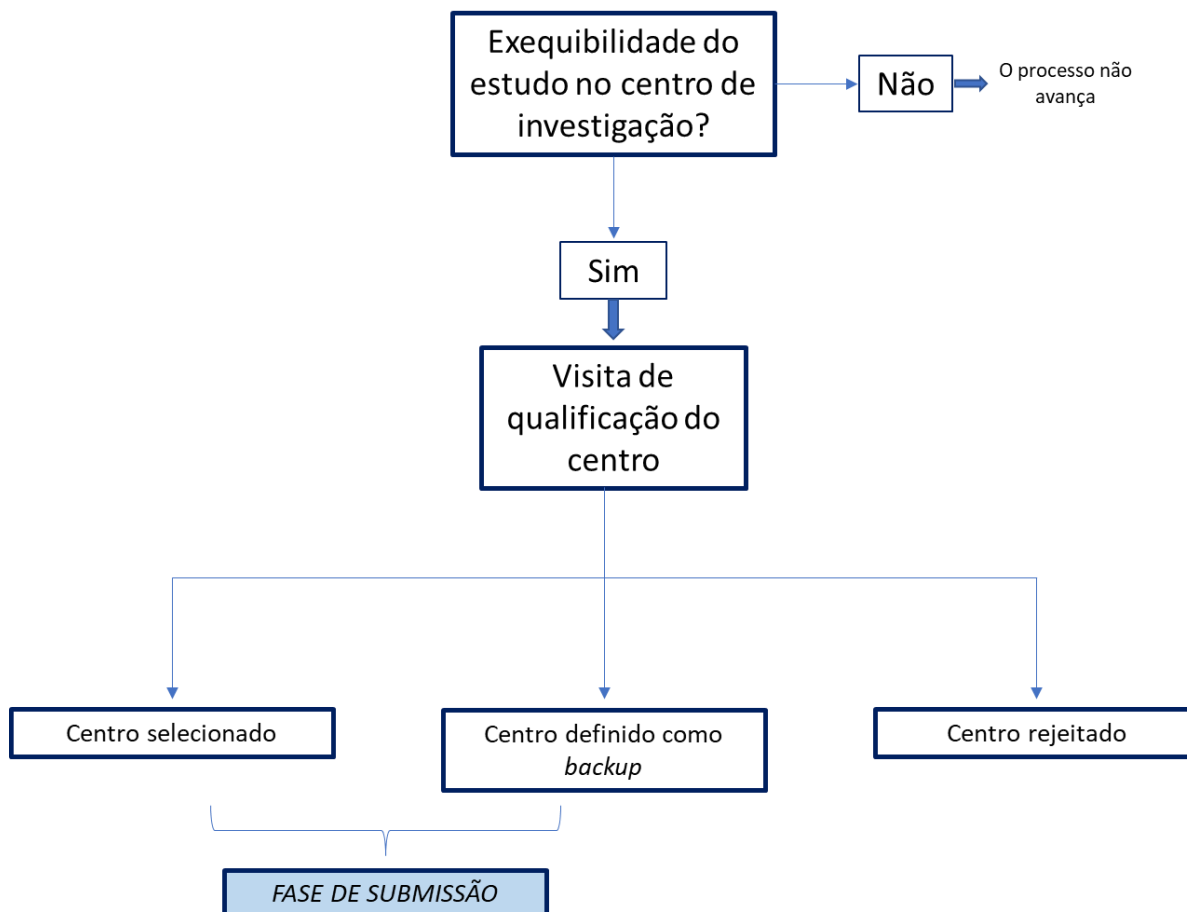
Usualmente, o agendamento das visitas de qualificação é realizado pelo CRC, que articula as disponibilidades de cada um dos elementos que poderão estar presentes, nomeadamente investigador principal e serviços farmacêuticos, no caso dos estudos intervencionais. No que respeita aos estudos observacionais, apenas é requerida a presença do investigador principal e de um elemento da equipa de coordenação. Estas visitas podem ser remotas ou presenciais, embora decorram, maioritariamente, em formato presencial.

O grande objetivo das visitas de qualificação consiste na confirmação das respostas fornecidas através do questionário de exequibilidade, bem como no esclarecimento de questões pontuais, tais como os recursos e os materiais que o centro tem disponíveis no momento. Outros assuntos são discutidos nestas visitas, como por exemplo quais os objetivos do estudo; as responsabilidades atribuídas ao IP; critérios de elegibilidade, de forma a averiguar se o centro dispõe de doentes da população-alvo; o compromisso de recrutamento; requisitos regulamentares e formas disponíveis dos documentos fonte. Por vezes o centro pode não conter um determinado equipamento nas condições específicas exigidas pelo promotor e, nestes casos, há duas opções: o promotor pode ou não estar disposto a ceder o material ao centro. No caso de o promotor não estar disposto, o centro será excluído do processo de seleção.

No decorrer do estágio foram realizadas dez visitas de qualificação, das quais nove ocorreram em formato presencial, no âmbito de estudos intervencionais, e apenas uma em formato online, no contexto de um estudo observacional. As questões mais frequentemente colocadas à equipa de coordenação relacionam-se com os *vendors* com que esta está familiarizada, o equipamento que o centro tem disponível, as condições da farmácia, o período médio para a preparação e finalização dos documentos de submissão, entre outros.

Algumas semanas após a visita de qualificação, o centro recebe via *e-mail* um parecer, podendo ou não ser selecionado para o estudo. Quando a resposta é positiva, é anexada ao *e-mail* uma carta de seleção. É de notar que pode acontecer o centro ficar como *backup*, o que significa que, por exemplo, caso seja necessário substituir um centro, este pode ser selecionado.

Nos casos em que o centro recebe uma resposta positiva, segue-se a etapa da preparação dos documentos para a submissão do estudo. A figura 8 resume todo este processo inicial descrito até à fase de submissão.



**Figura 8** – Resumo esquemático do processo inicial de seleção de um dado centro de investigação clínica para a realização de um determinado estudo clínico.

### 3.3 Submissão do estudo às autoridades competentes

Durante grande parte do período de estágio, foi possível trabalhar com as submissões de novos ensaios clínicos de acordo com a Diretiva 2001/20/EC vigente. Aquando da entrada em vigor do novo Regulamento, foram surgindo oportunidades para lidar com a submissão de novos ensaios clínicos com base nas novas regulamentações. No entanto, uma vez que, na perspetiva de coordenação na ULSM, praticamente todas as questões associadas a submissões de novos ensaios clínicos decorreram ainda ao abrigo da Diretiva, este subcapítulo irá especificar mais

detalhadamente a submissão de estudos clínicos numa visão anterior à entrada em vigor do novo Regulamento.

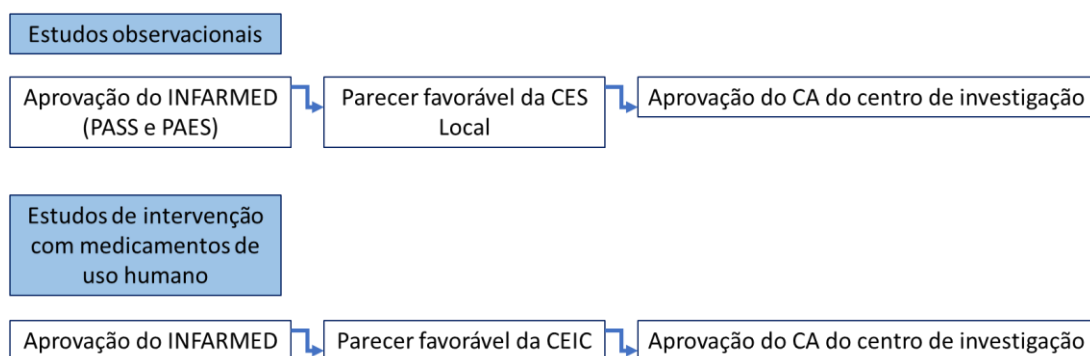
Desta forma, após a comunicação da seleção do centro, o promotor, ou seu representante, geralmente o monitor do estudo, solicita à equipa de coordenação os documentos necessários por parte do centro para proceder ao pedido de aprovação às entidades regulamentares. O procedimento para a submissão de estudos observacionais e de estudos de intervenção de medicamentos de uso humano difere:

- Nos estudos observacionais, o pedido de aprovação é submetido às entidades locais da instituição que irá receber o estudo, nomeadamente à Comissão de Ética Local e ao Conselho de Administração;<sup>4</sup>

Relativamente aos estudos de segurança pós-autorização (*Post-Authorisation Safety Study - PASS*) e estudos de eficácia pós-autorização (*Post-authorization Efficacy Study - PAES*), estes devem ser também aprovados pelo INFARMED;<sup>4</sup>

- No caso dos ensaios clínicos, os estudos são submetidos às autoridades regulamentares nacionais como a CEIC e o INFARMED, antes da entrada em vigor do novo Regulamento.<sup>4</sup>

A figura 9 esquematiza brevemente estas diferenças, ao abrigo da Diretiva 2002/20/EC. Por norma, a submissão às entidades locais é realizada pelos coordenadores do centro de investigação, enquanto a submissão às autoridades nacionais é da responsabilidade do promotor. É importante realçar que, nos casos em que a instituição que vai receber o estudo não possui uma Comissão de Ética Local, o estudo deve receber um parecer positivo da CEIC.



**Figura 9** – Submissão dos diferentes tipos de estudos clínicos com os quais foi possível contactar ao longo do estágio curricular, antes da entrada em vigor do novo Regulamento.

É importante destacar que para a submissão de um estudo às autoridades, são necessários vários documentos, sendo que alguns são realizados pelo centro, enquanto outros são da inteira responsabilidade do promotor, particularmente a Brochura do Investigador, o Protocolo do estudo e



os Formulários de Consentimento Informado, entre outros. A equipa de coordenação é responsável por elaborar os documentos de submissão que são da responsabilidade do centro, necessários antes da entrada em vigor do novo Regulamento, nomeadamente:

- **Declaração de Condições do Centro (DCC):**

Este documento especifica os recursos materiais e humanos do centro de investigação clínica, indicando a equipa de investigação que fará parte do estudo, no caso de este ser aprovado, e as respetivas funções. Na ULSM, para a maior parte dos estudos de oncologia, a imagiologia requerida por protocolo é realizada por uma clínica externa, com a qual é estabelecido um contrato. Esta informação associada a serviços externos também consta na Declaração de Condições do Centro.<sup>63</sup> Este documento deve ser assinado pelo diretor de serviço da área em que o estudo se enquadra, pelo IP e por todos os diretores dos serviços intervenientes (serviços farmacêuticos, serviço de oftalmologia, serviço de patologia clínica, entre outros).

- **Declaração dos Serviços Farmacêuticos:**

Define que os serviços farmacêuticos dispõem de todas as condições necessárias para a realização do estudo clínico com intervenção em questão. No caso da ULSM, esta informação está contida na Declaração de Condições do Centro, pelo que não é necessário proceder à elaboração deste documento em específico.

- **Circuito do Medicamento:**

Este documento descreve todos os processos associados ao produto investigacional experimental (*Investigational medicinal product* - IMP), como a receção, armazenamento, dispensa e administração. Adicionalmente, contém os responsáveis por cada uma dessas etapas. É assinado e datado pelo IP, CRC e por um responsável dos serviços farmacêuticos. Não é aplicável aos estudos clínicos sem intervenção.

- **Modalidade de Recrutamento:**

O documento da Modalidade de Recrutamento pretende clarificar as circunstâncias em que irá decorrer o processo de recrutamento do estudo.

- **Distribuição de Verbas:**

Documento que especifica a compensação monetária que deverá ser atribuída aos elementos da equipa de investigação, consoante as suas funções. A distribuição realizada é

da responsabilidade do investigador principal, que comunica a sua decisão à equipa de coordenação, para que esta possa proceder à elaboração do documento.

- **Declaração de Coordenadores do centro:**

Para além de recursos materiais, o centro deve conter os recursos humanos necessários para a realização de ensaios. De acordo com o “Documento CEIC – Coordenador de estudo”, o coordenador deve ser preferencialmente alguém que conhece a estrutura e o processo de investigação do centro, incluindo a parte administrativa. Ou seja, alguém que faça parte da instituição, uma vez que o coordenador assume elevadas responsabilidades ético-legais. Contudo, nem sempre isto é possível e, nestes casos, o elemento deve ser adequadamente diferenciado e habilitado, cumprindo determinadas condições em específico.<sup>64</sup>

As questões essenciais que se colocam relativamente à equipa da coordenação incluem:

- Qual a entidade que assume a responsabilidade da participação do coordenador no estudo;
- Qual a garantia de confidencialidade, uma vez que os coordenadores têm acesso a variadas informações sensíveis e confidenciais.<sup>64</sup>

Desta forma, a Declaração de Coordenadores do centro, emitida pela entidade responsável, afirma que os elementos da equipa de coordenação possuem qualificações e competências para assumir as suas responsabilidades no centro de investigação.

- **Compensação aos Participantes**

Este documento estabelece o nível de compensação atribuído aos participantes, declarando que não é permitida a concessão de qualquer incentivo ou benefício financeiro, sem prejuízo do reembolso das despesas ou compensação pelos prejuízos sofridos pelos mesmos.<sup>65</sup>

Todos os documentos que dizem respeito aos pagamentos dos participantes têm de ser obrigatoriamente submetidos à CEIC, uma vez que têm de ser cautelosamente analisados por esta.

De uma forma geral, durante o estágio curricular foi possível elaborar documentos de submissão para doze estudos clínicos. Para além de ser responsável pela elaboração destes documentos, a equipa de coordenação da ULSM também está encarregue da recolha das assinaturas correspondentes. Após a finalização de todos os documentos de submissão, estes são enviados ao monitor do estudo para que possa proceder ao pedido de autorização às autoridades regulamentares. Nos casos em que as submissões dos novos ensaios clínicos são realizadas ao abrigo do novo Regulamento (EU-CTR), para além dos documentos mencionados, o coordenador é também

responsável por recolher a assinatura do documento de Declaração de Interesses do investigador principal, necessário para a submissão centralizada, através da plataforma CTIS.

Paralelamente à elaboração dos documentos mencionados, nesta fase dá-se início à realização do contrato financeiro entre o promotor, a BlueClinical, o centro de investigação e o investigador principal. Este contrato deve contemplar as condições da execução do estudo clínico, os custos diretos (remuneração do investigador e da restante equipa de investigação), custos indiretos (por exemplo internamentos inesperados dos participantes, utilização de meios auxiliares de diagnóstico, entre outros), prazos de pagamentos e as condições a serem integradas no contrato, aprovadas pelas autoridades competentes.

Para além disso, nesta fase, o coordenador é igualmente responsável por recolher outros documentos essenciais à submissão, nomeadamente o currículo (*Curriculum Vitae* - CV) e certificado GCP de cada elemento que fará parte da equipa do estudo. Esta documentação deve ser a mais atualizada, sendo que, por exemplo, o certificado GCP tem uma validade estipulada.

