



**Universidade  
de Aveiro**  
2023



**NOVA** MEDICAL  
SCHOOL



universidade de aveiro  
theoria poiesis praxis

**Jéssica Rodrigues de Almeida**      **Relatório de estágio em Coordenação de Ensaios Clínicos no CHUC, E.P.E.**



**Jéssica Rodrigues de Almeida**      **Relatório de estágio em Coordenação de Ensaios Clínicos no CHUC, E.P.E.**

Relatório de estágio curricular 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 Sara Maia, Assessora com Doutoramento da NOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.

## **o júri**

presidente

Prof. Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro  
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

arguente principal

Doutora Ingrid Mendes de Gouveia  
Coordenadora da Unidade de Ensaio Clínicos, Hospital Cuf Descobertas

orientadora

Doutora Sara Maria de Oliveira Maia  
Assessora com Doutoramento da Universidade Nova de Lisboa- NOVA Medical School

## **agradecimentos**

Quero agradecer, inicialmente, a todos os professores do Mestrado pelos seus ensinamentos ao longo destes dois anos letivos.

À orientadora do estágio curricular, Doutora Sara Maia, pela sua atenção e disponibilidade ao longo do ano para me ajudar e tirar dúvidas.

À tutora do estágio, Doutora Filipa Vasconcelos, por todo o apoio e tempo que dedicou para que tivesse uma aprendizagem completa no que à Coordenação de ensaios clínicos diz respeito.

Um especial agradecimento aos meus pais, irmão e avós, que me apoiaram incondicionalmente e que nunca deixaram de acreditar em mim.

**palavras-chave**

Coordenação de ensaios clínicos, Neurologia, Investigação Clínica, Estágio Curricular, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**resumo**

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

No primeiro capítulo, o presente relatório, apresenta uma caracterização da instituição de acolhimento, seguido de uma contextualização do estado da investigação clínica em Neurologia em Portugal e dos objetivos do estágio. De seguida, encontram-se descritas as atividades realizadas. Aborda-se, inicialmente, o conhecimento geral necessário obter antes de iniciar as atividades de coordenação, e seguidamente o conhecimento específico dos ensaios clínicos. Nesta secção estão descritas as atividades realizadas enquanto estagiária em Coordenação de ensaios clínicos realizadas na área de Neurologia.

No segundo capítulo encontra-se uma revisão da literatura acerca dos ensaios clínicos de fase I realizados a nível global, e, mais pormenorizadamente, em Portugal, assim como uma reflexão crítica relativa aos dados encontrados.

O final do relatório contém uma discussão, onde são debatidas as dificuldades e desafios encontrados durante o estágio, e a conclusão, onde é referida a importância de um Coordenador de estudos clínicos na Investigação Clínica.

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

**keywords**

*Clinical Research Coordinator, Neurology, Clinical Research, Internship, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*

**abstract**

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

*In the first chapter, this report presents a characterization of the host institution followed by a contextualization of the state of clinical research in Neurology in Portugal and the objectives of the internship. Then, the activities carried out during the internship are described. Initially, the general knowledge necessary to obtain before starting activities is addressed, and then the specific knowledge of clinical trials. This section describes the activities carried out during the internship in Coordination of clinical trials in the field of Neurology.*

*The second chapter contains a review of the literature on phase I clinical trials in the world, and, in more detail, in Portugal, as well as a critical reflection on the data found.*

*The end of the report contains a discussion, where the difficulties and challenges encountered during the internship are discussed, and the conclusion, where the importance of a clinical trials Coordinator in clinical investigation is mentioned.*

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

## Índice

Introdução .....	7
Capítulo I- Coordenação de Ensaio Clínicos no CHUC .....	8
1.1. Instituição de Acolhimento - CHUC.....	8
1.2. Investigação Clínica em Neurologia.....	11
1.3. Objetivos do estágio .....	11
2. Descrição das atividades realizadas durante o estágio .....	12
2.1. Conhecimento Geral dos Ensaio Clínicos .....	13
2.1.1. Legislação Nacional.....	15
2.1.2. Boas Práticas Clínicas.....	16
2.1.3. Plataformas dos estudos .....	18
2.1.3.1. <i>Interactive Web Response System – IWRS</i> .....	18
2.1.3.2. <i>Eletronic Case Report Form - eCRF</i> .....	19
2.2. Conhecimento Específico dos Ensaio Clínicos .....	20
2.2.1. Escalas de Avaliação do Estado Neurológico .....	21
2.2.1.1. <i>ADAS-Cog- Alzheimer Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale</i> .....	21
2.2.1.2. <i>ADCS-ADL- Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i> .....	22
2.2.1.3. <i>CDR-GS- Clinical Dementia Rating Scale-Global Score</i> .....	22
2.2.1.4. <i>CDR-SOB- Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes</i> .....	23
2.2.1.5. <i>RUD- Resource Utilization in Dementia Scale</i> .....	24
2.2.1.6. <i>MMSE- Mini-Mental State Examination</i> .....	24
2.2.1.7. <i>RBANS- Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status</i> .....	26
2.2.1.8. <i>NPI-Q- Neuropsychiatric Inventory- Questionnaire</i> .....	27
2.2.1.9. <i>GDS- Geriatric Depression Scale</i> .....	27
2.2.1.10. <i>FCSRT-IR- Free and Cued Selective Reminding Test-Immediate Recall</i> .....	28
2.2.1.11. <i>9HPT- Nine Hole Peg Test</i> .....	28
2.2.1.12. <i>C-SSRS- Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> .....	29
2.2.1.13. <i>EDSS- Expanded Disability Status Scale</i> .....	29
2.2.1.14. <i>SDMT- Symbol Digit Modalities Test</i> .....	30
2.2.1.15. <i>T25FW- Timed 25-Foot Walk</i> .....	30
2.2.2. Fases de Implementação e Desenvolvimento.....	31
2.2.2.1. Fase de Seleção .....	32
2.2.2.2. Fase de Submissão .....	34
2.2.2.3. Visitas dos Participantes .....	36
2.2.2.3.1. Fase de Recrutamento.....	36
2.2.2.3.2. <i>Screening</i> .....	38
2.2.2.3.3. Randomização .....	40
2.2.2.3.4. Fase de Seguimento .....	40

2.2.2.3.4.1. Tarefas Gerais de Coordenação .....	41
2.2.2.3.5. Visita de Fim de Tratamento .....	47
2.2.2.3.6. Visita de Fim de Estudo .....	48
2.2.2.3.7. Visitas de <i>Follow-up</i> .....	48
2.2.3. Visitas Promotor ao Centro de Ensaio Clínicos .....	49
2.2.3.1. Visita de Qualificação .....	50
2.2.3.2. Reunião de Investigadores .....	51
2.2.3.3. Visita de Início .....	51
2.2.3.4. Visitas de Monitorização .....	53
2.2.3.5. Análises Interinas/Corte de Bases de Dados .....	56
2.2.3.6. Visita de Encerramento.....	57
2.2.3.6.1. Arquivo .....	58
2.2.3.7. Auditoria .....	59
2.2.4. Inserção de Dados no eCRF .....	59
2.2.4.1. Reporte de Eventos Adversos/Eventos Adversos Graves/Eventos Adversos de Especial Interesse .....	61
 Capítulo II- Unidades de Ensaio Clínicos de Fase I: Requisitos para o Desenvolvimento de Condições para a Implementação de Ensaio de Fase I em Portugal.....	62
1.1. Objetivos dos Ensaio Clínicos de Fase I.....	62
1.2. Requisitos à implementação de Ensaio de Fase I.....	63
1.3. A Realidade Portuguesa e a Importância da Implementação de Ensaio Clínicos de Fase I em Portugal.....	67
 Discussão Geral .....	72
 Conclusão .....	76
 Referências .....	77