No decorrer do estágio curricular, houve oportunidade de elaborar documentos de submissão para cerca de onze estudos clínicos, dos quais dois observacionais, sendo que três destes estudos foram submetidos ao abrigo do novo Regulamento (EU-CTR). Como coordenadora, também foi fundamental proceder à recolha das assinaturas necessárias.

Posteriormente, o centro aguarda o envio do dossiê de submissão. No caso do Hospital Pedro Hispano, por norma, o dossiê de submissão contempla a seguinte estrutura:

- Protocolo do estudo e respetiva sinopse;
- Documentos de submissão;
- Formulários de Consentimento Informado;
- Certificado de seguro (responsabilidade civil do ensaio clínico);
- Acordo financeiro;
- Acordo com clínica externa, se aplicável;
- Carta de apresentação ao Conselho de Administração;
- Informações sobre o promotor e o respetivo representante;
- Autorizações da CEIC e do INFARMED, se já disponíveis.

### **3.3.1 Submissões ao Conselho de Administração**

Na ULSM, assim que o centro recebe o dossiê de submissão do estudo, pode ser realizado o pedido de aprovação interno ao Conselho de Administração do Hospital Pedro Hispano. Durante o período de estágio, foi possível submeter alguns estudos ao CA. De realçar que o procedimento varia de

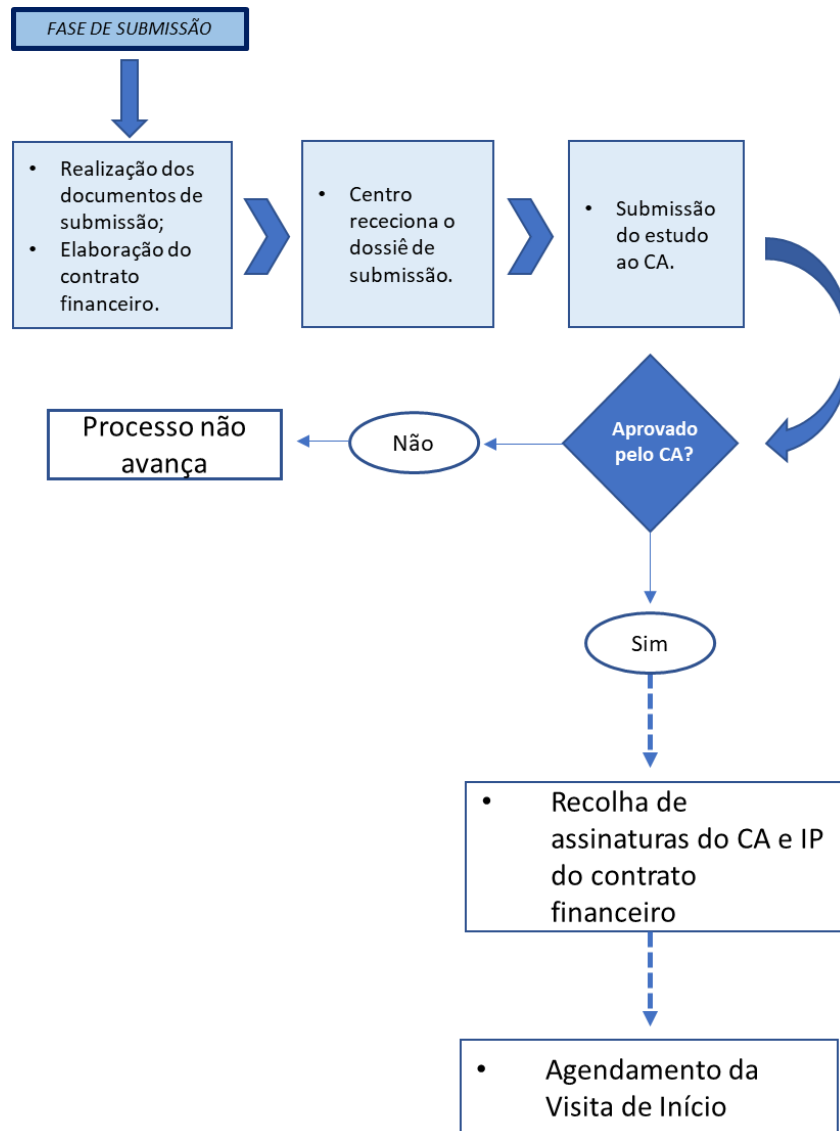
instituição para instituição. No caso da ULSM, existe uma pasta partilhada na qual constam ofícios que devem ser utilizados para a submissão interna, dos quais se destacam:

- Pedido de aprovação para a realização de ensaio clínico na ULSM;
- Pedido de aprovação para a realização de estudo observacional na ULSM;
- Pedido de aprovação condicionada para a realização de ensaio clínico na ULSM – utilizado nos casos em que o estudo ainda não foi aprovado pelas autoridades regulamentares;
- Tomada de conhecimento do convite para investigador da ULSM como coordenador nacional de ensaio clínico e assinatura do respetivo contrato.

Para o preenchimento destes ofícios são necessárias informações como o nome do estudo, o título do protocolo e o código do mesmo, o número *EudraCT* e o nome do investigador principal.

Os estudos observacionais possuem a particularidade de serem primeiramente enviados para aprovação por parte da Comissão de Ética Local e, só após o parecer positivo desta, são enviados para aprovação pelo CA. As informações a serem incluídas no pedido de aprovação são idênticas, excetuando o número *EudraCT*, que não é aplicável aos estudos observacionais.

No caso de o CA aprovar os ensaios clínicos ou estudos observacionais, o centro é responsável por informar o monitor de que o promotor pode avançar com a recolha das assinaturas do Contrato Financeiro. Nesta fase, dá-se início ao agendamento da visita de início. O processo da fase de submissão de um estudo clínico ao CA e os passos subsequentes encontram-se esquematizados na figura 10.



**Figura 10** – Resumo do processo de submissão de um estudo clínico para aprovação por parte do Conselho de Administração (CA) da instituição.

### 3.3.2 Outras submissões ao Conselho de Administração

O processo descrito anteriormente corresponde, como já referido, aos procedimentos iniciais para implementar um determinado estudo no centro de investigação clínica da ULSM. Contudo, mesmo quando o estudo já se encontra a decorrer, por vezes, são necessárias novas submissões ao CA, nomeadamente quando há alteração do investigador principal de um estudo ou quando existem alterações substanciais ao protocolo, Formulários de Consentimento Informado, ou outros documentos, que têm implicações diretas associadas à segurança dos participantes do estudo.

Existem diversas razões que justificam a alteração do investigador principal de um estudo, de entre as quais se destacam motivos de saúde, saída da instituição onde o estudo decorre, o surgimento de

conflitos de interesse ou a alteração da estrutura organizacional do centro de investigação. Nestes casos, antes de ser submetida qualquer alteração ao CA, o coordenador é responsável por elaborar novos documentos de submissão, uma vez que estes devem ser assinados e datados pelo novo investigador principal do estudo, para aprovação por parte das autoridades competentes. Além disso, o CRC tem como função recolher o CV e o certificado GCP do novo investigador principal e de todos os novos elementos que este decidir acrescentar à equipa previamente existente.

Durante o estágio ocorreu uma alteração substancial a um dado ensaio clínico, que envolveu apenas a Brochura do Investigador, na medida em que foi atualizada a secção de Informações de Segurança de Referência (ISR), tendo sido submetida para aprovação ao CA.

Para além disso, também foi possível submeter, enquanto coordenadora principal dos estudos, dois pedidos de aprovação de adendas ao contrato financeiro, devido à alteração do IP em dois estudos a decorrer na ULSM, ao longo do estágio.

Novamente, para qualquer um destes casos, existem na pasta partilhada do serviço de investigação da ULSM ofícios a serem preenchidos com as respetivas informações, para posteriormente serem enviados ao CA, tais como:

- Assinatura da adenda X ao Contrato Financeiro – uma vez que a troca do investigador principal do estudo implica alterações ao contrato financeiro;
- Pedido de aprovação para alteração substancial ao ensaio clínico X.

Nestas situações, assim que o Conselho de Administração aprova as alterações, estas são comunicadas ao monitor do estudo e aos restantes intervenientes, através do coordenador.

### **3.4 Visitas de Início (*Site Initiation Visit – SIV*)**

Após aprovação, quer pelas autoridades competentes, quer pelas entidades internas ao centro de investigação, procede-se ao agendamento da visita de início do estudo. Geralmente, esta é realizada em formato presencial, na instituição selecionada. Devem estar presentes pelo menos um elemento de cada departamento da equipa de investigação e o investigador principal. No que diz respeito aos estudos intervencionais, a equipa de investigação inclui a coordenação, sub-investigadores, enfermagem, serviços farmacêuticos, serviço de patologia clínica e ainda serviço radiologia e oftalmologia, quando aplicável, entre outros. Por sua vez, nos estudos observacionais, a equipa de investigação compreende apenas o coordenador, os sub-investigadores e, em alguns casos aplicáveis, enfermagem. Normalmente compete ao coordenador recolher e agilizar as disponibilidades dos membros da equipa para posteriormente comunicar ao monitor do estudo.

Estas visitas têm como principal objetivo o treino da equipa de investigação, nomeadamente a discussão dos tópicos mais importantes do protocolo, como a revisão dos critérios de elegibilidade e procedimentos do estudo que envolvem o participante, o processo de obtenção do Consentimento Informado e as responsabilidades de cada elemento da equipa de investigação. São também discutidos quais os *vendors* que serão utilizados pela equipa do estudo e, novamente, os equipamentos disponíveis. Além disso, são mencionados o plano de monitorização do estudo e breves instruções para o reporte de eventos adversos e de eventos adversos graves, bem como o preenchimento de eCRFs.

No fim da visita de início, os sujeitos que estiveram presentes assinam os formulários de registo de delegação de responsabilidades e de treino, *Delegation Log* e *Training Log*, respetivamente, que são assinados e datados pelo IP do estudo. No decorrer do estudo, podem ser acrescentados mais elementos à equipa de investigação, desde que sejam previamente treinados por outro elemento já pertencente à equipa de investigação.

Ainda durante a visita de início, podem também ser assinados os *Financial Disclosure Forms* (FDFs) dos investigadores que ficaram em falta até então, sendo posteriormente arquivados no ISF.

Por norma, após a SIV, o centro fica ativo e, desta forma, apto para iniciar o processo de recrutamento. Porém, é de notar que nem sempre isto acontece, uma vez que ainda podem existir documentos pendentes. Frequentemente estes documentos dizem respeito a certificados de calibração ou de treino inerentes aos equipamentos do estudo. Nestas circunstâncias, e depois da resolução de todos os pendentes, o centro aguarda um *e-mail* por parte do monitor a informar que já se encontra ativo e, como tal, pode dar início ao recrutamento de participantes.

Durante o período de estágio, foi possível participar em treze visitas de início, assumindo o papel de coordenadora principal em quatro dos estudos clínicos na área de oncologia médica e num estudo observacional de neurologia.

Na ULSM, o CRC desempenha um papel fundamental na realização de diversas *worksheets* para a recolha de dados do doente, da forma mais completa possível, para serem posteriormente inseridos nos eCRFs. Normalmente, quando o coordenador tem conhecimento de que em breve será agendada a SIV do estudo, começa a desenvolver as *worksheets* que considera pertinentes, de modo que, caso o centro seja ativado logo após a SIV, as mesmas já estejam prontas a serem utilizadas para incluir doentes.

Ao longo do estágio foi possível a realização de folhas de critérios de elegibilidade em português; folhas de enfermagem, com os dados que são necessários recolher a cada visita, de acordo com o respetivo protocolo; *checklists* para oftalmologia, contendo os tópicos que devem ser observados, com especial atenção em ensaios de endocrinologia e oncologia médica, devido, respetivamente, às

comorbilidades da diabetes e à toxicidade ocular associada a determinados tratamentos inovadores para doenças oncológicas; entre outras folhas de trabalho.

Na maior parte das vezes, estas *worksheets* são enviadas ao monitor, para que possa rever e sugerir possíveis alterações, enquanto representante do promotor. Desta forma, é possível maximizar a qualidade na recolha dos dados necessários dos participantes, evitando posteriores aditamentos aos diários clínicos e desvios ao protocolo. Realizar estas folhas de trabalho pode ser uma tarefa muito desafiante para o CRC, uma vez que é preciso dedicar algum tempo e ter muita atenção ao detalhe, o que pode ser difícil devido à carga de trabalho de um coordenador.

### **3.5 Recrutamento ativo**

Como referido, a partir do momento em que o centro recebe a informação de que já se encontra ativo, pode dar início à inclusão de participantes no estudo. Por vezes, antes mesmo desta indicação, os investigadores iniciam a identificação de potenciais participantes, normalmente, através das suas consultas, de forma a tornar mais eficiente o futuro processo de recrutamento. Isto porque, após a SIV, mesmo que o centro ainda não se encontre ativo, o promotor já forneceu o protocolo do estudo. Deste modo, assim que o centro esteja ativo, o investigador pode comunicar prontamente ao coordenador principal do estudo a lista de potenciais participantes, para que se verifiquem, em conjunto, os critérios de inclusão e de exclusão.

Por vezes são desenvolvidos, pelos investigadores, procedimentos e estratégias com o intuito de maximizar o número de participantes incluídos num determinado estudo, como por exemplo a referenciação de doentes por parte de colegas de trabalho noutras unidades de saúde. Na ULSM, o serviço de oncologia tem apostado bastante na partilha, entre médicos das diferentes unidades hospitalares, dos estudos que se encontram com recrutamento ativo no momento. O principal objetivo é proporcionar aos doentes oncológicos a oportunidade de acesso a terapias inovadoras.

Esta antecipação da identificação de potenciais participantes e a estratégia de referenciação de doentes são muito importantes para tentar colmatar a morosidade característica do recrutamento, principalmente em Portugal. Isto porque os períodos de aprovação por parte da CEIC e do INFARMED podem retardar o recrutamento nos centros de investigação portugueses, sendo que o mesmo inicia frequentemente mais cedo noutros países europeus. Esta situação tem um impacto inevitável numa redução do período de recrutamento, o que consequentemente prejudica o processo de inclusão de participantes num estudo. Assim sendo, é importante que os investigadores e a equipa de investigação apostem nestas estratégias, de modo a maximizar o processo de inclusão de doentes nos estudos.



É de notar que a taxa de recrutamento para um dado estudo pode ser baixa, independentemente de um elevado número de *screenings*, uma vez que, devido aos restritos critérios inclusão e de exclusão, o número de *screening failures* pode ser bastante elevado.

### **3.5.1 Obtenção do Consentimento Informado**

O momento mais importante da etapa de recrutamento diz respeito ao processo de obtenção de Consentimento Informado. Na ULSM, quando o investigador identifica, após serem revistos os critérios de elegibilidade, que um doente poderá ser um possível participante do estudo, é agendada uma consulta para ser entregue o Formulário de Consentimento Informado. O investigador tem o dever de explicar ao potencial participante todos os tópicos do ICF, nomeadamente os procedimentos do estudo, riscos e benefícios da sua participação, a duração esperada e ainda os seus direitos e responsabilidades. Deve ser dado ao possível participante tempo suficiente para que possa ler o documento, colocar todas as suas questões e esclarecer as suas dúvidas na totalidade. É frequente os doentes levarem para casa o documento, para que possam calmamente proceder à sua leitura e compreensão. Nestes casos, na consulta seguinte, são novamente discutidas com o doente todas as suas dúvidas e inquietações.

Posteriormente, ambas as partes (investigador e participante) assinam e datam o ICF, nos campos correspondentes, sendo que o documento fica arquivado no dossiê do participante e uma cópia é entregue ao mesmo. O CRC deve garantir que é utilizada a versão mais atualizada de todos os ICFs aplicáveis.

Durante o estágio foi possível ter contacto com diferentes Formulários de Consentimento Informado, de acordo com o promotor. Alguns promotores incluem no ICF Principal questões ao nível de investigações futuras com as amostras biológicas do participante, testes genéticos futuros, recolha de certos marcadores em específico ao longo do estudo ou até mesmo realização de biópsias. Por outro lado, outros promotores desenvolvem um ICF apenas para o consentimento de investigações futuras, por exemplo. O que se verifica muitas vezes são também Formulários de Consentimento Informado para as parceiras grávidas dos participantes ou para participantes grávidas ou que venham a engravidar. Nos casos dos estudos de neurologia, é muito comum e, por vezes, obrigatória a assinatura de um ICF por parte do parceiro que acompanha o doente, tendo o próprio documento um campo em específico para este fim.

No caso dos estudos oncológicos, frequentemente existe um Formulário de Consentimento Informado para a progressão de doença. Isto é, no caso de se verificar que o doente em estudo entrou numa fase de progressão de doença, este tem de consentir novamente a sua vontade em permanecer ou não no estudo, através da assinatura deste ICF. No decorrer do estágio, foi possível presenciar esta situação enquanto coordenadora principal de um estudo de cancro da cabeça e do

pescoço, tendo o doente consentido em manter a sua participação no estudo em questão. Por outro lado, num estudo de cancro do pulmão, o doente em progressão de doença decidiu não manter a sua participação no ensaio clínico.

### **3.6 Visitas de *screening***

De uma maneira geral, na visita de *screening* o investigador analisa os critérios de inclusão e de exclusão do protocolo, passíveis de avaliar no momento, através da revisão da história médica do possível participante e de alguns exames disponíveis. Seguidamente, inicia-se o processo de obtenção do Consentimento Informado e, após a decisão voluntária em participar no estudo, são realizados os procedimentos exigidos pelo protocolo.

Frequentemente o participante assina e data os ICFs num determinado dia e todos os procedimentos são agendados para outra data, consoante a sua disponibilidade. Contudo, a partir do momento em que é assinado o Formulário de Consentimento Informado, deverá ser realizada a chamada de *screening* no sistema IWRS específico para cada ensaio. Seguidamente, o sistema atribui um número de identificação único ao participante, para que os seus dados pessoais se mantenham confidenciais ao longo do estudo. A confirmação da chamada de *screening* é recebida através do *e-mail* não só pelo coordenador do estudo, como também por elementos do promotor. Na ULSM, este *e-mail* é impresso e entregue ao investigador, que assina e data o documento, sendo posteriormente arquivado no dossiê do doente.

Por norma, nos estudos intervencionais, os procedimentos exigidos por protocolo incluem a colheita de amostras biológicas e/ou urina para análise central ou local, por parte da equipa de enfermagem, e exames, como por exemplo, eletrocardiogramas (ECG), ecocardiogramas (ECHO), avaliação oftalmológica através de retinografia ou outros, ressonâncias magnéticas (RM), tomografia computadorizada (TC), punções lombares e tomografia por emissão de positrões (*Positron Emission Tomography* - PET). Todos estes procedimentos são realizados por elementos da equipa devidamente treinados e delegados no estudo em questão. Por vezes, é difícil conciliar todos estes procedimentos num só dia, pelo que é expectável que os participantes possam ter de se deslocar mais do que uma vez ao hospital durante o período de *screening*.

Adicionalmente, existem estudos em que nesta visita devem ser entregues aos participantes equipamentos, tais como telemóveis, nos quais são gerados questionários diariamente, que devem ser respondidos de forma a avaliar o seu estado de saúde em geral, ou relógios para monitorizar a qualidade do sono dos participantes durante a noite e as vezes que eles acordam, por exemplo em

ensaios clínicos de imunológico. Consoante os *scores* obtidos, é realizada uma avaliação dos critérios de inclusão e de exclusão do doente, de forma a concluir a elegibilidade do mesmo.

Uma das principais funções de um CRC consiste em agilizar a marcação de todos estes procedimentos no âmbito do estudo para cada um dos doentes em *screening*, tendo em conta as suas disponibilidades. Usualmente, existem prazos muito reduzidos que têm de ser cumpridos, de forma a evitar desvios ao protocolo, pelo que o coordenador tem de ter uma elevada capacidade de organização.

O coordenador geralmente recebe um *e-mail* a informar que os resultados laboratoriais dos participantes se encontram disponíveis na plataforma específica do estudo, sendo responsável por comunicar os mesmos ao investigador. Este procede à sua avaliação e verifica os critérios de elegibilidade que estavam pendentes desses resultados. No caso dos exames de imagiologia, como na ULSM são maioritariamente realizados numa clínica externa, os relatórios são enviados em formato físico para o centro e o coordenador é responsável por fazer chegar os mesmos ao investigador. Desta forma, é possível concluir se o doente cumpre ou não todos os requisitos para ser efetivamente incluído no estudo.

Nos casos em que o doente cumpre todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão, é agendada a visita de randomização. Por outro lado, se o doente falhar algum critério de elegibilidade, é considerado *screening failure* e esta informação deve ser registada em diário clínico e, conseqüentemente, no IWRS. É recebida uma confirmação de *screening failure* por *e-mail*, que deve ser impressa e entregue ao investigador para assinatura. Geralmente, é o coordenador do estudo que comunica ao doente que não reúne critérios para entrar no estudo. Posteriormente, se aplicável, é agendado um dia com os doentes para que sejam devolvidos todos os equipamentos entregues no âmbito do estudo.

No que se refere aos estudos observacionais, as visitas de *screening*, por norma, não são planeadas, dado que os investigadores podem convidar potenciais participantes a participar no estudo, através das suas consultas. Envolvem um conjunto de procedimentos mais clínicos e administrativos, na medida em que a maior parte inclui, além da assinatura do Formulário de Consentimento Informado e da avaliação clínica geral, a colheita de dados maioritariamente demográficos, eventos adversos e de história médica e/ou medicação concomitante. Embora não seja muito comum, podem ser realizadas colheitas de amostras biológicas nesta visita. Há estudos observacionais que envolvem apenas uma única visita ao centro e, de uma maneira geral, as visitas dos participantes são mais espaçadas e implicam uma menor frequência.

É de notar que os investigadores devem colocar todas as informações solicitadas no protocolo em diário clínico e, posteriormente, imprimir e datar o mesmo, para que o coordenador o possa arquivar no dossiê do doente, após o preenchimento do eCRF.

Durante todo o período de estágio houve oportunidade para realizar diversas visitas de *screening*, quer enquanto coordenadora principal, em estudos de endocrinologia, oncologia e imunoalergologia, quer enquanto coordenadora de estudo *back-up*, em ensaios clínicos de neurologia, otorrino, pneumologia, cardiologia e imunologia. Para todas as visitas foi necessária a articulação das diferentes disponibilidades dos vários doentes com os técnicos, enfermeiros e médicos que realizam os exames e procedimentos exigidos pelo protocolo, de forma a receber atempadamente todos os resultados para serem analisados os critérios de elegibilidade em falta.

Para além disso, no estágio, foi possível contactar diretamente com os aparelhos que devem ser entregues aos participantes, nomeadamente os telemóveis em 3 estudos de imunoalergologia e 1 estudo de ginecologia e 2 sensores medidores de glicose no sangue em estudos de endocrinologia.

O gráfico da figura 12 traduz o número de visitas de *screening* realizadas durante o estágio.

### **3.7 Randomização**

As visitas de randomização são cruciais na condução de um ensaio clínico e ocorrem após a confirmação de todos os critérios de inclusão e de exclusão, nos estudos intervencionais, não sendo aplicáveis aos estudos observacionais. Mais uma vez, é através do sistema IWRS de cada ensaio clínico que os participantes são aleatorizados para um dos braços de tratamento do estudo e a confirmação deste processo de randomização é obtida por *e-mail*. À semelhança do que foi descrito para a visita de *screening*, esta confirmação é impressa, datada e assinada pelo investigador para ser arquivada no dossiê do doente.

Geralmente, os participantes desconhecem o grupo de tratamento a que foram designados, como forma de evitar um viés na sua resposta ou comportamento durante o estudo.

Dependendo do protocolo, o tratamento pode iniciar-se logo no dia da randomização ou noutra data estipulada. Se o tratamento iniciar no dia da randomização, o IWRS dispensa a medicação a ser atribuída ao doente. Caso contrário, esta etapa é realizada isoladamente, na visita seguinte, onde é definido pelo protocolo que o doente deve iniciar a medicação do estudo. De qualquer das formas, esta prescrição deve ser, novamente, assinada pelo investigador. Posteriormente, a original deve ser entregue aos serviços farmacêuticos para que a medicação seja preparada e uma cópia é arquivada no dossiê do doente.

Normalmente, antes da primeira administração do produto investigacional são realizadas colheitas de amostras biológicas, para que seja possível a comparação entre dados anteriores à administração do produto investigacional e dados recolhidos ao longo do estudo, quando os doentes administram o IMP. Além disso, dependendo da formulação do medicamento do estudo, é comum que a

primeira dose do mesmo seja administrada no centro, com a equipa de investigação correspondente, sendo dado treino ao doente sobre como deverá proceder à sua administração.

Durante o estágio curricular, enquanto coordenadora, foi possível a realização de 12 visitas de randomização, em estudos de diferentes áreas terapêuticas, dentro da janela definida pelo protocolo. Normalmente estas visitas são um tanto demoradas, pelo que o coordenador deve esforçar-se por agilizar o tempo despendido entre os diversos intervenientes, como serviços farmacêuticos, enfermeiros e técnicos, de modo a minimizar o tempo de espera dos participantes.

### **3.8 Visitas de acompanhamento ao longo do estudo**

Na fase que se segue à randomização dos participantes, a ferramenta mais útil aos CRCs corresponde ao *flowchart* do estudo, incluído numa das páginas do protocolo. Isto porque contém, de uma forma generalizada e simplificada, todos os procedimentos a serem realizados em cada visita, incluindo não só as visitas telefónicas, como também as visitas ao centro.

Estas visitas caracterizam-se por uma avaliação da presença ou progressão de sintomas ou complicações associadas ao tratamento que o participante está a receber. São igualmente importantes para averiguar a adesão à terapêutica e para que o participante consiga ir dando o seu *feedback* à equipa de investigação. São realizados procedimentos como colheitas de amostras biológicas ou outros exames.

Embora sejam definidas por procedimentos específicos, existem vários pontos em comum entre as visitas de seguimento. De seguida são descritas todas as funções inerentes à função de coordenador de estudos clínicos, desempenhadas durante o estágio curricular na ULSM, e que são posteriormente resumidas na figura 11.

#### **3.8.1 Gestão e preparação de kits de colheitas para análise central**

Uma das tarefas de um CRC é manter sempre atualizado o *stock* de *kits* de colheita de amostras biológicas, do laboratório central, de modo a garantir uma quantidade adequada de material disponível para a realização das visitas dos participantes do estudo. Para tal, é importante ter em conta o compromisso de recrutamento previamente definido, para a contabilização do número de *kits* de *screening*, bem como o número de participantes em seguimento no estudo, para encomendar os *kits* necessários para as visitas subsequentes. É de notar que para além de o CRC ter em atenção o número de *kits* que existem no centro, tem de confirmar a validade dos mesmos. Sempre que necessário, o coordenador deve encomendar mais *kits* de laboratório central, contando com os

prazos de entrega, através da plataforma específica para cada estudo. Assim, é possível assegurar que não existem falhas ou interrupções devido à falta de material.

De qualquer das formas, é importante o coordenador ter consciência de que devem existir sempre no centro *kits* de laboratório central *unschedule* dentro da validade, uma vez que, na eventualidade de falhar o *kit* que deveria ser utilizado, este é preparado para conter tudo o que é necessário para a realização de qualquer uma das visitas do estudo.

Para além desta gestão eficiente que é exigida, na ULSM é o coordenador que prepara os *kits* de colheitas de amostras biológicas, procedendo ao preenchimento da sua requisição e à identificação dos tubos de colheita pertencentes. Posteriormente, o coordenador entrega ao enfermeiro do estudo o *kit* e a respetiva folha de enfermagem, previamente realizada e, em alguns casos, revista pelo monitor do estudo.

### **3.8.2 Preparação das visitas dos participantes: agendamento, transportes e worksheets**

É da responsabilidade do CRC agendar todas as visitas do participante ao longo do estudo, de acordo com a janela definida pelo protocolo. Para tal, o coordenador deve comunicar com os diferentes intervenientes necessários em cada visita, como por exemplo investigador, enfermeiro, farmacêutico, técnico de laboratório, entre outros.

A preparação das visitas deve ser realizada com pelo menos um dia de antecedência. Habitualmente o coordenador, além de preparar o *kit* correspondente à visita que vai ser realizada, se aplicável, prepara também as folhas de enfermagem ou outras *worksheets* que irão ser necessárias, identificando sempre o participante, pelo número de *screening* ou de randomização, a visita em questão e a data em que será realizada.

Na maior parte das vezes, o participante dispõe de um serviço de transporte gratuito que promove a sua deslocação ao local onde irá realizar os procedimentos no âmbito do estudo. O CRC é responsável por agendar este serviço de táxi, quer por *e-mail*, quer através de uma plataforma específica do estudo, dependendo dos *vendors* definidos para cada estudo. Durante o período de estágio, a plataforma mais utilizada para o agendamento de táxis foi a *Scout Clinical*.

Nesta fase de preparação das visitas, o CRC também deve verificar o manual do laboratório, de modo a perceber se as amostras biológicas do participante devem ser enviadas a temperatura ambiente ou em gelo seco. No caso de as amostras precisarem de ser transportadas congeladas, geralmente o gelo seco deve ser solicitado com 2 dias de antecedência. Por outro lado, o pedido de recolha de amostras ambiente é solicitado no próprio dia da visita, até ao meio-dia.

Adicionalmente, uma outra tarefa realizada pelo CRC é lembrar os participantes da consulta e de algumas instruções em específico, como por exemplo a necessidade de comparecer em jejum para determinadas colheitas de sangue.

### **3.8.3 Dispensa do IMP**

Há visitas que requerem a dispensa do produto investigacional experimental/ placebo e outras que não.