## Lista de Abreviaturas

**2CA-Braga** - Centro Clínico Académico-Braga

**9HPT** - *Nine Hole Peg Test*

**AC** - Acordo de Confidencialidade; **CDA**- *Confidential Disclosure Agreement*; **NDA** - *Non-Disclosure Agreement*

**ADAS-Cog** - *Alzheimer Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale*

**ADCS-ADL** - *Alzheimer Disease Cooperative Study- Activities of Daily Living Inventory*

**AE** - *Adverse event*; evento adverso

**AVC** - Acidente Vascular Cerebral

**AVD** - Atividades da Vida Diária

**BPC** - Boas Práticas Clínicas

**CA** - Conselho de Administração

**CDR-GS** - *Clinical Dementia Rating Scale- Global Score*

**CDR-SOB** - *Clinical Dementia Rating Scale- Sum of Boxes*

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

**CES** - Comissão de Ética para a Saúde

**CHLN** - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, E.P.E.

**CHUC** - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

**CHUSJ** - Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E.

**CHVNG/E** - Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.

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

**COV** - *Close-out Visit*

**CRF** - *Case Report Form*

**C-SSRS** - *Columbia- Suicide Severity Rating Scale*

**CTCAE** - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

**CTIS** - *Clinical Trials Information System*; Sistema de Informação de Ensaios Clínicos

**CV** - *Curriculum Vitae*

**EAIE** - Eventos Adversos de Interesse Especial

**ECG** - Eletrocardiograma

**ECRIN** - *European Clinical Research Infrastructure Network*

**EDSS** - *Expanded Disability Status Scale*

**EEE** - Espaço Económico Europeu

**eCRF** - *eletronic Case Report Form*

**EM** - Esclerose Múltipla

**FCSRT-IR** - *Free and Cued Selective Reminding Test- Immediate Recall*

**GDS** - *Geriatric Depression Scale*

**HSO-Guimarães** - Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães, E.P.E.

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

**IPO** - Instituto Português de Oncologia

**ISF** - *Investigator Site File*

**IWRS** - *Interactive Web Response System*

**MEGIC** - Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

**MMSE** - *Mini-Mental State Examination*

**MOV** - *Monitoring Visit*

**NPI-Q** - *Neuropsychiatric Inventory- Questionnaire*

**PET** - *Positron Emission Tomography, Tomografia por Emissão de Positrões*

**RBANS** - *Repeatable Battery For The Assessment Of The Neuropsychological Status*

**RCT** - *Randomized Clinical Trial*

**RGPD** - Regulamento Geral de Proteção de Dados

**RUD** - *Resource Utilization In Dementia Scale*

**SAE** - *Serious adverse event, evento adverso grave*

**SDMT** - *Symbol Digit Modalities Test*

**SIV** - *Site Initiation Visit*

**SOPs** - *Standard Operating Procedures*

**SNS** - Serviço Nacional de Saúde

**T25FW** - *Timed 25-Foot Walk*

**TAC** - Tomografia Axial Computorizada

**UE** - União Europeia

**UID** - Unidade de Inovação e Desenvolvimento

**ULSM** - Unidade Local de Saúde de Matosinhos

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Número de ensaios clínicos e de estudos observacionais, no CHUC .....	9
<b>Figura 2:</b> Número de ensaios clínicos em Neurologia, no CHUC.....	10
<b>Figura 3:</b> Número de estudos observacionais em Neurologia, no CHUC .....	10
<b>Figura 4:</b> Fases do processo de condução de um estudo clínico.....	20
<b>Figura 5:</b> Trajeto de um estudo no centro desde o primeiro contacto do Promotor até à seleção do centro.....	33
<b>Figura 6:</b> Principais tarefas realizadas pelo Coordenador de estudos clínicos antes, durante e após a visita do participante ao centro de estudos clínicos.....	45
<b>Figura 7:</b> Representação do circuito dos participantes no Hospital de Dia de Neurologia do CHUC, no dia da visita, em que se deslocam ao centro de estudos clínicos.....	46
<b>Figura 8:</b> Número de ensaios clínicos submetidos ao Infarmed desde 2015 até ao 3º trimestre de 2022 por fase de desenvolvimento clínico.....	68
<b>Figura 9:</b> Número de ensaios clínicos registados no ClinicalTrials.gov a decorrer ou perto de iniciar a 4 de março de 2023.....	69

**Figura 10:** Número de ensaios clínicos registados no ClinicalTrials.gov a decorrer ou perto de iniciar em Portugal a 4 de março de 2023.....69

**Figura 11:** Número de ensaios clínicos de fase I em centros de investigação portugueses registados no ClinicalTrials.gov a decorrer ou perto de iniciar a 4 de março de 2023.....71

## **Lista de Tabelas**

**Tabela 1:** Associação entre a pontuação obtida na escala *CDR* e o nível de demência.....23

**Tabela 2:** Correspondência entre a pontuação obtida no teste *MMSE* e o nível de comprometimento cognitivo.....26

**Tabela 3:** Associação entre as pontuações obtidas no questionário *GDS* e níveis de depressão.....28

**Tabela 4:** Atividades realizadas no estágio curricular nos diferentes ensaios clínicos.....31

## **I. Introdução**

No âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), da NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa em associação com a Universidade de Aveiro, foi realizado um estágio curricular na área de Coordenação de Ensaios Clínicos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC). O estágio teve lugar na Unidade de Inovação e Desenvolvimento (UID), no Serviço de Neurologia e decorreu entre outubro de 2022 e março de 2023.

Este estágio foi muito importante para colocar em prática e aprofundar os conhecimentos adquiridos no Mestrado. Além disso, foi possível ter uma perceção da importância do papel de um Coordenador de estudos clínicos. Ao longo deste ano, sob supervisão da Doutora Filipa Vasconcelos (Coordenadora de ensaios clínicos no CHUC), tive a oportunidade de contactar com o Serviço de Neurologia. Ao longo de todo o ano letivo, tive o apoio no esclarecimento de dúvidas e na realização do presente relatório da Doutora Sara Maia.

O relatório inicia-se com uma caracterização da instituição de acolhimento, o CHUC, relativamente à sua estrutura e organização. Em seguida, é apresentada uma pequena contextualização do estado da Investigação Clínica em Neurologia em Portugal, sendo que foi a área presente no decorrer do estágio, seguido da apresentação dos objetivos definidos no início do estágio. As atividades desenvolvidas ao longo do estágio encontram-se divididas. Inicialmente estão descritos os conhecimentos gerais dos ensaios clínicos que são necessários compreender e, de seguida, as tarefas realizadas em Coordenação de ensaios clínicos. Posteriormente, é feita uma revisão bibliográfica na temática dos ensaios clínicos de fase I com especial enfoque nos ensaios realizados em Portugal. No final do relatório encontra-se uma discussão acerca das dificuldades e desafios encontrados durante o estágio, terminando com a conclusão, onde é novamente referida a importância de um Coordenador de estudos clínicos na Investigação Clínica.

## **Capítulo I- Coordenação de Ensaio Clínicos no CHUC**

### **1.1. Instituição de Acolhimento – CHUC**

Desde 2011, após a criação do decreto-lei n.º 30/2011 de 2 de março, que o CHUC, integra os seguintes hospitais: Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital Geral (Covões), Hospital Pediátrico, Maternidade Bissaya Barreto, Maternidade Daniel de Matos e Hospital Psiquiátrico Sobral Cid (1).

O CHUC é considerado uma instituição de referência tanto a nível nacional como internacional, proporcionando cuidados de saúde a toda a população da área de influência direta e também a todos os cidadãos que a este recorrem. É uma instituição reconhecida pela sua excelência em algumas especialidades e técnicas, principalmente na área de cirurgia cardiorácica, oftalmologia, transplantes de rim, coração e fígado, queimados, doenças hereditárias do metabolismo e de oncologia pediátrica e de adultos (1).

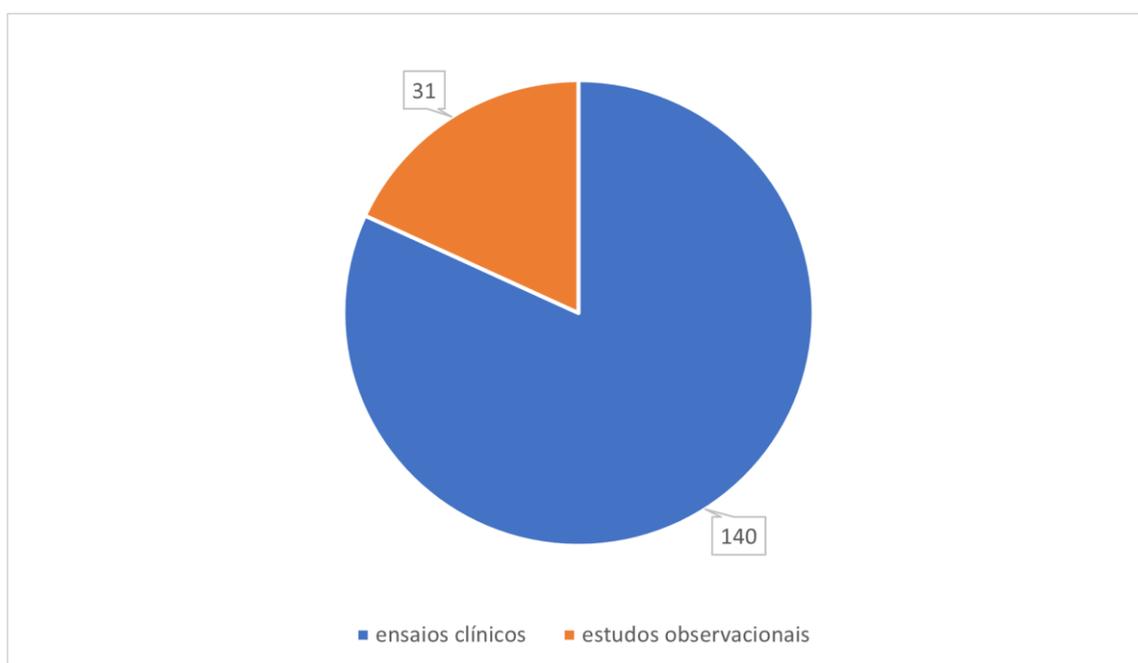
O CHUC coloca a investigação clínica como um processo prioritário de modo a alcançar o desenvolvimento e inovação em saúde e, já conta com mais de duas décadas a apoiar estudos clínicos, nomeadamente ensaios clínicos de fase II e III (1).

A Unidade de Inovação e Desenvolvimento (UID) integra o Centro de Ensaio Clínicos, o Biobanco, o Núcleo de Epidemiologia e Bioestatística e os Núcleos de Investigação. A UID, como parte integrante da estrutura organizacional do CHUC, é responsável por prestar apoio a todos os hospitais que o integram e também ao Conselho de Administração (CA). Com ênfase na inovação, a UID identifica necessidades de utilizadores e profissionais, e promove o desenvolvimento de soluções internas e/ou através de entidades parceiras, protegendo tecnologias inovadoras geradas no CHUC, que possam ser patenteadas (1).

De forma a alcançar uma prática clínica cada vez melhor e reforçando as colaborações já existentes tanto a nível nacional como internacional, a UID promove não só uma gestão de todos os estudos clínicos e de investigação

translacional no CHUC, mas também o ensino e formação em conformidade com as melhores práticas em saúde. Esta unidade propicia também apoio aos estudos de iniciativa do investigador, o que pode beneficiar os doentes, possibilitando-lhes acesso a possíveis tratamentos, diagnósticos inovadores e melhor qualidade de cuidados médicos (1).