Nos casos em que a visita implica a atribuição de nova medicação, o CRC é responsável por realizar a sua dispensa no sistema IWRS do estudo em questão. Porém, esta tarefa apenas é executada após o investigador comunicar ao coordenador que o participante deve continuar a realizar o tratamento do estudo. Isto porque, principalmente em estudos oncológicos, o investigador tem de ter em conta o peso do doente, a revisão das últimas análises de segurança e os eventos adversos para realizar uma avaliação da dose a administrar, podendo ocorrer um ajuste da mesma. O mesmo pode acontecer para ensaios clínicos de outras áreas terapêuticas. Desta forma, é muito importante que o coordenador aguarde a avaliação médica e que exista uma comunicação sem falhas entre o investigador e o coordenador do estudo.

O ajuste de dose pode ser necessário na sequência da interrupção do tratamento por um determinado período, que varia de acordo com o protocolo. Durante o estágio, houve a oportunidade de vivenciar a importância dos ajustes de doses, nestes casos, na medida em que o doente suspendeu o ciclo em que se encontrava quando interrompeu o tratamento, devido a um evento adverso grave. Uma vez que ultrapassou a janela definida pelo protocolo, houve a necessidade de ajustar a dose a administrar ao doente, tendo este realizado novamente o ciclo 1 (dia 1, dia 2, dia 8 e dia 15), com a dose mínima, e, posteriormente, retomado o ciclo seguinte ao ciclo no qual se encontrava, com a dose correspondente. Assim sendo, para garantir a segurança e integridade do doente, realizou-se um escalonamento de dose, definido neste protocolo como ciclo *repriming*.

Como previamente abordado, após a realização da dispensa da medicação na plataforma do estudo, o coordenador recebe por *e-mail* a sua confirmação. Esta prescrição deve ser impressa e entregue ao investigador para que este assine e date. Posteriormente, o CRC fica com uma cópia da prescrição e a original é fornecida aos serviços farmacêuticos.

Por norma, o coordenador do estudo recolhe a medicação experimental nos serviços farmacêuticos e é responsável pela sua entrega ao participante. Porém, na ULSM, quando se trata de medicação com formulação mais complexa, por exemplo associada a quimioterapia, que já é realizada por prática clínica, não é entregue pelo CRC ao doente, sendo enviada diretamente dos serviços farmacêuticos para o hospital de dia.

### **3.8.4 Administração do IMP**

A administração do produto investigacional experimental pode ocorrer no centro de investigação ou no domicílio, dependendo do seu modo de administração e do que está definido pelo protocolo de cada ensaio clínico.

Por exemplo, durante o estágio, foi possível acompanhar participantes no decorrer de ensaios clínicos de endocrinologia em que as primeiras administrações da medicação experimental (insulina semanal subcutânea) eram realizadas no centro, pela equipa de enfermagem, sendo dado treino aos doentes para a administração da mesma. Este treino deve ser sempre documentado em diário clínico ou noutro documento fonte. Adicionalmente, os doentes levam um diário de administração, para que possam registar a data e a hora das administrações realizadas no domicílio. Sempre que regressam ao centro, este diário deve ser revisto pelo investigador e entregue ao CRC para arquivo no dossiê do doente.

Por outro lado, no caso dos estudos oncológicos, a maioria dos medicamentos experimentais são intravenosos, pelo que a administração é realizada pela equipa de enfermagem no centro de investigação.

### **3.8.5 Envio das amostras biológicas e resultados das mesmas**

Geralmente, após a visita do participante ao centro, o coordenador do estudo procede ao envio das suas amostras biológicas para o laboratório central.

Na ULSM a tarefa associada ao processamento de amostras biológicas diz respeito aos técnicos de laboratório, no serviço de patologia clínica, devidamente treinados. Contudo, embora não assuma um papel direto na separação das amostras, o coordenador garante que estas estão corretamente preparadas para o seu envio, garantindo a presença das cartas de porte e a existência de gelo seco, quando aplicável.

Alguns dias após o envio das amostras, os resultados centrais são disponibilizados através de um *vendor* específico de cada ensaio. Tanto o investigador como o coordenador têm acesso a estes relatórios. Contudo, por norma é o CRC que os imprime, levando-os posteriormente ao investigador para que este os possa avaliar, classificando os valores anormais como clinicamente significativos ou não clinicamente significativos. Por fim, o investigador assina e data o documento, para que este possa ser arquivado no dossiê do doente.

Ainda relacionado com as amostras biológicas dos participantes, os coordenadores são também responsáveis pelo envio de amostras tumorais, em alguns protocolos de ensaios clínicos de oncologia. No caso da ULSM, o coordenador deve solicitar o levantamento do material da biópsia junto dos elementos do departamento de Anatomia Patológica. Nos casos em que os doentes foram referenciados, por vezes é o coordenador do estudo que solicita o envio do respetivo material dos



outros hospitais para a ULSM. Posteriormente, consoante as indicações de cada protocolo, o coordenador é responsável pelo envio deste material para análise central. À semelhança do que foi descrito anteriormente, o coordenador recebe através da plataforma do laboratório central a análise realizada às amostras tumorais e entrega-as ao investigador para avaliação e assinatura.

### **3.8.6 Administração das despesas dos participantes**

Os participantes podem ter diversos gastos associados à sua inclusão nos estudos clínicos, como por exemplo, custos de transporte, quando se deslocam em veículo próprio, refeições, medicamentos associados a eventos adversos no contexto do ensaio, entre outros. O coordenador é responsável não só por fazer a gestão destas despesas incorridas pelos participantes, como também por estabelecer junto dos mesmos, de forma clara, quais os processos para o reembolso das mesmas, instruindo-os a guardar os comprovativos de pagamento em todas as atividades realizadas no âmbito do ensaio clínico.

Esta é uma parte importante do trabalho que compete ao coordenador e que exige elevada capacidade de organização. De realçar que todas as faturas têm de ser anonimizadas para serem enviadas para aprovação ao monitor, ou diretamente no *vendor* específico do estudo, não podendo existir qualquer informação que possa de alguma forma identificar o participante, como por exemplo nome, número de identificação fiscal (NIF), número de conta bancária internacional (*International Bank Account Number - IBAN*), entre outros. Após serem aprovadas, as despesas são encaminhadas à equipa dos financeiros do hospital, que trata do reembolso das faturas apresentadas pelos participantes do estudo. Nos casos em que as despesas são submetidas através da plataforma de cada estudo, o coordenador recebe uma notificação quando as mesmas são aprovadas e, por vezes, quando o reembolso é efetivamente realizado.

### **3.8.7 Estudos não intervencionais**

Do ponto de vista da preparação e da execução das visitas de acompanhamento ao longo do estudo, os estudos observacionais acabam por não ser tão exigentes, uma vez que estas visitas são conduzidas seguindo a prática clínica normal. Servem para monitorizar principalmente eventos adversos associados à condição do participante que se encontra a fazer determinado tratamento disponível no mercado, não sendo necessária a intervenção dos serviços farmacêuticos no âmbito do estudo.

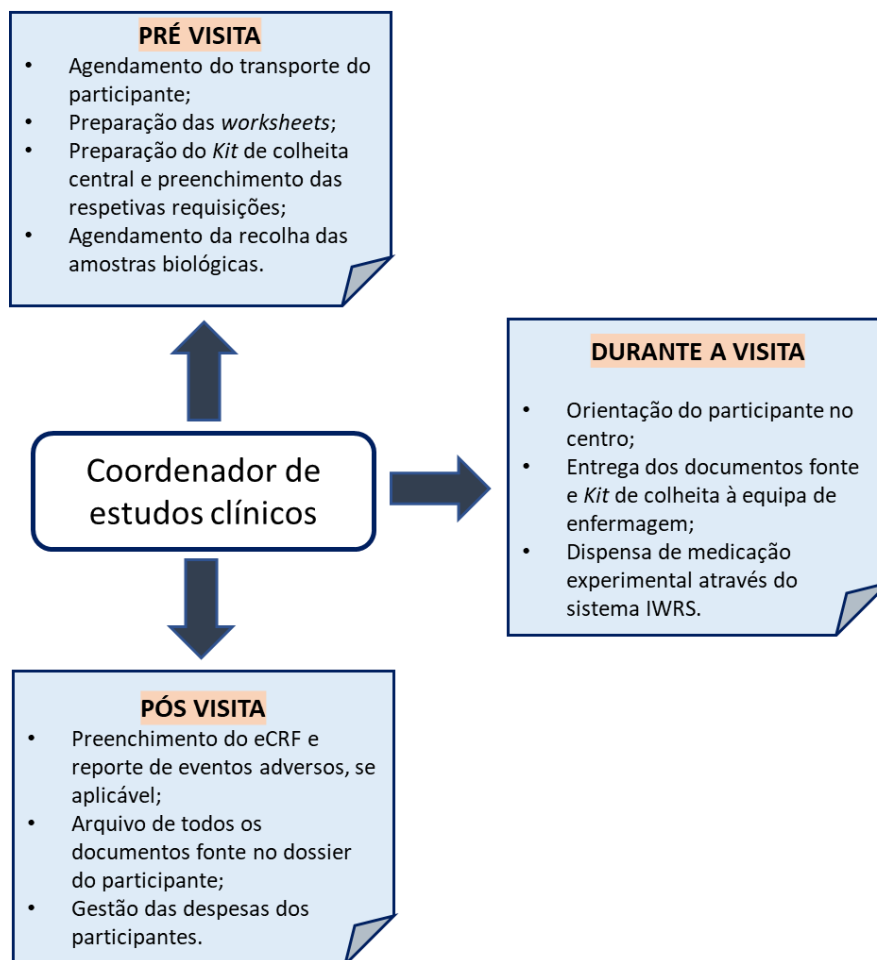
Desta forma, durante o estágio, as principais funções desempenhadas no contexto destes estudos, basearam-se na preparação de possíveis questionários a serem entregues aos participantes, com o intuito de avaliar o seu estado geral, e no preenchimento de eCRFs, de acordo com os registos médicos.

### 3.8.8 Preenchimento de eCRFs

Esta etapa consiste na inserção de dados nos CRFs eletrónicos, de acordo com os documentos fonte, e é aplicável a todos os estudos clínicos (intervencionais e não intervencionais). O ideal é que os coordenadores procedam ao preenchimento dos eCRFs no dia da própria visita do participante, porém, devido à elevada carga de trabalho, nem sempre é possível.

Depois de introduzidos os dados, estes são revistos pelos monitores do estudo, durante as visitas de monitorização presenciais, e por gestores de dados, remotamente. Quando os dados não coincidem com os documentos fonte ou não estão reportados de acordo com o estipulado, são abertas as chamadas *queries*, às quais o coordenador é responsável por responder. Por norma, o tempo de resposta às *queries* é, em média, de 5 dias.

É ao preencher o eCRF que o coordenador se depara com a falta de alguma informação, sendo muitas vezes necessário recorrer a aditamentos aos diários clínicos, elaborados pelos investigadores, para que o preenchimento dos eCRFs seja o mais completo e esclarecedor possível.



**Figura 11** – Esquema representativo das principais atividades de um coordenador de estudos clínicos antes, durante e após a visita de um participante ao centro de investigação.

### **3.8.9 Reporte de eventos adversos e eventos adversos graves**

No decorrer do preenchimento dos eCRFs, um dos aspetos mais relevantes diz respeito ao reporte de eventos adversos, especialmente eventos adversos graves. Estas informações são recolhidas pelo investigador tanto nos estudos intervencionais como nos estudos observacionais.

Os eventos adversos e os eventos adversos graves são muito comuns nos ensaios clínicos oncológicos, pelo que estes exigem um trabalho mais atento e metódico por parte do coordenador. Ao longo do estágio, foi possível reportar três SAEs, uma vez que os doentes cumpriam um dos critérios de seriedade definidos pelo protocolo para eventos adversos graves – morte e internamento hospitalar prolongado. É de notar que foram obrigatoriamente reportados em 24h, a partir do momento em que o investigador e o coordenador do estudo tomaram conhecimento, como definido pela Lei nº 21 2014.<sup>4</sup> Dependendo do ensaio clínico, por vezes o SAE também tem de ser reportado em formato papel, de modo ser arquivado no dossiê do doente.

Quando o investigador reporta um AE ou SAE, deve classificá-los com base nas seguintes informações:

- Severidade (ligeiro, moderado ou severo);
- Durabilidade, sendo indicada a data de início e, se aplicável, a data de fim;
- Causalidade/ relação com o IMP ou procedimentos do estudo;
- Ação tomada, se aplicável.
- Gravidade, isto é, se se trata ou não de um SAE;

Como anteriormente referido, durante todo o período de estágio, foi possível ter um maior contacto com a área de oncologia, pelo que, seguidamente, serão descritos os sistemas padrão mais comuns, utilizados pelos investigadores, para proceder à avaliação do participante ao longo dos estudos clínicos, incluindo os graus utilizados para a avaliação dos eventos adversos.

### **3.8.10 *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG Performance Status)***

No sentido de avaliar como é que a doença afeta a vida de um doente, em termos de estado funcional em atividades diárias e capacidade física, é utilizada a escala *ECOG Performance Status*. Esta varia de 0 a 5, sendo que o 0 indica que o doente está completamente capaz de realizar todas as suas atividades, sem qualquer limitação, enquanto o 5 corresponde à morte.<sup>66</sup>

A tabela 2 descreve o estado de desempenho associado aos doentes oncológicos e o valor da escala atribuído.

**Tabela 2** – Tabela representativa do *ECOG Performance Status*.<sup>66</sup>

Estado	Descrição de desempenho correspondente
0	Doente totalmente ativo, capaz de realizar, sem restrições, todas as atividades desempenhadas antes da doença.
1	Doente restrito em atividade física extenuante, porém apto para realizar tarefas de natureza leve e sedentária, como trabalho de escritório.
2	Doente capacitado a todos os autocuidados, mas incapaz de realizar atividades laborais; levantado mais de 50% das horas de vigília.
3	Doente capaz de autocuidado apenas limitado, confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília.
4	Doente completamente incapacitado, sem capacidades para realizar qualquer atividade diária, estando totalmente confinado à cama ou cadeira.
5	Morte.

Esta escala pode ser muito importante na medida em que pode constituir um critério de elegibilidade e é geralmente utilizada, ao longo do estudo, para avaliar a evolução do doente perante o novo tratamento.

Embora a escala *ECOG Performance Status* tenha sido a única utilizada ao longo do estágio, existe uma outra escala amplamente utilizada para avaliar o estado funcional de um doente oncológico, a escala de *Karnofsky Performance Status*. Esta difere da escala ECOG, na medida em que o seu índice varia entre 0 e 100, sendo que, ao contrário da escala anterior, quanto mais alto o valor, isto é, quanto mais próximo de 100, maior é a capacidade do doente para realizar as suas atividades diárias.<sup>66</sup>

### 3.8.11 Sistema de classificação CTCAE

Nos ensaios clínicos oncológicos, o sistema mais utilizado para avaliar e classificar os eventos adversos corresponde à classificação CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Este sistema é atualmente utilizado em todo o mundo como uma ferramenta padrão e é definido numa escala de 1 a 5, como representa a tabela 3.<sup>67</sup>

**Tabela 3** – Sistema de Classificação CTCAE.<sup>67</sup>

Sistema de classificação CTCAE	
Grau 1	AE leve, assintomático ou sintomático ligeiro, que não interfere com as atividades diárias do participante.
Grau 2	AE moderado, podendo interferir com certas atividades diárias do participante.
Grau 3	AE grave, que pode afetar significativamente as atividades diárias do participante e/ ou requerer intervenção médica.
Grau 4	AE com risco imediato de vida, exigindo ações imediatas.
Grau 5	Óbito relacionado com o AE.