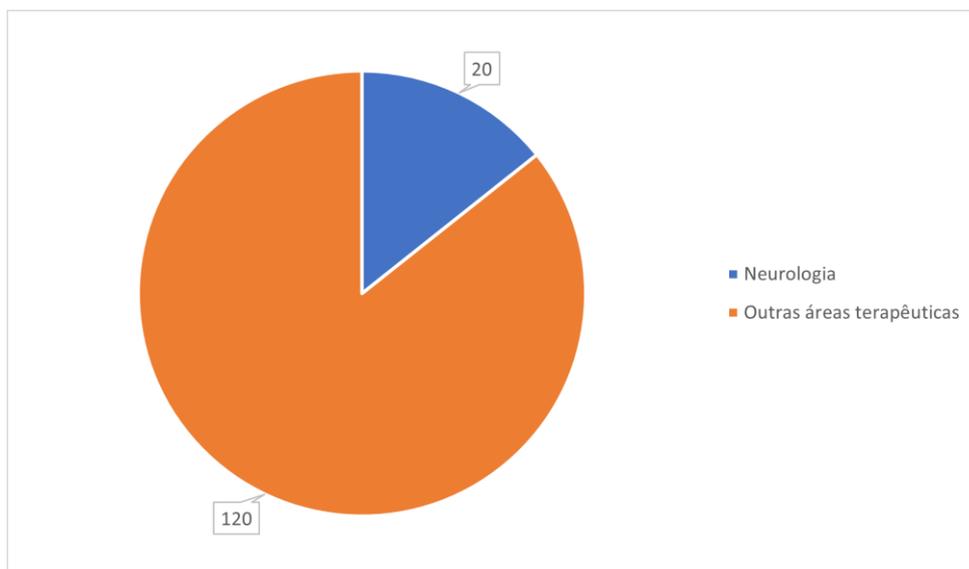
O CHUC no ano de 2022 apresentou um total de 171 estudos clínicos ativos, sendo que, a maioria eram ensaios clínicos - 140 - e os restantes -31 - eram estudos observacionais, como descrito na Figura 1. (1).



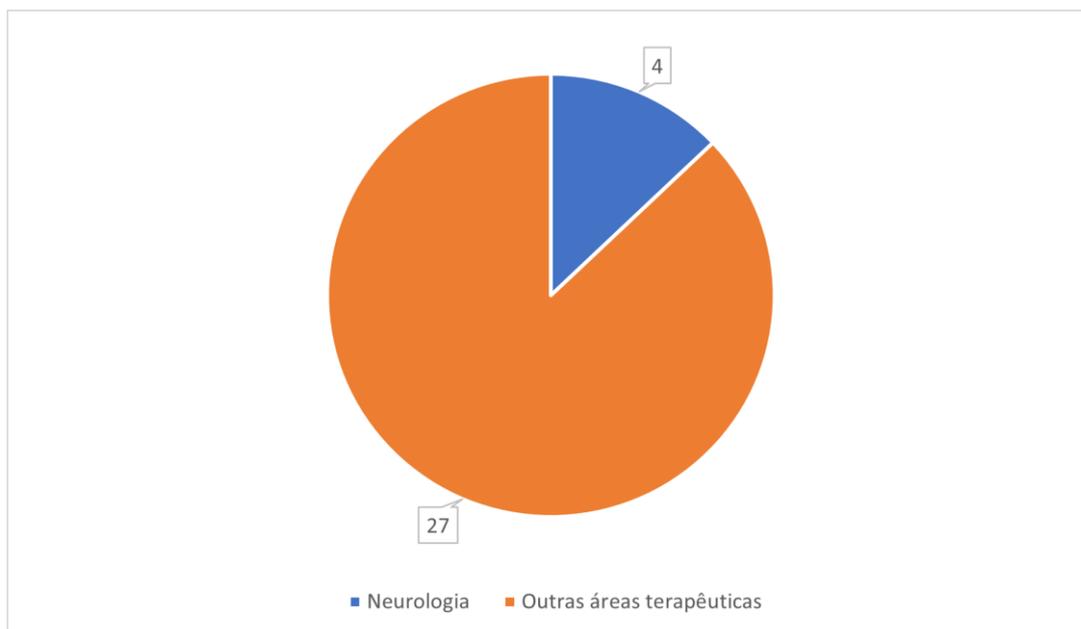
**Figura 1:** Número de ensaios clínicos e de estudos observacionais ativos, no CHUC durante o ano de 2022.

A área terapêutica, Neurologia, representou 20 dos ensaios clínicos e 4 dos estudos observacionais que decorreram ao longo do estágio (Figura 2 e 3). A grande maioria destes ensaios clínicos, 80%, era de fase IIIb. No CHUC realizam-se estudos em diversas áreas como na Cardiologia, Dermatologia, Endocrinologia,

Gastroenterologia, Ginecologia, Hematologia, Medicina Interna, Nefrologia, Oftalmologia, Oncologia, Pediatria, Pneumologia e Urologia (1).



**Figura 2:** Número de ensaios clínicos ativos em Neurologia, no CHUC em 2022.



**Figura 3:** Número de estudos observacionais ativos em Neurologia, no CHUC, em 2022.

## **1.2. Investigação Clínica em Neurologia**

As doenças neurológicas são cada vez mais prevalentes em Portugal, implicando um impacto económico e social cada vez maior. Por exemplo, o acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de morte e invalidez em Portugal (2). Verifica-se também que a prevalência de demências – como a doença de Alzheimer ou as demências vasculares – tem tido um crescimento exponencial, estimando-se que em 2050 cerca de 115 milhões de pessoas irão sofrer de doença de Alzheimer (2). A doença de Parkinson, a patologia neurodegenerativa mais prevalente a seguir à de Alzheimer, afeta quase 20 mil portugueses (2), prevendo-se que venha também a aumentar com o envelhecimento da população. Estima-se que em Portugal existam cerca de 50 000 doentes com Epilepsia e aproximadamente 5 000 com Esclerose Múltipla (2). Existem ainda outras patologias neurológicas que se associam a uma redução da qualidade de vida, ao prejuízo do desempenho escolar e laboral e que assumem grande relevância social e humana na população portuguesa (2).

Neste contexto é crucial investir em ensaios clínicos de modo a identificar estratégias de prevenção e controlo das doenças neurológicas, mas também de providenciar uma melhor qualidade de vida aos doentes neurológicos (2).

Atualmente a investigação clínica em Neurologia é uma área terapêutica muito importante e que obtém cada vez mais estudos clínicos da indústria farmacêutica.

## **1.3. Objetivos do Estágio**

Os dois anos de aprendizagem no MEGIC, permitiram a aquisição de competências na área da investigação clínica a um nível específico, através da abordagem aos princípios básicos de gestão, estatística, dispositivos médicos, regulamentação ética e legal da investigação clínica e, também, sobre monitorização e coordenação de estudos clínicos. Foi também foco de estudo a investigação clínica em Portugal, e a organização do Sistema Nacional de Saúde (SNS). No último ano do Mestrado foi dada a oportunidade de realizar um estágio,

o que permitiu colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos previamente e, simultaneamente, obter experiência prática para, no futuro, integrar o mercado de trabalho.

O estágio curricular foi realizado na área de Coordenação de ensaios clínicos, em ambiente hospitalar, permitindo o seguimento e gestão de todas as fases de um ensaio clínico. Assim, o objetivo do estágio centrou-se no acompanhamento e desenvolvimento, como Coordenador de ensaios clínicos, do maior número de atividades existentes, desde a gestão de *feasibilities*; preparação e agendamento das visitas de monitorização e das visitas de participantes; verificação dos critérios de inclusão e exclusão; inserção de dados no *electronic Case Report Form (eCRF)*; resolução de *queries*; relato de eventos adversos, eventos adversos graves e de especial interesse; gestão das despesas associadas aos doentes e também de todo o material dispensado para os ensaios clínicos; e manutenção do dossiê do Investigador e do dossiê do participante.

Ao longo deste estágio foi possível adquirir autonomia na realização de todas as atividades propostas, chegando inclusivamente a apoiar diversos ensaios clínicos, aprendendo também a lidar com as diversas responsabilidades que são características deste cargo. O facto de ter tido a oportunidade de acompanhar vários ensaios clínicos permitiu a realização de um vasto número de atividades.

## **2. Descrição das atividades realizadas durante o estágio**

O estágio foi realizado na área da Neurologia e, ao longo do mesmo, houve contacto apenas com ensaios clínicos.

Devido à complexidade da área da Neurologia foi possível dividir o estágio em dois tipos de atividades: Conhecimento geral e Conhecimento Específico dos ensaios clínicos. O estágio consistiu, inicialmente, em adquirir fundamentos básicos de forma a garantir a aquisição do conhecimento necessário, na área da Neurologia e, a compreensão de aspetos intrínsecos e transversais à rotina de um Coordenador de ensaios clínicos. Posteriormente, encontra-se a descrição das atividades específicas realizadas enquanto estagiária no acompanhamento de

todas as etapas do processo de ensaios clínicos. Conjuntamente estas atividades permitiram atingir o conhecimento e experiência necessários, de modo a alcançar autonomia em todas as funções de Coordenação.