É muito importante que a equipa de investigação tenha presente a versão mais recente do CTCAE. Neste momento, esta corresponde à versão 5.0, sendo que o *National Cancer Institute* está a trabalhar desde 2020 numa versão melhorada do CTCAE, a versão 6.0.<sup>67</sup> Contudo, ainda não foi publicada.

### 3.8.12 Imagiologia e critérios RECIST em tumores sólidos

Uma das particularidades dos ensaios clínicos oncológicos consiste na necessidade de monitorizar regularmente o tamanho e a evolução dos tumores sólidos ao longo do tempo. Para tal, os investigadores baseiam-se no sistema de avaliação *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) v1.1, que se caracteriza por um conjunto de definições que permitem uma abordagem padrão e consistente.<sup>68</sup>

No âmbito dos ensaios clínicos, os participantes realizam um exame imagiológico, como por exemplo uma TC, ressonância magnética ou outro, normalmente no período de *screening*, com o objetivo de:

1. Avaliar a presença de lesões visíveis;
2. Identificar as lesões mensuráveis e as lesões não mensuráveis;
3. Classificar as lesões em lesões alvo e não alvo;
4. Documentar e calcular a soma dos diâmetros das lesões alvo e documentar a localização das lesões não alvo.

De uma forma geral, no decorrer dos ensaios oncológicos, as lesões alvo são medidas quantitativamente, enquanto as lesões não alvo são avaliadas de forma qualitativa. Para a avaliação quantitativa, devem ser considerados os diâmetros maiores das lesões alvo.

A primeira avaliação imagiológica realizada é crucial, contudo todos os exames subsequentes serão comparados entre si e não só com a *baseline*, o que permite aos investigadores comparar o tamanho das lesões e avaliar a resposta do participante ao novo tratamento ao longo do tempo. Por exemplo, para a avaliação da progressão de doença, os valores não devem ser só comparados com a *baseline* ou com a avaliação mais recente, mas sim com o menor valor registado até ao momento da soma dos maiores diâmetros das lesões alvo (*Sum Of The Longest Diameters – SLD*), conhecido como ponto nadir.

No que diz respeito às lesões alvo, seguem-se os tipos de resposta possíveis nos exames de imagiologia:<sup>68</sup>

- a) Resposta completa – todas as lesões alvo são não detetáveis;
- b) Resposta parcial – diminuição de mais de 30% da soma dos diâmetros mais longos das lesões alvo, em comparação com o primeiro exame, realizado no *screening*;
- c) Progressão de doença – a soma dos diâmetros é superior a 20% comparando com o valor mais baixo da soma dos maiores diâmetros das lesões alvo (nadir) ou aumento absoluto superior a 5%;
- d) Doença estável – quando não se verifica uma resposta parcial nem progressão de doença.

Por sua vez, no caso das lesões não alvo, incluem-se nas respostas possíveis:<sup>68</sup>

- a) Resposta completa – quando os níveis de marcadores tumorais normalizam e todas as lesões não alvo desaparecem;
- b) Progressão de doença – quando novas lesões aparecem ou se verifica clara progressão da doença;
- c) Resposta incompleta / Doença estável – marcadores tumorais acima dos limites normais e existência de lesões não alvo.

No decorrer do estágio curricular, houve hipóteses de contactar diretamente com os termos anteriormente referidos, sendo que para o preenchimento dos eCRFs é importante o coordenador ser treinado e estar familiarizado com os mesmos. Estas avaliações são cruciais na medida em que, nos casos em que ocorre progressão de doença, é exigida uma ação que pode variar desde retirar o participante do estudo ou comunicar ao mesmo a situação e proceder, ou não, à assinatura do Formulário de Consentimento Informado para a progressão de doença.

### 3.9 Visitas de fim de tratamento e/ ou fim de estudo

As visitas de fim de tratamento, vulgarmente designadas por *end of treatment* (EOT), ocorrem geralmente quando o participante chega ao fim do estudo, conforme o previsto no protocolo. Nestes casos o participante encerra o tratamento do estudo porque já completou o mesmo. Estas visitas de fim já se encontram definidas no protocolo e, na maior parte das vezes, exigem colheitas de amostras biológicas, exames físicos adicionais como ECG ou avaliações oftalmológicas, de modo que seja possível fazer uma avaliação geral da saúde do participante. Por norma é a última vez que os doentes administram o medicamento do estudo. Todos os dados resultantes desta visita devem ficar registados em diário clínico. Assim sendo, é possível, posteriormente, ser realizada uma comparação com os dados obtidos no início do estudo, contribuindo para uma avaliação da eficácia do tratamento experimental.

Contudo, os participantes podem terminar o tratamento do estudo precocemente, devido a inúmeras razões, como por exemplo:

- eventos adversos associados ao medicamento experimental;
- necessidade de outros tratamentos não compatíveis com o tratamento do ensaio clínico;
- falta de eficácia;
- o participante retirar voluntariamente o consentimento informado para o estudo em questão;
- gravidez;
- progressão de doença.

Em qualquer um destes casos, é necessário agendar uma visita de fim de tratamento, para que possam ser realizados todos os procedimentos definidos no protocolo para uma *end of treatment*. Nalguns casos estas visitas são designadas nos protocolos por *premature end of treatment*.

Independentemente da razão para ser realizada a visita de fim de estudo, o registo do fim do tratamento para o doente deve ser registado através da plataforma IWRS. A confirmação do sucesso desta ação é recebida por *e-mail*. À semelhança do que tem vindo a ser descrito ao longo do relatório, esta deve ser assinada e datada pelo investigador e arquivada no dossiê do participante.

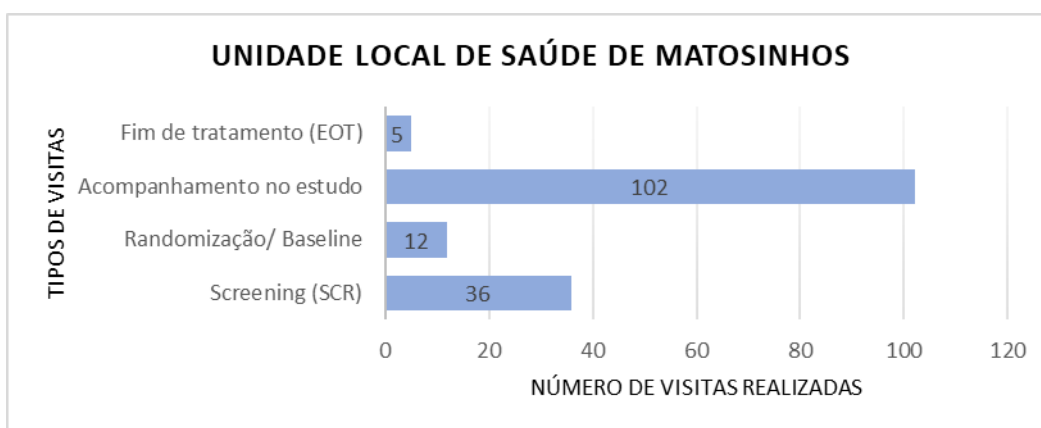
Nestas visitas é também importante que os participantes devolvam todos os equipamentos do estudo, nomeadamente os dispositivos nos quais foram respondendo aos questionários, relógios que lhes foram atribuídos, dispositivos para onde transmitem os valores de glicose no sangue, entre outros. A devolução dos equipamentos deve também ficar registada em diário clínico.

No decorrer do estágio curricular, foram realizadas 5 visitas de fim de tratamento (figura 12), sendo que a grande maioria ocorreu devido ao participante completar todas as visitas do estudo. As

restantes ocorreram maioritariamente devido à decisão do próprio participante ou porque o investigador considerou que, naquele momento, essa seria a melhor opção para o doente.

Por fim, é importante referir que alguns protocolos definem a visita de fim de tratamento como sendo a visita de fim de estudo, ao invés de incluírem a realização de duas visitas separadamente. Nestes casos, a visita de fim de estudo corresponde à última visita realizada pelo participante no âmbito do ensaio clínico, sendo recolhidos dados acerca do bem-estar físico geral do mesmo.

No que concerne aos estudos observacionais, uma vez que não existe a administração de qualquer medicamento experimental, os protocolos apenas definem as visitas de fim de estudo, a partir das quais os participantes normalmente deixam de ser seguidos, no âmbito do estudo. Durante o estágio apenas houve a oportunidade para realizar duas visitas de fim de estudo, no âmbito de um estudo observacional, na área de Hematologia.



**Figura 12** – Gráfico de barras que representa o número de visitas que foram possíveis de realizar durante o estágio curricular (incluindo estudos intervencionais e estudos observacionais).

### 3.10 Visitas de *Follow-Up*

Apesar de os participantes terminarem o tratamento do estudo, isto é, a administração do produto investigacional experimental, não deixam de ser seguidos pela equipa de investigação. Em alguns ensaios clínicos, os participantes podem optar pela fase de *follow-up* ou pela não realização de mais visitas no âmbito do ensaio clínico. No entanto, é sempre preferível e importante que os mesmos sejam seguidos.

No estágio houve a oportunidade de presenciar algumas visitas de *follow-up*, presenciais ou remotas. O número e a frequência deste tipo de visitas variam de acordo com o protocolo do ensaio clínico e o período de acompanhamento pode variar desde alguns meses até vários anos. O



principal objetivo consiste na avaliação geral do doente após a interrupção do IMP, incluindo a monitorização de eventos adversos.

Posteriormente, o CRC é responsável por atualizar o eCRF de acordo com os dados disponibilizados nos documentos fonte.

### **3.11 Visitas de Monitorização (*Interim Monitoring Visits – IMV*)**

Tanto os ensaios clínicos como os estudos observacionais são periodicamente acompanhados pelos monitores do estudo, através de visitas ao centro, que muitas vezes são intercaladas com visitas remotas. Em determinados estudos intervencionais existem até dois monitores, sendo um responsável pelas visitas ao centro, enquanto o outro está encarregue das visitas remotas, através do *Microsoft Teams* ou por chamada telefónica. Durante estas visitas, os monitores são responsáveis por garantir que os estudos são conduzidos de acordo com o que é definido no protocolo, Boas Práticas Clínicas e regulamentação aplicável, garantindo a proteção e o bem-estar dos participantes e a integridade dos dados.

Quando as visitas de monitorização são presenciais, os monitores pretendem reunir não só com o coordenador principal do estudo, como também com o investigador principal e com os serviços farmacêuticos, pelo que o CRC é responsável por articular as disponibilidades de cada um destes elementos. Consoante o número de doentes e de assuntos pendentes, por vezes são agendados dois dias para a visita de monitorização do mesmo estudo. A principal diferença verificada entre os estudos observacionais e intervencionais diz respeito à visita da farmácia do hospital, que não é aplicável no caso dos estudos observacionais.

Após ser agendada uma data para a visita de monitorização, os coordenadores da ULSM são responsáveis por elaborar uma lista de visitas e a respetiva identificação do estudo e monitores, com o intuito de garantir a disponibilidade de salas livres para a realização das mesmas.

Alguns dias antes da data da visita, o monitor costuma enviar ao centro o plano que lhe está associado, o que é muito útil ao coordenador, na medida em que permite a sua preparação de uma forma mais eficiente.

Durante a visita de monitorização, o monitor procede a uma revisão de toda a documentação do estudo, principalmente no que diz respeito aos ICFs, diários clínicos e outros documentos fonte, como folhas de enfermagem. Estas informações são comparadas com os dados introduzidos no eCRF, de forma a verificar se estão corretos e consistentes com os registos médicos. Para além disso, também são responsáveis por verificar se os restantes dossiês do estudo, como por exemplo o ISF, se encontram atualizados.

Normalmente o monitor reúne com o coordenador, consoante a disponibilidade deste, para discutir determinadas não conformidades identificadas durante a visita, pedir documentação que esteja em falta nos dossiês e tirar dúvidas ao CRC, relacionadas com as *queries* do eCRF ou qualquer outro procedimento do estudo.

Após a visita de monitorização, o monitor envia ao centro uma carta de *follow-up*, que contém todos os tópicos abordados durante a visita, as contrariedades e/ou desvios identificados e como os intervenientes devem proceder para a resolução dos pendentes. O coordenador é, então, responsável por assegurar que praticamente todos os pendentes são resolvidos até à próxima visita de monitorização do estudo, em conjunto com o investigador principal.

Assumindo o papel de coordenadora principal em vários estudos na ULSM, durante o estágio, houve a oportunidade de preparar e participar, de forma autónoma, em aproximadamente 65 visitas de monitorização que se encontram destacadas na tabela 4. Através desta, verifica-se que o número de visitas realizadas ao centro é consideravelmente superior ao número de visitas que são realizadas de forma remota. Além disso, salienta-se que os estudos intervencionais apresentam um maior número de visitas, quer presenciais quer remotas. Isto pode dever-se a facto de incluírem um elevado número de doentes ou procedimentos mais complexos que exijam um acompanhamento mais ativo por parte do monitor do estudo.

**Tabela 4** – Visitas de monitorização (presenciais e remotas) por estudos clínicos (intervencionais e observacionais) na ULSM.

Tipos de estudo \ Visitas de monitorização	Presenciais	Remotas	Total
Estudos intervencionais	33	20	53
Estudos observacionais	5	7	12
Total	38	27	65

### 3.12 Visitas de Encerramento (*Study Close-Out Visits – COV*)

As vistas de encerramento ocorrem quando todos os participantes já terminaram a sua participação no estudo e não estão mais a receber o medicamento experimental (estudos intervencionais), nem há a recolha de dados pendentes, incluindo eventos adversos, e todas as dúvidas existentes e formulários de esclarecimentos de dados foram resolvidos adequadamente (estudos intervencionais)

e observacionais). Desta forma, todos os dados recolhidos ao longo do estudo estão bloqueados e prontos para análises estatísticas posteriores. A COV é a última visita que os monitores realizam ao centro, no âmbito do estudo em específico.

Devido a determinados assuntos pendentes, podem ser necessárias “*note to files*”, normalmente desenvolvidas pelos monitores, para serem assinadas pelo investigador principal, de forma a esclarecer alguma questão em específico. Por norma devem estar presentes na COV o investigador principal do estudo e, caso seja possível, os serviços farmacêuticos e o coordenador. Estas visitas têm a duração de um a dois dias.

Na ULSM, a partir do momento em que esta é agendada, o CRC tem a função de solicitar ao promotor, através do monitor do estudo, etiquetas de arquivo para serem colocadas em todos os dossiês do estudo. Estas etiquetas geralmente têm a seguinte informação:

- nome e/ ou código do estudo;
- indicação do ano até ao qual os dossiês devem ser arquivados.