## 2.1. Conhecimento Geral dos Ensaios Clínicos

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

A equipa de investigação é geralmente constituída pelo(s) seguintes elementos:

- **Investigador Principal:** tem responsabilidades como, definir a equipa do estudo; participar na discussão do contrato financeiro e determinar as verbas para cada membro da equipa de investigação; auxiliar nos processos de submissão e aprovação dos ensaios clínicos; informar devidamente o participante dos possíveis riscos e benefícios do ensaio; e notificar os eventos adversos. É também responsável por todos os acontecimentos que decorrerem durante o estudo;

- **Sub-Investigadores:** partilham essencialmente as mesmas funções que o Investigador Principal, relativamente à condução dos estudos clínicos. Têm a responsabilidade de informar o Investigador Principal e/ou o Coordenador de estudos clínicos, sempre que verificarem a existência de incongruências;

- **Enfermeiros:** realizam procedimentos de enfermagem como, avaliar e registar os sinais vitais e todos os dados clínicos exigidos pelo protocolo do estudo, e administração do medicamento do estudo. Adicionalmente, têm a função de

realizar os questionários de qualidade de vida com o participante do estudo, antes de qualquer procedimento;

- **Farmacêuticos:** são responsáveis pela preparação do medicamento do estudo e pela sua contabilização, bem como pela entrega ao participante e destruição do medicamento experimental;

- **Técnicos da patologia clínica:** são responsáveis pelo processamento das amostras biológicas locais e centrais, dos participantes dos ensaios clínicos. No caso de um ensaio clínico que exija, de acordo com o protocolo, o envio de amostras biológicas para o laboratório central, é da responsabilidade dos técnicos a marcação com a transportadora do ensaio e posterior envio e correto acondicionamento das mesmas;

- **Coordenador de estudos clínicos:** tem funções como, a realização do agendamento e preparação das visitas dos doentes e o seu acompanhamento no centro; a marcação dos exames complementares, exigidos por protocolo, com as entidades definidas no início do estudo; a inserção de dados no *eCRF* e resolução de *queries*; o agendamento e preparação das visitas de monitorização; participação em reuniões de Investigadores; reporte dos eventos adversos; e manutenção do dossiê do Investigador. É igualmente responsável por dar apoio à equipa de investigação, relativamente a atividades ou procedimentos relacionados com o estudo, e de assegurar que são cumpridas as Boas Práticas Clínicas e o protocolo do estudo.

Durante o percurso académico, no MEGIC, foi possível adquirir uma perceção geral da regulamentação aplicável à investigação clínica bem como as suas *guidelines*. Já no estágio foi possível aprofundar conhecimentos em relação às escalas de classificação do estado neurológico diariamente utilizadas, tanto na prática clínica como nos estudos clínicos no CHUC em Neurologia. Estes temas gerais estão desenvolvidos posteriormente nesta secção.

### 2.1.1. Legislação Nacional

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

Atualmente, os ensaios clínicos com medicamentos para uso humano são regulados pela Lei nº 21/2014 de 16 de abril alterada pela Lei nº 73/2015, de 27 de julho, que estabelece as condições de acesso de monitores, auditores e inspetores aos registos dos participantes em estudos clínicos. Esta legislação nacional transpõe a Diretiva Europeia 2001/20/CE. Desde janeiro de 2022, a Investigação Clínica em Portugal é também regulada pelo Regulamento Europeu nº 536/2014 (3).

Tendo em conta o Regulamento Europeu nº 536/2014, os Promotores de ensaios clínicos que pretendam obter uma aprovação regulamentar para um ensaio clínico num ou mais Estados-membros da União Europeia (UE) e países do Espaço Económico Europeu (EEE) deverão submeter um único formulário de pedido de ensaio clínico e um dossiê do pedido através do Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (*Cinical Trial Information System- CTIS*). No entanto, estudos clínicos de intervenção com dispositivos médicos, estudos clínicos de produtos cosméticos e de higiene pessoal e estudos clínicos sem intervenção de segurança e/ou eficácia pós-autorização carecem da avaliação da Comissão de Ética para a Investigação Clínica e do Infarmed em que o prazo, é igualmente 30 dias.

A CEIC é um organismo independente que tem como objetivo assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos clínicos. Esta comissão, tendo em consideração a Portaria n.º 57/2005 de 20 de janeiro, avalia a relevância e conceção do protocolo de investigação, a disponibilidade dos recursos humanos e dos materiais do centro de investigação em questão, a avaliação do risco-benefício da intervenção entre outras questões de elevada importância. No final, transmite um parecer ético sobre os protocolos de investigação que lhe são submetidos (5).

Adicionalmente, o Decreto-lei nº102/2007 de 2 de abril constitui, detalhadamente, não só os princípios e diretrizes das BPC relativamente aos medicamentos experimentais para uso humano, como também os requisitos aplicáveis às autoridades de fabrico ou importação desses produtos (6).

A Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) é responsável pelo controlo e fiscalização do cumprimento do Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD). A CNPD é regulamentada pela Lei Nacional nº 59/2019 de 8 de agosto, onde se encontram estabelecidas as regras relativamente à proteção de dados pessoais e do seu tratamento pelas autoridades competentes para efeitos de investigação, como se trata no caso dos estudos clínicos (7).

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

### **2.1.2. Boas Práticas Clínicas**

Durante o estágio foi possível relembrar conceitos e especificações de diretrizes como o *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* e a Declaração de Helsínquia, que já tinham sido abordados durante o percurso académico.

A Declaração de Helsínquia documenta todos os princípios éticos fundamentais para a investigação clínica que devem ser seguidos de forma que os estudos clínicos sejam conduzidos de forma correta. Apesar de ser dirigida aos médicos, é relevante que os outros membros da equipa de investigação também adotem estes princípios (8).

Embora todos os princípios enumerados neste documento sejam importantes, é de realçar os seguintes pontos:

- Os direitos e interesses dos participantes devem sempre prevalecer sobre o objetivo principal da investigação médica, gerar novo conhecimento (8);
- O participante de um estudo clínico, que se encontre no total domínio das suas capacidades, deve dar o seu consentimento de forma voluntária (8);
- Os ensaios clínicos apenas podem ser realizados caso os benefícios esperados superem os riscos expectáveis (8);
- Caso, na participação de um ensaio clínico, sejam causados danos ao participante este deve ser devidamente compensado, ou seja, deve ser assegurada indemnização e tratamentos adequados (8).

Na investigação clínica, como foi mencionado anteriormente, existem grupos/indivíduos vulneráveis, nomeadamente crianças, idosos, doentes oncológicos e minorias. Como é descrito na Declaração de Helsínquia, só ocorrem ensaios clínicos nestes grupos quando tal é justificado e, de alguma forma, der resposta às prioridades e necessidades a nível de saúde dos grupos em questão (8).

A *ICH* reúne as entidades reguladoras e a indústria farmacêutica, onde se discutem aspetos científicos e técnicos de produtos farmacêuticos, de forma a ocorrer uma harmonização a nível mundial no que diz respeito ao desenvolvimento e aprovação de medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade. Esta harmonização é conseguida através do desenvolvimento das diretrizes da *ICH* (9).

Ao longo de um ensaio clínico é importante considerar, principalmente, duas diretrizes: a *Guideline ICH E8*, que aborda considerações gerais para os ensaios clínicos e a *Guideline ICH E6 (R2)*, que se refere às orientações sobre as BPC, tornando-se um documento essencial pois descreve os princípios a serem seguidos na condução de estudos clínicos de forma a garantir a segurança e bem-estar dos participantes (10,11).

Para além das diretrizes acima apresentadas, existem outras orientações tais como, a *ICH E7* para populações geriátricas e a *ICH E11* para crianças, que contêm diretrizes especificamente dirigidas para estes grupos vulneráveis (12,13).

A formação em BPC é um requisito para a realização de atividades em Coordenação de estudos clínicos. Deste modo, durante o estágio foi necessário realizar uma formação *online* em BPC, que permitiu rever conhecimentos e obter no final um certificado. A formação *online* realizada permitiu uma melhor compreensão do que são as BPC, os seus princípios básicos, a importância de realizar um estudo de acordo com as BPC e as responsabilidades do Investigador Principal.

### **2.1.3. Plataformas dos Estudos**

#### **2.1.3.1. *Interactive Web Response System - IWRS***

O *Interactive Web Response System*, também designado por *IWRS*, consiste num sistema de resposta interativa através da internet, que é utilizado para a realização de *screenings*, randomizações, dispensa de medicação e para registar visitas de participantes em ensaios clínicos e de outros tipos de estudos em que não há dispensa de medicação (por exemplo, nos estudos observacionais, de técnica cirúrgica e de dispositivos médicos). É necessária a realização de uma formação para a utilização da plataforma à semelhança com o *eCRF*. Caso seja necessário, também se pode suspender o tratamento ou descontinuar o doente através desta plataforma. Através do *IWRS* é possível obter informação relativa ao ensaio clínico, como os doentes incluídos, os lotes de medicação atribuídos, datas dos próximos tratamentos, entre outras informações que são partilhadas entre o Promotor e o centro de estudos clínicos. Cada utilizador tem diferentes tipos de permissões no sistema que lhes permite realizarem diferentes funções de acordo com as suas competências e tarefas delegadas. Este sistema também pode ser utilizado para a gestão de *kits* do medicamento experimental do ensaio clínico e para a confirmação da receção do medicamento do estudo pelos farmacêuticos. No caso dos ensaios clínicos serem cegos, ou seja, não haver informação do braço de tratamento que o doente está a realizar, o Investigador Principal pode, caso se justifique, através desta plataforma, com a autorização do Promotor, realizar uma

desocultação do participante para se saber qual o braço da medicação em que o participante se encontrava.

No decorrer do estágio foi dada a oportunidade de trabalhar com este tipo de plataformas, nomeadamente, com o *Almac*. Devido às diferentes tarefas que se podem realizar através destas plataformas, que se diferenciam bastante umas das outras, é fundamental a sua compreensão para a condução dos ensaios clínicos.

### **2.1.3.2. *Eletronic Case Report Form - eCRF***

Como descrito na *Guideline ICH E6 (R2)*, o *Case Report Form (CRF)* é um documento, que pode ser impresso ou eletrónico, que tem como objetivo o registo de todas as informações exigidas pelo protocolo do estudo, sobre cada participante, que devem ser reportadas ao Promotor, permitindo assim que este esteja em constante atualização acerca da informação clínica do estudo e se torne de fácil acesso (11). No estágio apenas foram utilizados os *eletronic Case Report Forms*, também designados por *eCRF*. O *eCRF* é criado pelo Promotor tendo em conta o desenho do estudo, o número de visitas, procedimentos e os exames que os participantes vão ter de realizar, de acordo com o descrito no protocolo. Os Coordenadores, o Investigador Principal e os sub-investigadores são os elementos da equipa que, por norma, têm acesso e colocam toda a informação exigida por protocolo.