O monitor tem como função garantir que todos os dossiês e respetiva documentação do estudo se encontram organizados no centro. Para além disso, é importante transmitir ao investigador principal que deve manter os mesmos e toda a documentação num local acessível e intacto no futuro, uma vez que poderá ser necessário consultar por motivos regulamentares.

Frequentemente os promotores fornecem aos hospitais equipamentos que estes não têm disponíveis e que são necessários ao longo dos estudos. Quando estes se encontram na fase de encerramento, o promotor pode solicitar a devolução dos equipamentos ou pode optar por permitir às instituições que continuem a utilizar os mesmos para os seus utentes no geral. Quanto à medicação do estudo que ainda existe nos serviços farmacêuticos, esta pode ser devolvida ao promotor ou destruída no centro, consoante aquilo que foi previamente acordado.

Após a COV, o monitor envia um *e-mail* ao centro para informar que o mesmo que se encontra fechado. É assinado um documento pelo investigador principal, que declara que o centro encerrou para aquele estudo.

Durante o estágio foi possível participar em apenas duas visitas de encerramento, fornecendo apoio ao monitor principalmente no que diz respeito à recolha de assinaturas pendentes.

### **3.12.1 Arquivo de registos**

O arquivo dos documentos e dossiês dos estudos ocorre após a COV e geralmente encontra-se nas instalações do hospital. Contudo, pode acontecer que existam arquivos externos, através de empresas que têm de ser previamente contratadas.

Os documentos do estudo devem ficar arquivados no centro por um período de, pelo menos, 25 anos, após a COV, de acordo com o Regulamento (EU) No 536/2014 de 16 de abril de 2014.<sup>16</sup> O

CRC deve informar o promotor, através do monitor, sobre o local do arquivo dos dossiês do estudo e, no caso de haver necessidade de alterar a sua localização, esta deve ser comunicada ao promotor do estudo.

### **3.12.2 Uso compassivo da medicação**

Após a finalização de um estudo clínico com intervenção e enquanto o produto investigacional experimental ainda não foi aprovado pelas autoridades competentes, o investigador pode considerar que é indispensável o participante continuar a realizar o tratamento do estudo por não existirem no mercado alternativas igualmente eficazes e/ ou seguras. Nestes casos, o promotor deve fornecer gratuitamente o tratamento do estudo ao participante. Para tal, para além de ser obtido o Formulário de Consentimento Informado do participante ou do seu representante legal, deve ser elaborado pelo investigador um relatório que justifique a necessidade de ser solicitada a continuação do tratamento experimental, que deve ser submetido às autoridades competentes para aprovação. Adicionalmente, o investigador tem de notificar a CEIC e o INFARMED de todas as reações e acontecimentos adversos que surjam da administração do medicamento experimental.<sup>69</sup>

Durante o estágio foi possível acompanhar esta situação. O coordenador tem como responsabilidade agendar, com o anterior participante, as datas em que este se deve dirigir ao centro para recolher o medicamento experimental ou para o administrar no centro, conforme aplicável. O coordenador deve também contactar previamente o promotor, serviços farmacêuticos e participante, de forma a agilizar as disponibilidades de ambos e garantir que o medicamento está disponível no centro quando for necessário.

### **3.13 Auditoria VS Inspeção**

Os centros de investigação podem ser sujeitos a avaliações a qualquer momento, independentemente da fase em que os ensaios clínicos se encontram. As auditorias são conduzidas por elementos qualificados de uma entidade externa e independente, normalmente o promotor, enquanto as inspeções são geralmente realizadas pelas autoridades regulamentares. Ambas têm como principal objetivo garantir a conformidade regulamentar e a elevada qualidade dos dados obtidos no decorrer dos ensaios clínicos. Por norma as auditorias são previamente planeadas e programadas com o centro e as inspeções podem ou não ocorrer sem qualquer aviso prévio.<sup>13</sup>

Em meados de abril, o centro de investigação do Hospital Pedro Hispano foi submetido a uma auditoria a um dos ensaios clínicos de neurologia. Tendo em conta a importância do evento, durante várias semanas houve a possibilidade de participar na preparação realizada para esta

auditoria, que consistiu principalmente na revisão dos dossiês dos doentes, de modo a garantir que estes se encontravam totalmente organizados e o mais atualizados possível.

A auditoria decorreu durante dois dias e contou com a presença de duas auditoras, acompanhadas por duas monitoras do estudo em questão. Devido à exigência do evento, não foi possível assistir inteiramente, contudo, foi perceptível que foi revista a grande maioria dos documentos do estudo pormenorizadamente, como por exemplo o *accountability* da farmácia, documento em que é registada qualquer transação com um determinado *kit* de medicação de um doente (receção, dispensa ou destruição) e os eventos adversos, sendo que, no que diz respeito aos dossiês dos participantes, todos os ICFs foram revistos.

As auditoras reuniram com a equipa de investigação nos dois dias em que estiveram presentes no centro, nomeadamente com o investigador principal, duas de todas as coordenadoras do estudo e, por fim, com os elementos dos serviços farmacêuticos, tendo sido realizada uma pequena entrevista, com o intuito de questionarem a organização do centro, as práticas para a condução do estudo em curso e ainda aspetos éticos.

No fim do segundo dia de auditoria, as auditoras exprimiram o seu *feedback* relativamente à revisão que realizaram, tendo este sido positivo. Posteriormente, após o término da auditoria, é enviado para o centro, um relatório onde são descritas todas as não conformidades identificadas ao longo da visita ao centro. Com base neste relatório, é possível concluir que o centro de investigação do Hospital Pedro Hispano se destacou pela positiva. Por vezes, consoante a avaliação realizada aos procedimentos do centro, podem ser aplicadas ações corretivas ou preventivas, sendo estas incluídas neste relatório final.

### **3.14 Realização do mapa de produção**

Todas as CRPs da BlueClinical devem preencher semanalmente o chamado mapa de produção. Este constitui uma ferramenta de gestão visual onde são registadas as datas de todas as visitas dos participantes e respetivos procedimentos, para cada ensaio clínico e estudos observacionais, ativos no centro de investigação.

O mapa de produção é realizado pela equipa dos Contratos Financeiros da BlueClinical e, para além das visitas programadas, também inclui potenciais visitas e procedimentos não programados. Todas as opções contidas no mapa de produção são acompanhadas pelo determinado valor monetário correspondente.

De uma forma geral, este procedimento interno permite aos colaboradores da empresa visualizar, de forma clara e objetiva, o trabalho desenvolvido a cada semana, sendo possível acompanhar o progresso do mesmo ao longo do tempo.

Assim que a equipa da coordenação tem o mapa de produção atualizado, o departamento dos Contratos Financeiros da BlueClinical pode iniciar a solicitação da emissão de faturas aos promotores dos estudos.

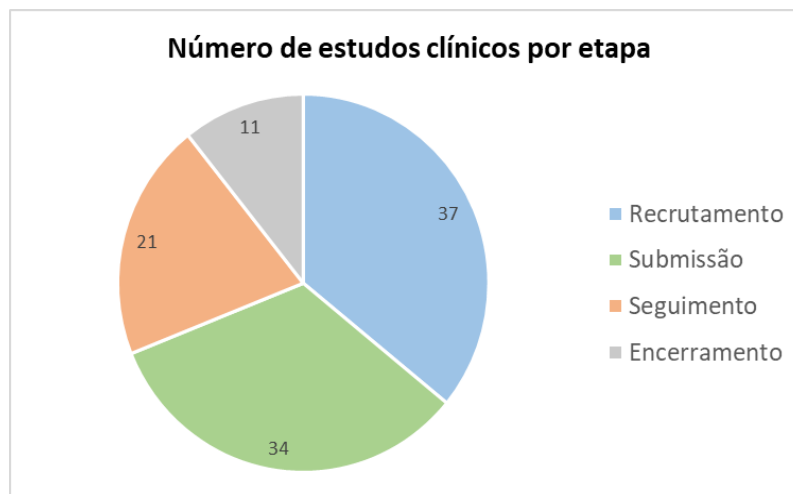
### 3.15 Panorama geral da participação nos estudos durante o estágio

No gráfico da figura 13 observa-se a percentagem de estudos clínicos nos quais foi possível participar durante o estágio curricular. No total, foi possível contactar com 103 estudos clínicos, dos quais 92 ensaios clínicos e 11 estudos observacionais.



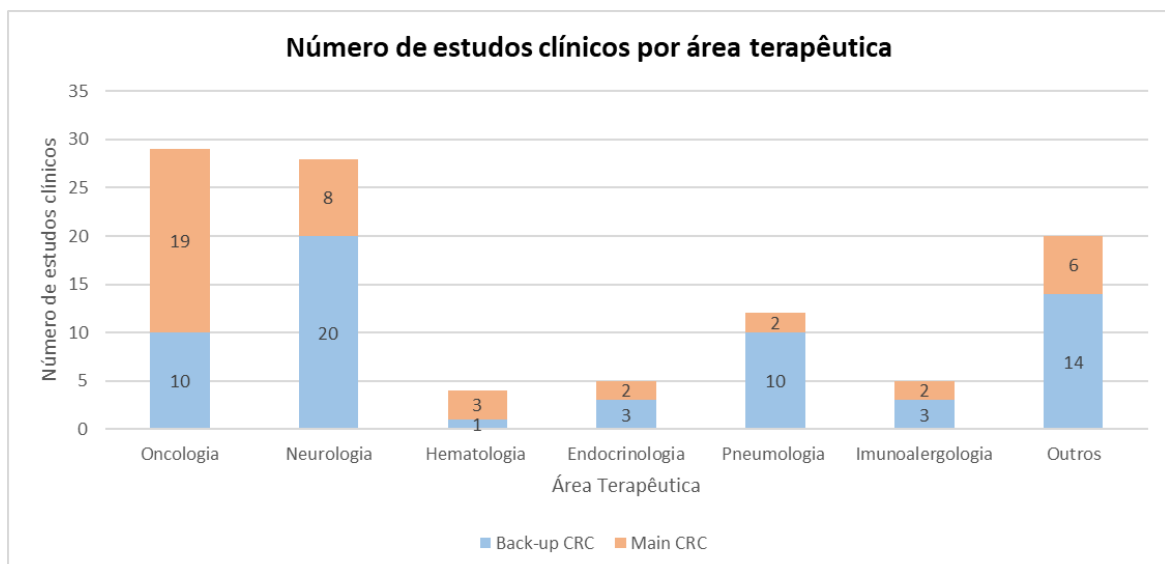
**Figura 13** – Gráfico circular que representa a percentagem de estudos clínicos (ensaio clínico e estudos observacionais) nos quais foi possível participar ao longo do estágio curricular.

O gráfico da figura 14 representa o número de estudos clínicos por etapa (em fase de recrutamento, submissão, seguimento e encerramento) com os quais foi possível ter contacto ao longo do estágio curricular.



**Figura 14** - Gráfico circular que representa o número de estudos clínicos por etapa (ensaios clínicos e estudos observacionais) nos quais foi possível participar ao longo do estágio curricular.

No que concerne ao gráfico da figura 15, este representa o número de estudos clínicos por área terapêutica nos quais foi ter uma participação durante o estágio. As barras a cor de laranja correspondem à participação como coordenadora principal, enquanto as barras a azul dizem respeito ao número de estudos nos quais foi possível participar enquanto coordenadora *back-up*.



**Figura 15** – Gráfico de barras representativo do número de estudos clínicos (ensaios clínicos e estudos observacionais) por área terapêutica. As barras a cor de laranja correspondem ao número de estudos clínicos nos quais foi possível participar enquanto coordenadora principal e as barras a azul representam a participação como coordenadora *back-up*.

Por fim, o Anexo A, que corresponde à tabela que inicia na página 92, apresenta, de forma detalhada, os diferentes estudos nos quais foi possível participar, identificando, para além de outros, a área terapêutica e as atividades que foram realizadas no âmbito de cada estudo, sendo que a negrito se encontram destacados os estudos nos quais foi possível ter uma participação enquanto coordenadora principal.



## **4. Desvios ao plano de atividades**

De uma forma geral, o estágio curricular decorreu conforme planeado. Considerando como desvios ao plano de atividades todos os tópicos dos objetivos de estágio, previamente abordados, que não foram cumpridos, tem-se como único desvio a identificação de potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer na ULSM. De facto, esta é uma das funções de um coordenador, contudo, devido à elevada carga de trabalho e, talvez, às alterações que a equipa de coordenação sofreu na ULSM, não foi possível cumprir este objetivo, visto que não foram identificados possíveis participantes para qualquer estudo a decorrer no hospital. De qualquer das formas, neste momento, a equipa de investigação da ULSM está a ser reestruturada e foi delegada uma pessoa em específico para desempenhar, de forma independente à coordenação, esta tarefa.

## 5. Discussão

Como já previamente referido, praticamente no final do primeiro ano do MEGIC, os alunos tiveram de indicar a área da investigação clínica na qual gostariam de realizar o seu estágio curricular. Nesta altura, o domínio escolhido foi coordenação de estudos clínicos. Isto porque, tendo em conta os conhecimentos teóricos adquiridos e o *feedback* obtido por diferentes alunos anteriores, o coordenador contacta diariamente com diferentes departamentos e funções e deve ter um conhecimento base em diversos aspetos, o que seria uma mais-valia para quem pretende iniciar a sua carreira profissional no mundo da investigação clínica, ao invés de realizar o estágio numa área mais específica.

Ser coordenador de estudos clínicos é bastante exigente, na medida em que é necessária uma enorme capacidade de gestão e de organização, devido ao elevado fluxo de trabalho associado aos diferentes estudos clínicos que um coordenador tem ao seu encargo. Para além disso, é essencial que o CRC seja muito proativo, uma vez que nos centros ocorrem frequentemente imprevistos que necessitam de uma pronta resposta ou ação para serem solucionados. Esta exigência intensifica-se quando o centro de investigação inclui muitos estudos intervencionais e não intervencionais ativos, como é o caso da ULSM. Como observado no gráfico da figura 13, a ULSM proporcionou um contacto significativamente maior com ensaios clínicos, em comparação com estudos observacionais, o que é um fator muito positivo do estágio, uma vez que permitiu o desenvolvimento completo de aptidões que um coordenador de estudos clínicos deve ter.

No início do estágio, a principal dificuldade encontrada ocorreu quando uma das coordenadoras da ULSM deixou o centro. Esta transição exigiu que fossem assegurados os seus estudos observacionais e parte dos seus ensaios clínicos, enquanto coordenadora principal, sobretudo nas áreas hematologia e oncologia médica. Embora tenha sido um grande desafio, foi também uma importante oportunidade de crescimento pessoal e profissional, uma vez que permitiu iniciar o desenvolvimento de autonomia na realização das tarefas desempenhadas.