Para inserir os dados no *eCRF* é necessário realizar uma formação no sistema de base de dados escolhido pelo Promotor para o estudo. Como estagiária de Coordenação de ensaios clínicos, de forma a poder aceder a estes sistemas, foi realizada uma formação *online*, no sistema *iMedidata*, para poder inserir os dados na plataforma. Apesar de só ter realizado formação neste sistema, também foram utilizadas outras plataformas, nomeadamente, o sistema *ORACLE*. Os sistemas são adaptados a cada estudo clínico e têm algumas diferenças entre eles, no entanto, a sua utilização é intuitiva.

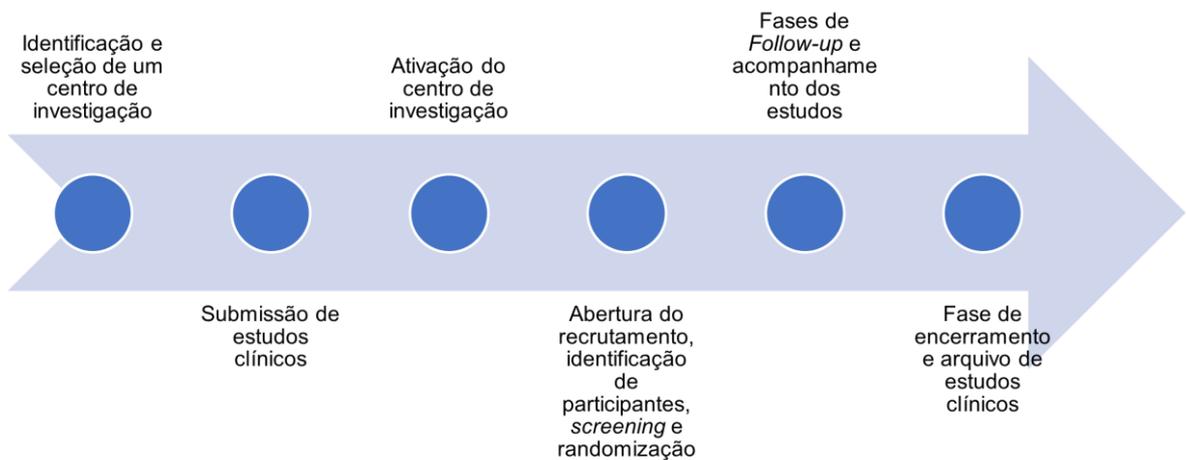
## 2.2. Conhecimento Específico dos Ensaios Clínicos

Como estagiária de Coordenação de ensaios clínicos foi possível realizar diversas tarefas que um Coordenador de ensaios clínicos exerce regularmente no seu dia a dia. Ao longo do estágio, o grau de especificidade destas tarefas foi aumentando, bem como a autonomia na realização das mesmas.

Nesta secção estão descritas todas as atividades desenvolvidas no âmbito do estágio, no qual apenas foi possível contactar com ensaios clínicos.

Todos os estudos clínicos, independentemente do tipo de Promotor e do tipo de intervenção, seguem o mesmo percurso para que possam decorrer num centro de investigação e é o Coordenador que se assume como uma peça fundamental para que todas as fases integrantes desse percurso sejam agilizadas e dotadas do mínimo de erros possível.

Na Figura 4 elencam-se as fases integrantes desse percurso.



**Figura 4:** Fases do processo de condução de um estudo clínico (14).

### **2.2.1. Escalas de avaliação do estado neurológico do participante**

No contacto com ensaios clínicos em Neurologia verificou-se que são utilizados diariamente pelos *Raters/Avaliadores* diversas escalas de avaliação do estado neurológico dos participantes. Um *Rater* é um profissional de saúde com certificação especializada para a administração estandardizada das escalas a que se propõe. Apesar de não ser de carácter obrigatório o seu conhecimento, o entendimento destas escalas é útil, na recolha e registo dos dados dos participantes. É importante salientar que as escalas também são utilizadas regularmente na prática clínica.

Durante o estágio assisti à aplicação das diferentes escalas aos participantes tendo oportunidade de perceber a sua importância na avaliação dos participantes de ensaios clínicos desta área.

As principais escalas de classificação que foram utilizadas ao longo do estágio foram: o *ADAS-Cog* e o *ADCS-ADL* para a doença de Alzheimer, o *CDR-GS*, o *CDR-SOB* e o *RUD* para as demências, o *MMSE* para a avaliação da memória e funções cognitivas, o *RBANS* para a avaliação neuropsicológica na doença de Alzheimer, o *NPI-Q* para a avaliação neuropsiquiátrica, o *GDS* para a depressão e o *FCSRT-IR* para a memória. Para os ensaios de esclerose múltipla foram utilizadas as seguintes escalas: o *C-SSRS*, o *EDSS*, o *SDMT* e, por último, os testes *9HPT* e o *T25FW*. Estas escalas/testes encontram-se descritos de seguida.

#### **2.2.1.1. ADAS-Cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale**

Este teste é um dos mais frequentemente utilizados para medir a cognição em ensaios clínicos para novos fármacos ou para novas terapias. Avalia, principalmente, a linguagem e a memória. É constituído por itens de lembrar palavras, nomear objetos, seguir ordens, tarefas de orientação, de reconhecimento de palavras, de lembrar moradas, exercícios de linguagem, de compreensão e a capacidade de encontrar palavras. O administrador do teste soma os pontos relativos aos erros nos itens que compõem o teste para obter uma pontuação total. Quanto maior for a disfunção, maior a pontuação. Uma pontuação considerada

normal é de 5, enquanto que uma pontuação superior a 31 já indica comprometimento cognitivo.

#### **2.2.1.2. *ADCS-ADL- Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory***

O *ADCS-ADL* é usado para avaliar resultados funcionais em participantes com doença de Alzheimer. É um questionário de 23 itens que abrange tanto as atividades básicas da vida diária (por exemplo, comer) como as atividades mais complexas ou instrumentais (por exemplo, usar o telefone, administrar as finanças, preparar uma refeição).

Todas as respostas devem dizer respeito às 4 semanas anteriores ao momento da avaliação. Cada um dos seis itens básicos de atividades (por exemplo, comer) é descrito a nível da competência, e cabe ao *Rater/Avaliador* selecionar a opção mais adequada (por exemplo, comeu sem ajuda física e usou uma faca; usou um garfo ou colher, mas não uma faca; usou os dedos para comer; geralmente era alimentado por outra pessoa).

As pontuações totais variam de 0 a 78, com as pontuações mais altas a indicar melhor funcionamento.

#### **2.2.1.3. *CDR-GS- Clinical Dementia Rating Scale – Global Score***

A *CDR-GS* é uma escala de 5 pontos usada para caracterizar seis domínios de desempenho cognitivo e funcional aplicáveis à doença de Alzheimer e demências relacionadas: Memória, Orientação, Julgamento e Resolução de Problemas, Assuntos Comunitários, Casa e Passatempos e Cuidados Pessoais. As informações necessárias para fazer cada classificação são obtidas através de uma entrevista feita ao participante e a um informador confiável/parceiro de estudo (por exemplo, membro da família) como referido no Protocolo da Avaliação *CDR*.

A tabela de pontuação *CDR*, descrita na Tabela 1, fornece um índice descritivo que orienta o clínico a fazer a classificação apropriada com base nos dados da entrevista e na sua avaliação clínica. Além das classificações para cada domínio, uma pontuação geral *CDR* pode ser calculada através do uso de um algoritmo de pontuação *CDR*. Esta pontuação é útil para caracterizar o nível de comprometimento/demência de um doente.

**Tabela 1:** Associação entre a pontuação obtida na escala *CDR* e o nível de demência.

Pontuação	Nível de demência
0	Normal
0,5	Demência muito leve
1	Demência leve
2	Demência moderada
3	Demência grave

#### **2.2.1.4. *CDR- SOB- Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes***

A *CDR-SOB* é uma medida global que avalia a cognição e o desempenho funcional. A escala avalia seis domínios: a memória, a orientação, o julgamento e resolução de problemas, assuntos comunitários, casa e passatempos e cuidado pessoal. Cada domínio recebe uma pontuação, que é somada para obter a pontuação da soma das caixas (*SOB*). As informações necessárias para a avaliação são obtidas através de uma entrevista ao participante e a um informador confiável (ou seja, parceiro de estudo). É fornecido ao clínico um índice descritivo para cada pontuação para o orientar a fazer a classificação apropriada com base nos dados da entrevista e na sua avaliação clínica, com o objetivo de avaliar o nível da demência.

As pontuações de *CDR-SOB* variam de 0 a 18, com pontuações maiores indicando maior gravidade da doença. A utilização dos resultados *CDR-SOB* para o estadiamento da gravidade da demência oferece várias vantagens sobre o

resultado global porque as características ideais de ambos os resultados podem ser combinados num único. Primeiro, as pontuações *CDR-SOB* são muito mais simples de calcular do que a pontuação global e não requerem um algoritmo para cálculo, o que irá, em última análise, resultar em menos erros de cálculo para aqueles que não usam o sistema online. Em segundo lugar, as pontuações *CDR-SOB* podem ser tratadas como dados de intervalo em análises estatísticas, enquanto as pontuações globais de *CDR* são ordinais pela natureza da abordagem do algoritmo para condensar os dados. Finalmente, a vantagem mais significativa de usar os resultados *CDR-SOB* para o estadiamento da demência é a maior precisão oferecida para detetar as mudanças ao longo do tempo.

#### **2.2.1.5. *RUD- Resource Utilization in Dementia Scale***

A escala *RUD* tem como objetivo documentar o uso de recursos formais e informais em ambiente de ensaios clínicos em doentes com demência. Como a ferramenta *RUD* completa é extensa, foi criada uma versão abreviada, o *RUD-Lite*.