A par desta fase inicial, houve oportunidade para serem introduzidas as diferentes plataformas que viriam a ser utilizadas ao longo desses estudos, como o IWRS, eCRF, laboratório central, entre outras. Por sua vez, outra das dificuldades sentidas relacionou-se com o preenchimento dos CRFs eletrónicos de ensaios clínicos de doenças oncológicas. Tal deveu-se ao facto de terem sido introduzidos novos conceitos como os critérios RECIST, a classificação CTCAE ou escala ECOG, com os quais não existiu contacto anteriormente. Nesse sentido, o estágio foi bastante enriquecedor, pois permitiu pesquisar sobre determinados temas específicos e, conseqüentemente, adquirir conhecimentos mais aprofundados em assuntos tão importantes nesta área.

Devido à saída de um outro elemento da equipa de coordenação da ULSM, no final do mês de novembro, o trabalho teve de ser novamente redistribuído pela restante equipa até à chegada de um

novo coordenador, em janeiro de 2023. Este foi o período mais desafiante de todos os nove meses de estágio, uma vez que as responsabilidades cresceram imenso, de uma só vez. Como coordenadora principal, foram alocados novos estudos clínicos, nomeadamente ensaios de oncologia, uma área complexa, que exige uma enorme atenção ao detalhe, principalmente no que diz respeito aos eventos adversos. Acabou por ser um ponto muito forte do estágio, dado que foi possível desenvolver, por completo, autonomia na realização das diferentes atividades inerentes à função de um coordenador, nomeadamente no que diz respeito à gestão da marcação de exames, consultas e procedimentos exigidos por protocolo, de modo a assegurar o cumprimento das suas *timelines*, para cada um dos novos estudos atribuídos.

Um outro aspeto positivo do estágio foi a oportunidade de ganhar mais conhecimento sobre as etapas dos ensaios clínicos, antes de estes chegarem à fase de implementação no centro. Como anteriormente referido, foi possível auxiliar no preenchimento de questionários de *feasibility* e elaborar autonomamente diferentes documentos de submissão, no âmbito de diversos ensaios clínicos ou estudos observacionais, embora em menor número no último caso. O tópico da submissão dos ensaios clínicos ao abrigo da Diretiva 2001/20/EC e as alterações associadas à entrada em vigor do novo Regulamento já tinha sido abordado durante o mestrado, contudo, a perspetiva e o trabalho exigido enquanto coordenadora de estudos clínicos é diferente, pelo que foi extremamente proveitoso acompanhar e desempenhar funções nestes processos. Numa perspetiva de coordenação, a principal diferença encontrada com a submissão centralizada prende-se com a intensificação da pressão exercida pelos promotores para que a documentação esteja pronta no prazo estipulado.

Para além disso, foi igualmente possível acompanhar todas as fases que se seguem à submissão dos estudos às autoridades competentes, como por exemplo a realização de SIVs, visitas de monitorização no decorrer dos estudos, ou COVs, incluindo a submissão de estudos ao Conselho de Administração. No que diz respeito às visitas dos participantes, também houve oportunidade para experienciar os vários tipos (*screening*, randomização, de acompanhamento ao longo do estudo, fim de estudo e de *follow-up*). Desta forma, ao permitir o contacto com estes diferentes aspetos na prática, o estágio foi bastante enriquecedor.

Como mais um ponto positivo do estágio, surge o facto de a BlueClinical proporcionar aos seus colaboradores formações nas diferentes áreas, ou seja, relacionadas com as funções de outros departamentos da entidade, o que acabou por se tornar uma mais-valia enquanto coordenadora. Isto porque as formações permitiram um maior conhecimento sobre as interações entre os diferentes departamentos e a equipa de coordenação.

No que diz respeito ao desenvolvimento de competências pessoais e profissionais, ao longo do estágio foi possível, gradualmente, aperfeiçoar a gestão de prioridades mediante a lista de tarefas de

um coordenador. É normal que, no início, definir prioridades seja uma tarefa difícil, o que pode dificultar a eficiência do trabalho realizado. Para além das funções que competem individualmente ao coordenador, como a preparação de consultas ou o preenchimento de eCRFs, este contacta diariamente com diversos elementos da equipa de investigação e com os monitores dos estudos, que muitas vezes solicitam o seu auxílio. É essencialmente nestas ocasiões que o coordenador deve ter a capacidade para tomar decisões com base naquilo que considera ser a prioridade no momento. Com o passar do tempo, o coordenador aprende a definir de forma eficiente as prioridades, a fim de rentabilizar o tempo e os recursos de que dispõe. O estágio permitiu concluir que, de facto, a definição de prioridades, de forma clara e objetiva, tem um impacto positivo no desempenho das diversas atividades ao encargo do coordenador. Este é um aspeto fundamental do estágio, uma vez que é uma das lições inestimáveis para a futura carreira em coordenação de estudos clínicos.

Para além da gestão de prioridades, como tem vindo a ser referido, ao longo do estágio houve a necessidade de contactar com os diferentes intervenientes da investigação clínica, desde o promotor, monitores, investigadores, enfermeiros e técnicos até aos participantes dos estudos. Desta forma, houve a necessidade de adequar o discurso consoante os diferentes interlocutores e, desta forma, melhorar esta competência tão importante no mundo do trabalho.

O dia a dia de um coordenador envolve, por si só, muitas partes interessadas e é, de uma forma geral, marcado por inúmeras adversidades ou imprevistos que ocorrem. Por esta razão, ao longo do estágio foi perceptível a importância do espírito de ajuda e de trabalho de equipa, não só entre os próprios elementos da coordenação, como também entre membros dos diferentes departamentos da equipa de investigação. Um dos aspetos muito positivos na ULSM prende-se com o facto de, embora existir uma coordenadora principal atribuída a cada um dos estudos, todos os elementos da equipa de coordenação são *backups*, o que significa que estão devidamente treinados e incluídos na equipa de investigação e que possuem os conhecimentos base necessários para a compreensão do protocolo. Desta forma, sempre que necessário, qualquer coordenadora está apta a assumir as responsabilidades exigidas no momento.

Assim sendo, o estágio em coordenação permitiu o contacto diário com elementos da equipa de investigação com diferentes *backgrounds*, o que contribuiu para a troca de conhecimento e experiência entre a equipa.

Tendo em conta tudo o que foi referido, todas as atividades realizadas ao longo dos últimos nove meses, permitiram o desenvolvimento de diferentes competências essenciais num coordenador, nomeadamente:

- capacidade de organização;
- liderança;
- tomada de decisão estratégica;

- comunicação efetiva;
- trabalho em equipa.

## **6. Conclusão**

As atividades desenvolvidas durante o estágio curricular, descritas no presente relatório, permitiram complementar a formação teórica obtida durante o primeiro ano do mestrado em gestão de investigação clínica, possibilitando uma visão mais concreta e real do ramo da coordenação de estudos clínicos.

De uma forma geral, o estágio foi uma experiência extremamente vantajosa e enriquecedora, uma vez que, enquanto coordenadora, devido ao contacto diário com outros elementos da equipa de investigação e novos temas, foi crucial a aquisição de conhecimento multidisciplinar. Ao longo destes nove meses foram surgindo períodos mais desafiantes do que outros, tendo sido sempre ultrapassados com esforço e dedicação. As dificuldades enfrentadas foram muito importantes, na medida em se tornaram nas principais impulsionadoras do desenvolvimento de habilidades e competências essenciais para lidar com situações imprevisíveis no futuro.

Desta forma, conclui-se que o estágio proporcionou uma oportunidade única de aprendizagem e crescimento, tanto a nível pessoal como a nível profissional, estando apta para ingressar no mercado de trabalho.

## 7. Referências bibliográficas

1. Mohs, R. C. & Greig, N. H. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions* vol. 3 651–657 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005> (2017).
2. Kermanimojarad, M. What is the impact of patient recruitment on offshoring of clinical trials? *Life Sciences, Society and Policy* vol. 16 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s40504-020-00104-4> (2020).
3. ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals - Scientific guideline | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific>.
4. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril | DRE. [https://dre.pt/dre/detalhe/lei/21-2014-25344024?\\_ts=1680048000034](https://dre.pt/dre/detalhe/lei/21-2014-25344024?_ts=1680048000034).
5. Minneci, P. C. & Deans, K. J. Clinical trials. *Semin Pediatr Surg* **27**, 332–337 (2018).
6. Edwards, L. D. *et al.* Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine (2nd ed.). Wiley (2011).
7. Umscheid, C. A. *et al.* Key concepts of clinical trials: A narrative review. *Postgraduate Medicine* vol. 123 194–204 Preprint at <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2475> (2011).
8. Ciani, O. & J. mmi, C. The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. *Drug Design, Development and Therapy* vol. 8 2273–2281 Preprint at <https://doi.org/10.2147/DDDT.S49935> (2014).
9. Jorge, N., Henriques, M. & Romão, A. *FARMACOVIGILÂNCIA Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância..* (2016).
10. United Nations. *Universal Declaration of Human Rights*. (2017).
11. Livro de documentação das I Jornadas CEIC. (2010).
12. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects. (2013).
13. ICH Official web site: ICH. Acesso a 17/03/2023, em <https://www.ich.org/page/history>.
14. ICH E6 (R2) Good clinical practice - Scientific guideline | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline#revision-2-section>.
15. Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001. (2001)

16. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.
17. Clinical Trials Regulation | European Medicines Agency. Acesso a 18/03/2023, em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>.
18. Use of Clinical Trials Information System becomes mandatory for new clinical trial applications in the EU | European Medicines Agency. Acesso a 18/03/2023, em <https://www.ema.europa.eu/en/news/use-clinical-trials-information-system-becomes-mandatory-new-clinical-trial-applications-eu>.
19. EudraLex - Volume 10. Acesso a 21/03/2023, em [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en).
20. Apifarma. *A Indústria Farmacêutica Em Números The Pharmaceutical Industry In Figures*. (2021).
21. Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Infarmed - INFARMED, I.P. Acesso a 25/03/2023, <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>.
22. Carvalho, M. *et al.* Clinical trials in Portugal: How can we improve? *Acta Medica Portuguesa* vol. 34 80–83 Preprint at <https://doi.org/10.20344/amp.15155> (2021).
23. *Associação Portuguesa De Administradores Hospitalares - Gestão Hospitalar*. (2022).
24. PwC. *Ensaio clínicos em Portugal*. Apifarma. (2019) [www.pwc.pt/s&cfa](http://www.pwc.pt/s&cfa).
25. Ferreira, J. P. *et al.* Investigação Clínica da Iniciativa do Investigador em Portugal: Identificação de Problemas e Propostas para Melhoria. *Acta Med Port* (2023) doi:10.20344/amp.19333.
26. Croghan, I. T. *et al.* Developing a clinical trial unit to advance research in an academic institution. *Contemp Clin Trials* **45**, 270–276 (2015).
27. Stabile, S. *et al.* Clinical trial units and clinical research coordinators: a system facing crisis? *AboutOpen* **10**, 1–3 (2023).
28. Mora, V. *et al.* Clinical research coordinators: Key components of an efficient clinical trial unit. *Contemp Clin Trials Commun* **32**, (2023).
29. CONTINUING MEDICAL EDUCATION FORMATION MÉDICALE CONTINUE *How to optimize patient recruitment*. (2010).
30. Page, S. J. & Persch, A. C. Recruitment, retention, and blinding in clinical trials. in *American Journal of Occupational Therapy* vol. 67 154–161 (2013).
31. Banerjee, A. *et al.* Hypothesis testing, type I and type II errors. *Ind Psychiatry J* **18**, 127. (2009).



32. Andrade, C. The primary outcome measure and its importance in clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry* **76**, e1320–e1323 (2015).
33. Treweek, S. *et al.* Strategies to improve recruitment to randomised trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2018 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000013.pub6> (2018).
34. Zahren, C. *et al.* Clinical trials site recruitment optimisation: Guidance from Clinical Trials: Impact and Quality. *Clinical Trials* **18**, 594–605 (2021).
35. Briel, M. *et al.* Exploring reasons for recruitment failure in clinical trials: a qualitative study with clinical trial stakeholders in Switzerland, Germany, and Canada. *Trials* **22**, (2021).
36. Brøgger-Mikkelsen, M. *et al.* Changes in key recruitment performance metrics from 2008-2019 in industry-sponsored phase III clinical trials registered at ClinicalTrials.gov. *PLoS One* **17**, (2022).
37. Chen, J., Lu, Y. & Kummar, S. Increasing patient participation in oncology clinical trials. *Cancer Medicine* vol. 12 2219–2226 Preprint at <https://doi.org/10.1002/cam4.5150> (2023).
38. Laaksonen, N. *et al.* Success and failure factors of patient recruitment for industry-sponsored clinical trials and the role of the electronic health records—a qualitative interview study in the Nordic countries. *Trials* **23**, (2022).
39. Parke, J. A. *Consultants in Clinical Research Leading with innovation and Serving with Cutting-Edge Clinical Information.* (2022).
40. Nathe, J. M. & Krakow, E. F. The Challenges of Informed Consent in High-Stakes, Randomized Oncology Trials: A Systematic Review. *MDM Policy and Practice* vol. 4 1–11 Preprint at <https://doi.org/10.1177/2381468319840322> (2019).
41. Nipp, R. D., Hong, K. & Paskett, E. D. CARE DELIVERY AND PRACTICE MANAGEMENT Overcoming Barriers to Clinical Trial Enrollment. (2023) doi:10.1200/EDBK\_.
42. Bodicoat, D. H. *et al.* Promoting inclusion in clinical trials—a rapid review of the literature and recommendations for action. *Trials* **22**, (2021).
43. Winkfield, K. M. *et al.* JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Addressing Financial Barriers to Patient Participation in Clinical Trials: ASCO Policy Statement. *J Clin Oncol* **36**, 3331–3339 (2018).
44. Keruakous, A. R. *et al.* Research Staff Perspectives on Cancer Clinical Trials and Barriers to Recruitment: A Qualitative Research. *Cureus* (2021) doi:10.7759/cureus.17202.
45. Entidade Reguladora Da Saúde. Consentimento Informado - Relatório Final. (2009).
46. CEIC. Considerações CEIC sobre a Divulgação de Ensaio Clínicos: Princípios Orientadores. (2019).
47. Resources | OneStudyTeam. Acesso a 10/05/2023, em <https://www.onestudyteam.com/resources>.