O *RUD-Lite* avalia os elementos mais importantes no tratamento da demência: acomodação, atendimento informal, hospitalizações e serviços de atendimento comunitário. São recolhidas informações sobre a sociodemografia do parceiro do estudo, além da situação profissional e efeito sobre a produtividade. A quantificação de cuidado informal é feita através de três tipos de atividades: atividades pessoais da vida diária (AVD), AVD instrumentais e supervisão. O *RUD-Lite* é um questionário e não uma escala de avaliação e, como tal, não é "pontuado". Em vez disso, as respostas às questões individuais do participante fornecem informações sobre o uso de recursos, como o número de internamentos e o número de noites passadas no hospital.

#### **2.2.1.6. *MMSE- Mini-Mental State Examination***

O *MMSE* é um teste breve e estruturado para avaliação do estado mental que demora cerca de 10 minutos para ser concluído. É o teste mais utilizado para avaliar problemas de memória e outras funções cognitivas.

O *MMSE* contém itens que avaliam as seguintes áreas:

- **Orientação**- para avaliar a orientação temporal, que corresponde a 5 dos 30 pontos totais, pede-se à pessoa que indique o ano, a estação do ano, a data, o dia e o mês. Para avaliar a orientação local, a pessoa é solicitada a identificar o estado, cidade ou município, país, edifício e andar em que se encontra;
- **Memorização e relembrar de palavras**- três palavras são ditas ao participante, que deve repeti-las. Depois disso, outra tarefa é dada, que também serve como distração. Após a sua conclusão, as três palavras devem ser relembradas, o que avalia a memória;
- **Atenção e cálculo**- as habilidades de atenção e cálculo são avaliadas fazendo com que a pessoa conte de trás para frente de sete em sete, começando em 100, de modo que as respostas sejam 100, 93, 86, 79, 72, etc. Uma tarefa alternativa é soletrar "mundo" de trás para frente;
- **Habilidade linguística**- existem cinco tarefas diferentes na seção de idiomas do *MMSE*. Primeiro, pede-se à pessoa que diga o nome de dois objetos diferentes quando mostrados a eles. Ele então deve repetir a frase: "Sem ses, is ou mas." A terceira tarefa que avalia a comunicação é pedir à pessoa que siga um conjunto simples de instruções dividida em três partes. Em quarto lugar, a capacidade de compreender a comunicação escrita é avaliada pedindo-se à pessoa que leia a frase "Feche os olhos" e, em seguida, para seguir essa instrução. Em quinto lugar, é-lhes pedido que escrevam uma frase completa no papel;
- **Habilidade visuoespacial**- esta seção é avaliada com um único item através da cópia de 2 pentágonos que se cruzam.

As pontuações no *MMSE* variam de 0 a 30, como descrito na Tabela 2.

**Tabela 2:** Correspondência entre a pontuação obtida no teste *MMSE* e o nível de comprometimento cognitivo.

<b>Pontuação</b>	<b>Nível de comprometimento cognitivo</b>
≥25	Considerado normal
19 a 24	Doença de Alzheimer em estágio inicial
10 a 18	Demência moderada
<10	Comprometimento grave

As pontuações podem precisar de ser ajustadas ou interpretadas de forma diferente tendo em conta a idade, educação e raça/etnia de uma pessoa. Um uso importante do *MMSE* é como uma forma de avaliar as mudanças cognitivas num indivíduo ao longo do tempo. O teste periódico com o *MMSE* pode ajudar a avaliar a resposta de uma pessoa ao tratamento, o que pode auxiliar a orientar o tratamento futuro. Normalmente, a pontuação *MMSE* de um doente com Alzheimer diminui em 3-4 pontos por ano sem tratamento.

#### **2.2.1.7. *RBANS - Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status***

A *RBANS* é uma ferramenta clínica que foi desenhada especificamente para fins de diagnóstico e para detetar alterações no estado neurocognitivo ao longo do tempo. Um dos principais objetivos é detetar e caracterizar as primeiras alterações neurocognitivas associadas aos primeiros estágios da demência. Foi estabelecida uma relação entre as pontuações obtidas na *RBANS* e os níveis de amiloide cerebral, tanto em indivíduos com o sistema cognitivo normal como em doentes com uma demência moderada devido à doença de Alzheimer.

A *RBANS* é composta por sub-testes dos seguintes domínios:

- **Memória imediata-** memorização de listas e de histórias;
- **Visuoespacial-** cópia de figuras e orientação de linhas;

- **Linguagem**- nomeação de imagens e fluência semântica;
- **Atenção**- intervalo de números e codificação;
- **Memória de longo prazo**- recordação da lista, da história e da figura mostradas inicialmente.

As pontuações do *RBANS* são convertidas em classificações, incluindo 'Muito Superior', 'Superior', 'Média Alta', 'Média', 'Média Baixa', 'No limite' e 'Extremamente Baixa'.

#### **2.2.1.8. NPI-Q- Neuropsychiatric Inventory – Questionnaire**

O *NPI-Q* avalia a possível presença de 12 sintomas em casos de demência, incluindo delírios, alucinações, agitação, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamentos motores errôneos, distúrbios comportamentais noturnos e distúrbios do apetite. Esta escala fornece um índice para converter num valor numérico a gravidade correspondente de cada sintoma e o respetivo desconforto que ele causa ao cuidador. O período de recordação é o último mês e as pontuações variam de 0 a 36, com pontuações mais altas indicando maior gravidade.

#### **2.2.1.9. GDS- Geriatric Depression Scale**

A *GDS* é uma medida de depressão que é reportada pelo próprio doente, no caso de serem adultos mais velhos. Os utilizadores respondem no formato “Sim/Não”. A versão da escala reduzida consiste em 15 perguntas que são feitas ao participante com base em como ele se sentiu na última semana. Dos 15 itens, 10 indicam a presença de depressão quando respondidos positivamente enquanto os outros 5 são indicativos de depressão quando respondidos negativamente. Um ponto é dado a cada resposta indicativa de um sintoma de depressão, para um total possível de 15 pontos. A Tabela 3 resume os resultados do questionário *GDS*.

**Tabela 3:** Associação entre as pontuações obtidas no questionário *GDS* e níveis de depressão.

<b>Pontuação</b>	<b>Nível de depressão</b>
0 a 4	Normal
5 a 8	Depressão leve
9 a 11	Depressão moderada
12 a 15	Depressão grave

Este questionário pode ser preenchido em aproximadamente 5 a 7 minutos, tornando-o ideal para pessoas que se cansam facilmente ou que têm capacidade limitada de se concentrar por longos períodos de tempo.

#### **2.2.1.10. *FCSRT-IR - Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall***

O *FCSRT-IR* é uma avaliação baseada no participante que mede a memória sob condições que controlam a atenção e o processamento cognitivo. As dificuldades no desempenho do *FCSRT-IR* foram associadas à demência pré-clínica e precoce. A avaliação do comprometimento da memória pode ser realizada através da recordação de uma lista de 16 *itens* memorizada sob condições controladas que induzem o processamento semântico apropriado e proporcionam uma recordação com pistas efetivas coordenando a codificação e a recuperação.

#### **2.2.1.11. *9HPT- Nine Hole Peg Test***

O *9HPT* é um teste quantitativo da função neurológica. É um teste breve, padronizado e quantitativo que avalia a função das extremidades superiores. Este atribui pontuações ao braço direito e esquerdo, consoante o tempo, em segundos, necessário para inserir e remover 9 pinos, um de cada vez, de um bloco de madeira ou de plástico que contenha 9 orifícios. As mãos dominante e não dominante são testadas duas vezes.

### **2.2.1.12. C-SSRS - Columbia – Suicide Severity Rating Scale**

A C-SSRS faz a avaliação do risco de suicídio através de uma série de perguntas com uma linguagem simples que qualquer pessoa pode fazer desde que certificada. As respostas ajudam a identificar se o participante do estudo clínico está em risco de suicídio, avalia a gravidade e o imediatismo desse risco e avalia também o nível de apoio de que a pessoa necessita.

### **2.2.1.13. EDSS- Expanded Disability Status Scale**

O EDSS é um método que quantifica a incapacidade na EM e monitoriza as mudanças ao longo do tempo. É amplamente utilizado em ensaios clínicos e na avaliação de pessoas com EM. A escala varia de 0 a 10 e a pontuação é baseada num exame feito por um neurologista. As pontuações de 1.0 a 4.5 no EDSS referem-se a pessoas com EM que conseguem andar sem ajuda e são baseados em medidas de comprometimento em oito sistemas funcionais:

- piramidal – fraqueza ou dificuldade em mover os membros;
- cerebelar – ataxia, perda de coordenação ou tremor;
- tronco cerebral – problemas de fala, deglutição e nistagmo;
- sensorial – dormência ou perda de sensações;
- função intestinal e da bexiga;
- função visual;
- funções cerebrais (ou mentais);
- outro.

Cada sistema funcional é pontuado numa escala de 0 (sem incapacidade) a 5 ou 6 (incapacidade mais grave). As pontuações de 5,0 a 9,5 são definidas pelo comprometimento da marcha.

#### **2.2.1.14. SDMT- Symbol Digit Modalities Test**

O *SDMT* é um teste sensível e específico para avaliar a velocidade de processamento que normalmente é afetada em doentes com EM com comprometimento cognitivo. Este é uma medida para triagem da disfunção cerebral em crianças e adultos, que envolve a conversão de desenhos geométricos em respostas numéricas escritas e/ou orais. Cada desenho geométrico é associado a um número, de 1 a 9.

A pontuação nas administrações escrita e oral do teste é o número de substituições corretas em cada intervalo de 90 segundos. A pontuação é registada como uma proporção do número total de respostas (por exemplo, 36/39). A pontuação total fornece uma medida da velocidade e precisão das substituições símbolo-dígito.

#### **2.2.1.15. T25FW- Timed 25-Foot Walk**

O *T25FW* é um teste quantitativo da função neurológica e também de mobilidade e desempenho da função das pernas. É uma medida que avalia a velocidade da caminhada: uma caminhada cronometrada (em segundos) de 25 pés (7,62 metros). O tempo é calculado a partir do início da instrução para iniciar e termina quando o participante atinge a marca de 25 pés. A tarefa é administrada novamente, fazendo com que o doente volte a percorrer a mesma distância.

## 2.2.2. Fases de implementação e desenvolvimento

Os ensaios clínicos são processos complexos e, deste modo, irão ser abordadas primeiramente as suas fases gerais de desenvolvimento. Inicialmente, após a seleção do centro, temos a fase de submissão do estudo. Quando o centro se encontra ativo, começa a fase de condução do estudo, que se inicia com o recrutamento, seguindo-se a fase de seguimento e, por fim, a fase de encerramento. No final do ensaio clínico, toda a informação é armazenada no arquivo.

Durante o estágio foi possível acompanhar 10 ensaios clínicos, em diferentes fases de desenvolvimento: um deles na fase de submissão e os restantes na fase de seguimento.

Um Coordenador de estudos clínicos tem à sua responsabilidade diferentes estudos em diferentes fases, o que obriga a que tenha uma elevada capacidade de organização para conseguir conciliar todos os processos, e para que estes estejam sempre em conformidade com o seu protocolo de estudo.

A Tabela 4 mostra os ensaios clínicos em que foi possível participar, identificando a sua fase, área terapêutica e atividades realizadas.

**Tabela 4:** Atividades realizadas no estágio curricular nos diferentes ensaios clínicos.

Ensaio clínico	Visita qualificação	S/V	Visitas participantes	eCRF	Envio amostras	Reporte AEs	Visitas monitorização	COV
OPTIMUM-LT (fase IIIb para a EM surto-remissão)			X	X	X	X	X	
EXPAND (fase IIIb para a EM secundária progressiva)			X	X	X	X	X	
ALECTOR (fase IIIb para a demência frontotemporal)			X	X	X	X	X	
LIBERTO (fase IIIb/IV para a EM surto-remissão)			X	X	X	X	X	
OLERO (fase IIIb para a EM surto-remissão)		X	X		X			
EMBARK (fase IIIb para a doença de Alzheimer)			X	X	X	X	X	
PostGRADUATE (fase IIIb para a EM surto-remissão)			X	X	X	X	X	
RECEPTOS (fase IIIb para a EM surto-remissão)			X	X	X	X	X	
CHARM (fase III para o edema cerebral severo)							X	
REMODEL-2 (fase III para a EM surto-remissão)	X							

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

#### **2.2.2.1. Fase de Seleção**

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

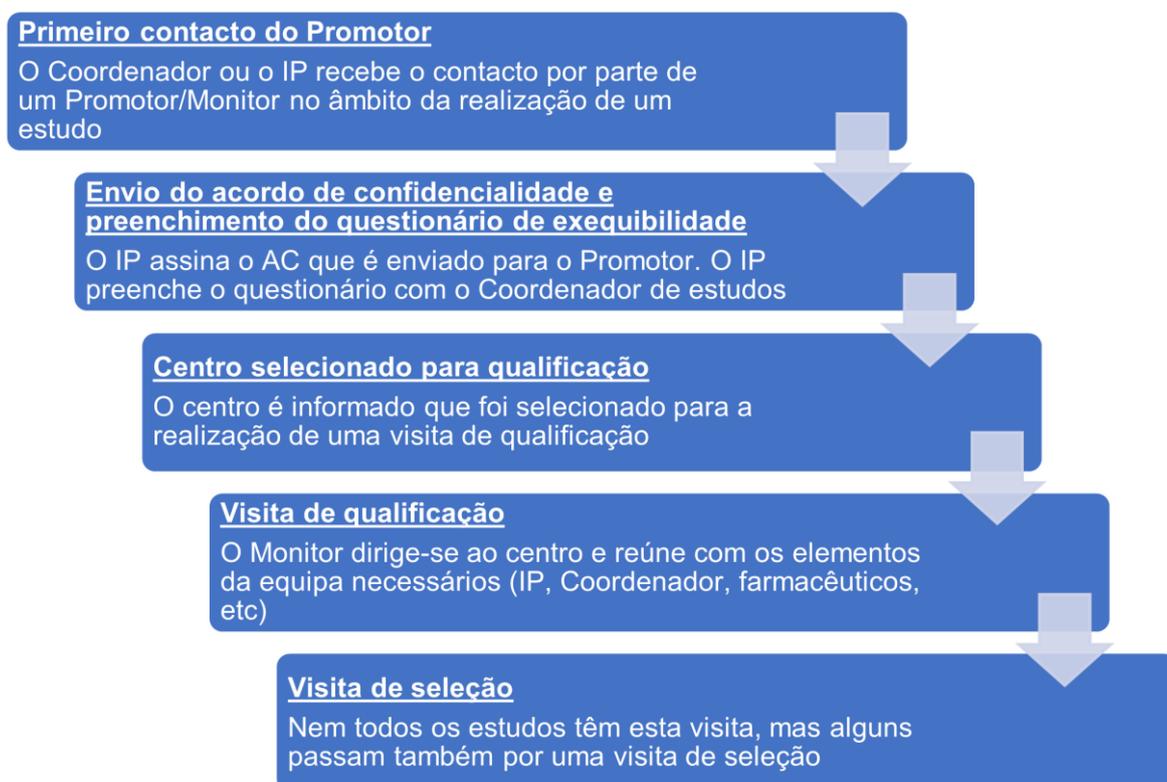
Uma vez selecionado o Investigador Principal pelo Promotor, este recebe por *email* uma proposta de um estudo clínico, onde se encontra um resumo do protocolo para que o Investigador verifique se tem interesse. É também enviado em anexo o Acordo de Confidencialidade (AC) - também chamado *Confidential Disclosure Agreement (CDA)*, ou ainda *Non-Disclosure Agreement (NDA)* e se o Investigador estiver interessado no ensaio clínico deve proceder à sua assinatura e envio de volta para o Promotor. A assinatura deste documento obriga a que o Investigador mantenha confidencial toda a informação que toma conhecimento acerca do estudo clínico.

Seguidamente, é recebido o questionário de exequibilidade também designado por *Feasibility*, com o intuito de avaliar o centro e o protocolo. São colocadas questões como, quais as condições do centro, a experiência do Investigador Principal na área do estudo, equipamentos disponíveis, o número de doentes elegíveis para o estudo e a existência de outros estudos clínicos no centro que possam ser competitivos assim como a viabilidade da implementação do protocolo do estudo no centro. Normalmente, o Coordenador auxilia o Investigador na resposta ao questionário.

De acordo com a informação colocada no *Feasibility*, o Promotor avalia o centro de estudos e após algumas semanas, este poderá receber uma visita de Qualificação. Esta visita serve para comprovar denominados pontos do

questionário de exequibilidade. Após a visita ao centro é necessário aguardar para saber se este foi selecionado.

A figura 5 mostra o trajeto de um estudo desde a sua entrada no CHUC até à seleção ou não-seleção do centro de estudos.



**Figura 5:** Trajeto de um estudo no centro desde o primeiro contacto do Promotor até à seleção do centro (15).

No decorrer do Estágio Curricular foi possível acompanhar 1 ensaio clínico na fase de exequibilidade e qualificação: o REMODEL-2, um ensaio clínico de fase III da iniciativa da indústria para a esclerose múltipla surto-remissão. A visita de qualificação foi realizada presencialmente e contou com a presença de um representante do Promotor, do Investigador Principal e do Coordenador de estudos. A visita focou-se essencialmente na apresentação do estudo, determinação do acesso à população de interesse e avaliação da existência de potenciais estudos competitivos a decorrer no Serviço.

### 2.2.2.2. Fase de Submissão

Posteriormente à seleção do centro ocorre a fase de submissão. Os ensaios clínicos na UE são submetidos através do Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS) desde 31 de janeiro de 2022, data em que o Regulamento (UE) nº 536/2014 entrou em vigor. No entanto, o período de transição estendeu-se até 31 de janeiro de 2023, em que os Promotores podiam optar por submeter os seus ensaios clínicos através da submissão de processos a nível nacional (submissão ao Infarmed, à CEIC e ao CA do centro) ou através do CTIS. A partir de 31 de janeiro de 2023, todos os novos pedidos de ensaios clínicos na UE e EEE foram submetidos ao abrigo do Regulamento dos Ensaios Clínicos através do CTIS.

Após o centro ser informado que foi selecionado, é enviado pelo Monitor um pedido de envio de toda a documentação necessária para que o Promotor possa proceder à submissão do estudo.

A documentação normalmente exigida ao centro pelo Monitor para a submissão é:

- Declaração das condições do centro - documento onde se encontram especificados todos os serviços a participar no ensaio clínico, as atividades de cada um, as condições que o centro tem para a condução do estudo e os equipamentos que vão ser utilizados;
- Declaração dos serviços farmacêuticos: documento onde se encontram nomeadas as suas responsabilidades e descrito o circuito do medicamento desde a sua receção, ao seu armazenamento, dispensa, devolução e destruição;
- Página de assinatura do protocolo pelo Investigador Principal;
- Brochura do Investigador;
- *Curriculum Vitae* (CV) e Certificado de BPC do Investigador Principal e restantes elementos da equipa;
- Valores de referência do laboratório do centro;
- Certificação, acreditação ou outro documento válido do laboratório;

- Certificados de calibração de todo o equipamento a ser utilizado para o estudo;

- Verbas atribuídas aos elementos da equipa.