48. A EUPATI - EUPATI Portugal. Acesso a 20/05/2023, em <https://www.eupati.pt/a-eupati/#historia>.
49. Anderson, A., Borfitz, D. & Getz, K. Global Public Attitudes about Clinical Research and Patient Experiences with Clinical Trials. *JAMA Netw Open* **1**, (2018).
50. *Deciding to Participate. (2019) Perceptions and Insights Study Deciding to Participate.*
51. Guidelines For Tailoring The Informed Consent Process In Clinical Studies. Improving the guidelines for informed consent, including vulnerable populations under a gender perspective. doi:10.5281/zenodo.4563938.
52. Forbes. How Decentralized Clinical Trials Can Play A Role In Increasing Patient Recruitment And Diversity. Acesso a 29/03/2023, em <https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2021/06/10/how-decentralized-clinical-trials-can-play-a-role-in-increasing-patient-recruitment-and-diversity/?sh=5614c9242ae9>.
53. Leon, A. C., Davis, L. L. & Kraemer, H. C. The role and interpretation of pilot studies in clinical research. *J Psychiatr Res* **45**, 626–629 (2011).
54. Cabrita Id, I. Z. *et al.* Study Coordination and its Key Role in Clinical Research. doi:10.48687/ljsj.110.
55. Sygna, K., Johansen, S. & Ruland, C. M. Recruitment challenges in clinical research including cancer patients and their caregivers. A randomized controlled trial study and lessons learned. *Trials* **16**, (2015).
56. Jornal de Notícias. Voluntários para ensaios clínicos vão poder inscrever-se online. Acesso a 30/03/2023, em <https://www.jn.pt/nacional/voluntarios-para-ensaios-clinicos-vaopoder-inscrever-se-online-14350366.html>.
57. Ensaios Clínicos em Portugal. Acesso a 30/03/2023, em <https://portugalclinicaltrials.com/pt/>.
58. BlueClinical – Ensaios Clínicos / Clinical Trials. Acesso a 03/03/2023, em <https://www.blueclinical.com/>.
59. QA-BLCL-000-011-Organograma-V12PT-13JAN2023.
60. VISÃO, MISSÃO E VALORES - Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Acesso a 04/03/2023, em <https://www.ulsm.min-saude.pt/institucional/missao-visao-e-valores/>.
61. ULS Matosinhos - Hospital Pedro Hispano. <https://www.portugalclinicaltrials.com/pt/centros-de-investigacao-clinica/uls-matosinhos-hospital-pedro-hispano/>.
62. Centro de Ensaios Clínicos Categoria - Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Acesso a 04/03/2023, em <https://www.ulsm.min-saude.pt/category/servicos/centro-ensaios-clinicos/>.

63. CEIC. Participação de entidades externas aos Centros de Ensaio para a realização de exames complementares de diagnóstico. (2011).
64. CEIC. Documento CEIC - Coordenador de Estudo. (2013).
65. CEIC. Documento Orientador Sobre o pagamento a participantes em ensaios clínicos. (2011).
66. ECOG Performance Status Scale - ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Acesso a 14/04/2023, em <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>.
67. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Acesso a 15/04/2023, em [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50).
68. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **45**, 228–247 (2009).
69. Nota Informativa CEIC sobre o fornecimento do medicamento experimental (ME) durante e após conclusão do EC. (2015).

## 8. ANEXOS

**Anexo A:** Tabela que resume a área clínica e indicação terapêutica de todos os estudos clínicos nos quais foi possível ter uma participação ativa durante o estágio curricular, mencionando a fase do estudo, o promotor e as respectivas atividades executadas.

Área Clínica	Tipo de estudo clínico / Fase do estudo	Promotor	Indicação terapêutica	Atividades desempenhadas
Cardiologia	Ensaio Clínico Fase 3a	Novo Nordisk	Doença cardiovascular aterosclerótica	- Visitas de <i>screening</i> - Visitas de acompanhamento no estudo
Endocrinologia	Ensaio clínico Fase 3	Novo Nordisk	Diabetes tipo II não controlada	- <b>Preparação para a ativação do centro</b> - <b>Visitas de <i>screening</i></b> - <b>Visitas de randomização</b> - <b>Visitas de acompanhamento no estudo</b> - <b>Visitas de monitorização</b>
Endocrinologia	Ensaio clínico Fase 3	Novo Nordisk	Diabetes tipo II e excesso de peso	- <b>Visitas de <i>screening</i></b> - <b>Visitas de randomização</b> - <b>Visitas de acompanhamento no estudo</b> - <b>Visitas de monitorização</b>
Endocrinologia	Ensaio Clínico Fase 3	Novo Nordisk	Obesidade	- Visita de início (SIV) - Visitas de <i>screening</i> - Visitas de randomização
Endocrinologia	Ensaio Clínico Fase 3	Novo Nordisk	Obesidade e Diabetes tipo II	- Visita de início (SIV) - Visitas de <i>screening</i>

Ginecologia	Ensaio clínico Fase 3	BAYER	Sintomas vasomotores pós-menopausa	- Visitas de acompanhamento no estudo
<b>Hematologia</b>	<b>Ensaio clínico Fase 3</b>	<b>Pharmacyclics LLC</b>	<b>Linfoma Folicular</b>	<b>- Visitas de acompanhamento no estudo</b> <b>- Visitas de EOT</b> <b>- Visitas de <i>follow-up</i></b> <b>- Visitas de monitorização</b>
<b>Hematologia</b>	<b>Estudo observacional</b>	<b>Janssen-Cilag Farmacêutica Lda</b>	<b>Mieloma Múltiplo</b>	<b>- Atividades de recrutamento</b> <b>- Visitas de acompanhamento no estudo</b> <b>- Visitas de monitorização</b>
<b>Hematologia</b>	<b>Estudo observacional</b>	<b>Janssen-Cilag Farmacêutica Lda</b>	<b>Leucemia Linfocítica crónica</b>	<b>- Atividades de recrutamento</b> <b>- Visitas de monitorização</b>
<b>Hematologia</b>	<b>Ensaio clínico Fase 3</b>	<b>AstraZeneca</b>	<b>Linfoma Difuso de Grandes Células B</b>	<b>- Visitas de acompanhamento no estudo</b> <b>- Visitas de monitorização</b>
<b>Imunoalergologia</b>	<b>Ensaio clínico Fase 2/ 3</b>	<b>SANOFI</b>	<b>Rinossinusite Crónica sem pólipos nasais</b>	<b>- Visitas de <i>screening</i></b> <b>- Visitas de acompanhamento no estudo</b> <b>- Visitas de EOT</b> <b>- Visitas de monitorização</b>
<b>Imunoalergologia</b>	<b>Ensaio clínico Fase 3b /4</b>	<b>AbbVie</b>	<b>Dermatite atópica</b>	<b>- Visitas de <i>screening</i></b> <b>- Visitas de randomização</b>

				- <b>Visitas de acompanhamento no estudo</b> - <b>Visitas de monitorização</b>
Imunoalergologia	Ensaio clínico Fase 4	SANOFI	Asma persistente não controlada	- Visitas de acompanhamento no estudo
Imunoalergologia	Ensaio clínico Fase 3	AstraZeneca	Asma inadequadamente controlada	- Visitas de acompanhamento no estudo
<b>Infeciologia - Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)</b>	<b>Ensaio clínico Fase 3</b>	<b>Merck Sharp &amp; Dohme Corp</b>	<b>Infeção por VIH-1</b>	- <b>Visitas de acompanhamento no estudo</b> - <b>Visitas de EOT</b> - <b>Visitas de monitorização</b>
Medicina Interna	Ensaio clínico Fase 2	Novo Nordisk	Esteato-hepatite não alcoólica	- Visita de início (SIV)
Medicina Interna	Ensaio clínico Fase 3	Inventiva S.A	Esteato-hepatite não alcoólica não cirrótica e fibrose hepática estadio 2 ou 3	- Visitas de <i>screening</i> - Visitas de acompanhamento no estudo
<b>Medicina Interna</b>	<b>Estudo observacional</b>	<b>Laboratoires SMBS</b>	<b>Dislipidemia</b>	- <b>Preparação da Visita de Encerramento</b>

Neurologia	Ensaio clínico Fase 3	Avanir Pharmaceuticals	Demência/ Alzheimer	- Visitas de monitorização
Neurologia	Estudo observacional	CENTOGENE	Demência frontotemporal	- Atividades de recrutamento
Neurologia	Ensaio Clínico Fase 3	Novo Nordisk	Alzheimer precoce	- Visitas de <i>screening</i> - Visitas de acompanhamento no estudo - Auditoria
Neurologia	Ensaio Clínico Fase 3	Novo Nordisk	Alzheimer precoce	- Visitas de <i>screening</i> - Visitas de acompanhamento no estudo
Neurologia	Estudo observacional	PRIME Focus	Atrofia muscular espinhal	- Visita de início (SIV) - Atividades de recrutamento - Visitas de seguimento - Visitas de monitorização
Neurologia	Ensaio Clínico Fase 3	NOVARTIS	Esclerose Múltipla Recorrente	- Visitas de acompanhamento no estudo
Neurologia	Ensaio clínico Fase 2b	Immunovant Sciences, GmbH	Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica ativa	- Documentos de submissão
Neurologia	Ensaio Clínico Fase 3	BAYER	Participantes com fibrilação auricular em risco de	- Visita de início (SIV)

			Acidente Vascular Cerebral	
Neurologia	Ensaio Clínico Fase 3	BAYER	Acidente Vascular Cerebral isquémico agudo não cardioembólico ou alto risco de ataque isquémico transitório	- Visita de início (SIV)
Neurologia	Ensaio Clínico Fase 3	<b>Xenon Pharmaceuticals Inc.</b>	<b>Convulsões focais</b>	<b>- Documentos de submissão</b>
Neurologia	Ensaio Clínico Fase 3	<b>Xenon Pharmaceuticals Inc.</b>	<b>Convulsões Tónico-Clónicas Generalizadas</b>	<b>- Documentos de submissão</b>
Neurologia	Ensaio Clínico Fase 3	<b>Xenon Pharmaceuticals Inc.</b>	<b>Epilepsia</b>	<b>- Documentos de submissão</b>
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	AMGEN	Cancro gastrointestinal, pancreático ou colorretal	- Visitas de <i>screening</i> - Visitas de randomização - Visitas de acompanhamento no estudo - Visitas de fim de estudo - Visitas de <i>follow-up</i>



				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preparação dos documentos para alteração de IP</li> <li>- Visitas de monitorização</li> </ul>
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	NOVARTIS	Cancro do pulmão de não pequenas células	- Visita de encerramento (COV)
<b>Oncologia</b>	<b>Estudo observacional</b>	<b>MERCK SHARP &amp; DOHME, LDA</b>	<b>Cancro do pulmão de não pequenas células</b>	<b>- Visita de início (SIV)</b>
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	NOVARTIS	Cancro do pulmão de não pequenas células	- Visitas de acompanhamento no estudo
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	DAIICHI SANKYO, Inc	Cancro da mama metastático	- Visita de encerramento (COV)
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	DAIICHI SANKYO, Inc	Cancro da mama primário com doença invasiva residual, após terapia neoadjuvante	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visitas de pré-screening</li> <li>- Visitas de monitorização</li> </ul>
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	NOVARTIS	Cancro do pulmão de não pequenas células	- Visita de início (SIV)

Oncologia	Ensaio Clínico Fase 2	GILEAD Sciences	Cancro cabeça e pescoço	- Visitas de acompanhamento no estudo - Visitas de monitorização
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	GILEAD Sciences	Cancro do pulmão de não pequenas células	- Visitas de acompanhamento no estudo - Visitas de monitorização
Oncologia	Ensaio clínico Fase 3	Merck Sharp & Dohme LLC	Cancro da mama	- Visitas de <i>pré-screening</i> - Visitas de monitorização
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	Janssen Research & Development	Cancro do pulmão	- Visitas de <i>screening</i>
Oncologia	Ensaio Clínico Fase	Zymeworks Inc	Adenocarcinoma gastroesofágico	- Visitas de <i>screening</i> - Visitas de monitorização
Oncologia	Ensaio clínico Fase 1b/3	AMGEN	Cancro gástrico e cancro da junção gastroesofágica	- Visita de início (SIV)
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	AMGEN	Cancro do pulmão de não pequenas células	- Documentos de submissão

Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	AstraZeneca	Cancro da mama	- Documentos de submissão
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 3	GILEAD Sciences	Cancro do pulmão de não pequenas células	- Documentos de submissão - Visita de início (SIV)
Oncologia	Ensaio Clínico Fase 2	Boehringer Ingelheim	Cancro do pulmão de pequenas células	- Documentos de submissão
Otorrino	Ensaio Clínico Fase 4	SANOFI	Rinossinusite crónica severa com pólipos nasais e asma comórbida	- Visitas de acompanhamento no estudo
Pneumologia	Ensaio Clínico Fase 3	SANOFI	Doença pulmonar obstrutiva crónica moderada a grave	- Visita de <i>screening</i> - Visitas de acompanhamento no estudo
Pneumologia	Ensaio Clínico Fase 3	AstraZeneca	<b>Doença pulmonar obstrutiva crónica</b>	- Documentos de submissão
Pneumologia	Ensaio Clínico Fase 3	AstraZeneca	<b>Doença pulmonar obstrutiva crónica</b>	- Documentos de submissão
Pneumologia	Ensaio Clínico Fase 3	Boehringer Ingelheim	Fibrose Pulmonar Idiopática	- Visita de início (SIV)

Pneumologia	Ensaio Clínico Fase 3	Boehringer Ingelheim	Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva	- Visita de início (SIV)
Pneumologia	Ensaio Clínico Fase 3a	<b>GlaxoSmithKline</b> Research & Development Limited	Asma severa	- Visita de início (SIV)

\* Os estudos identificados a **negrito** correspondem aos estudos nos quais foi possível participar enquanto coordenadora principal.

Universidade Nova de Lisboa  
NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública  
Universidade de Aveiro, Departamento de Ciências Médicas  
Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC)

### *Plano de Atividades*

**Nome da Instituição:** BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde Lda.

**Nome do Estagiário:** Andreia Sofia Correia Rodrigues

<b>Tipo de instituição</b>
Clinical Trial Unit /Unidade Hospitalar/ CRO

### **Tópico do Estágio:** Coordenação de Estudos

<b>Nome(s) do(s) responsável(is) pelo Estágio (tutor(es))</b>	<b>Formação académica</b>	<b>Cargo na Instituição acolhedora do estágio</b>	<b>Nº de anos de experiência no tópico de estágio</b>	<b>Nº de estágios acompanhados previamente</b>
Maria João Gomes	Mestrado em Ciências Farmacêuticas	Head of BlueClinical CRP	4	5

**Tarefas que constituem o plano de atividades:**

Ao longo do estágio a aluna irá interagir com as atividades das áreas indicadas, pretendendo-se que adquira conhecimentos e que consiga executar os procedimentos. Desta forma, no final do estágio deverá ter adquirido autonomia na maioria das tarefas indicadas.

<b>Coordenação de Estudos</b>	
Preparar as visitas dos estudos	
Acompanhamento das equipes de investigação durante as visitas de estudo	
Identificar potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer no centro de ensaio	
Reportar AEs e SAEs	
Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso	
Acompanhamento de Visitas de exequibilidade	
Acompanhamento de Visitas de início	
Acompanhamento de Visitas de encerramento	
Reuniões com Promotores	
Organizar e manter atualizados os ISF	
Elaborar e submeter pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração/ Comissão de Ética do centro de ensaio	
Completar CRFs	
Gestão de amostras biológicas	

**Data:** 31OUT2022

**Assinatura do Aluno**

*Andreia Sofia Escovar Rodrigues*

**Assinatura do Tutor**

*João João Gomes*

Assinado de forma digital por  
 MARIA JOÃO DE MELO  
 MOREIRA GOMES  
 Motivo: Revisei este documento  
 Dados: 2022.10.31 15:11:19 Z