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

- Autorização do *CTIS*;

- Parecer da CEIC;

- Autorização do Infarmed;

- Sinopse do protocolo em português;

- Brochura do Investigador;

- Formulário do Consentimento Informado;

- Declaração dos serviços farmacêuticos: documento onde se encontram nomeadas as suas responsabilidades e descrito o circuito do medicamento desde a sua receção, ao seu armazenamento, dispensa, devolução e destruição;

- Declaração do Diretor do Serviço: documento onde o diretor do serviço, referente à área do ensaio clínico, confirma estar em concordância com a realização de todos os procedimentos relativos ao ensaio clínico; também estão incluídos os elementos da equipa e as suas funções;

- CV do Investigador Principal;

- Requerimento de pedido de autorização dirigido ao CA;

- Contratos Financeiros Tripartidos;

- Protocolo assinado e datado pelo Investigador Principal;

- Seguro do estudo.

Ocorre, inicialmente, uma negociação do contrato financeiro pelas entidades envolvidas, ou seja, Promotor, CA do hospital e Investigador Principal. Posteriormente, o contrato é assinado por todas as partes envolvidas, sendo que

cada uma fica com um exemplar. Este último passo pode demorar algum tempo a ser concluído. É da responsabilidade do Investigador Principal realizar a distribuição das verbas pelos membros da equipa de investigação da forma que entenda ser a mais justa.

### **2.2.2.3. Visitas dos Participantes**

#### **2.2.2.3.1. Fase de Recrutamento**

O recrutamento de participantes só inicia após o envio de um *email* por parte do Promotor a notificar que o centro se encontra ativo e que pode começar a recrutar. Nalguns ensaios o centro só fica ativo quando a medicação experimental chega ao centro. A ativação do centro acontece após a visita de início ter sido realizada (treino no protocolo do estudo e delegação de funções) e toda a documentação ter sido recolhida. É importante referir que um estudo pode estar na fase de recrutamento e já ter doentes em seguimento, ou seja, que já foram recrutados e randomizados e que se encontram a realizar as restantes visitas previstas pelo protocolo.

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

Após a identificação do doente e verificação do cumprimento de todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão passíveis de serem confirmados na altura, é dado ao participante, pelo Investigador, o Consentimento Informado. Este documento contém toda a informação relativa ao ensaio clínico que é proposto ao doente, bem como os seus direitos e obrigações, benefícios e riscos de participação

no ensaio clínico, recolha dos dados, publicações e reembolsos. O Investigador tem o dever de explicar ao participante em que consiste o estudo, o tratamento, os benefícios esperados e os riscos que são expectáveis. O participante se quiser, pode levar o Consentimento Informado para casa e caso surjam algumas dúvidas o Investigador tem o dever de as esclarecer.

Uma vez que o Investigador confirme que o participante se encontra totalmente esclarecido em relação ao ensaio clínico procede-se à assinatura do Consentimento Informado por ambos, e cada uma das partes deverá ficar com um exemplar. Este momento deve ser registado no processo clínico do doente. Seguidamente, o Coordenador procede à marcação de todos os exames, procedimentos e análises necessárias para o *screening* do doente e informa o mesmo, posteriormente, das datas em que ficaram marcados.

Durante o estágio, foi possível acompanhar o processo de esclarecimento e assinatura de Consentimento Informado em 2 estudos diferentes: Uma do ALECTOR (ensaio de fase IIIb para a demência frontotemporal) e outra do OLERO (ensaio de fase IIIb para a EM surto-remissão) e em ambos, os participantes do ensaio clínico assinaram na presença dos seus *study partner*. O *study partner* é um indivíduo que acompanha o participante em todas as visitas do ensaio e que é definido no início do estudo. Isto que é uma característica particular dos ensaios clínicos de Neurologia, particularmente nos de demências.

O processo de recrutamento é considerado difícil e, por vezes, muito demorado. Isto deve-se aos tempos de aprovação e resposta do centro, que inevitavelmente, reduzem o período de recrutamento devido ao facto do centro ficar ativo para recrutar doentes mais tarde que em muitos outros países. O pouco tempo disponível que os profissionais de saúde têm para dedicar à investigação clínica e até a referenciação dos doentes por parte de outros hospitais ser muito reduzida, prejudicam o processo de recrutamento. Relativamente ao recrutamento de participantes também se encontram alguns fatores que dificultam este processo como, a possibilidade de existirem estudos competitivos no centro e/ou os critérios de elegibilidade serem muito restritos.

Quando se realizam os exames médicos a um potencial participante, de forma a confirmar a elegibilidade, se os resultados não estiverem de acordo com o requerido nos critérios de elegibilidade, o participante é considerado *screen failure*

e não é randomizado. Isto significa que o centro pode ter um recrutamento reduzido sem que esteja diretamente relacionado com o número de *screenings* realizados. No caso do centro realizar muitos *screenings*, mas que sejam *screen failures*, a taxa de recrutamento é reduzida na mesma.

Neste relatório é considerada também a visita de *baseline*, momento em que os participantes começam a fazer a medicação do ensaio, dentro das tarefas dos estudos em recrutamento, uma vez que, em todos os ensaios com que foi possível contactar, apenas na visita de *baseline* eram reconfirmados todos os critérios de elegibilidade. Além disso, até à visita de *baseline*, um participante pode ser considerado um *screen failure* por falhar algum dos critérios de elegibilidade, pelo que se for possível, por protocolo, voltar a confirmar esse critério, é feito um *re-screening*, estendendo-se ainda mais o período de *screening*, e, conseqüentemente, a fase de recrutamento.

A fase de recrutamento tem um elevado grau de exigência para a equipa de investigação e em particular para o Coordenador de estudos clínicos, dada a necessidade de realizar documentos auxiliares para que ocorra uma recolha completa dos dados necessários por protocolo que, posteriormente, serão inseridos no *eCRF*.

De forma a auxiliar a visita de *baseline* assim como as fases de seguimento dos doentes, também foram realizados documentos com todas as informações relevantes recolher pelos enfermeiros do estudo a cada visita para, posteriormente, serem colocadas no processo clínico do doente de modo a que não ocorram desvios ao protocolo.

#### **2.2.2.3.2. Screening**

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

No período de *screening*, normalmente, é necessário que o doente se desloque ao hospital para realizar todos os exames e procedimentos exigidos pelo

protocolo do ensaio clínico, de forma a confirmar todos os critérios de elegibilidade. Os procedimentos exigidos são, por exemplo, a recolha de amostras de sangue e/ou urina para análise central ou local, a realização de eletrocardiograma (ECG), ressonância magnética nuclear, tomografia axial computadorizada (TAC), tomografia por emissão de positrões (*PET*), entre outros. Estes procedimentos são sempre realizados por membros da equipa treinados e delegados no estudo.

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

É possível rever todos os critérios até à data estipulada de randomização. Caso se verifique que não é cumprido algum critério de inclusão e/ou tem algum critério de exclusão, é considerado *screen failure*, impossibilitando a sua participação no ensaio. Seja o participante um *screen failure* ou não, o Investigador tem sempre que registar toda a informação relativa ao processo de *screening* no diário clínico do doente.

No estágio foi possível realizar a marcação dos diversos exames complementares, tendo sempre em atenção o período de tempo estipulado por protocolo para o período de *screening*, de modo a obter os resultados atempadamente e serem avaliados pelo Investigador. Também foi possível acompanhar uma visita de *screening* que resultou em *screen failure*, no ensaio clínico ALECTOR. O participante tinha valores laboratoriais fora do intervalo aceite por protocolo, mas, posteriormente, passou por um processo de *re-screening* tendo acabado por entrar no ensaio clínico em questão.

#### **2.2.2.3.3. Randomização**

A randomização ocorre após os critérios de elegibilidade serem confirmados, ou seja, posteriormente à visita de *screening*. Este processo consiste numa distribuição aleatória, através do sistema *IWRS*, para um dos braços de

tratamento do estudo. A confirmação que o processo foi realizado com sucesso é recebido por *email*, bem como o número do *kit* que foi atribuído ao participante.

Após a randomização, o participante pode iniciar o tratamento de acordo com o braço do estudo que lhe foi atribuído. O tratamento pode iniciar-se no dia da randomização ou numa data estabelecida por protocolo. Em cada ciclo a que se atribui medicação, é necessário o envio de uma prescrição da medicação do estudo devidamente preenchida e assinada pelo Investigador ou sub-investigador para os serviços farmacêuticos, para que seja dispensada e preparada a medicação que, depois, é fornecida aos enfermeiros do estudo para ser administrada ao doente, no caso de esta ser IV ou por injeção subcutânea. Nos ensaios clínicos em que a medicação do estudo é oral, esta é dada pelos farmacêuticos diretamente ao participante para que proceda à toma no domicílio, ou esta também pode ser assistida no centro, de acordo com o que está descrito no protocolo do estudo.

Durante o estágio, foi possível realizar a randomização de 2 participantes no ensaio ALECTOR.

#### **2.2.2.3.4. Fase de Seguimento**

Como mencionado anteriormente, após a randomização o participante inicia o seu tratamento, que se mantém nas visitas subsequentes.

Regularmente, as visitas de seguimento já se encontram com datas estipuladas no *IWRS*. Estas têm que ser sempre agendadas de acordo com as *timelines* definidas no protocolo do estudo, doutro modo ocorrem desvios ao mesmo. Além do tratamento e da avaliação do estado de saúde do participante, estas visitas têm como objetivo a recolha da informação sobre a ocorrência ou não de eventos adversos. Caso existam visitas que não prevejam a administração de tratamento de modo local (no centro), pode ser feito o seguimento do doente através de chamadas telefónicas, de acordo com o protocolo.

A fase de seguimento de um participante pode ser considerada a fase mais extensa de um estudo clínico, ocupando grande parte do tempo do Coordenador de estudos clínicos, sendo necessária uma boa gestão de tempo, principalmente quando a maioria dos ensaios do qual está encarregue se encontra nesta fase. No Serviço de Neurologia, de modo a organizar as diferentes visitas de diversos

ensaios foi realizado um planeamento das visitas. Durante o estágio foi também necessário elaborar documentos fonte para as visitas dos participantes de cada ensaio, como formulários de enfermagem, com os dados necessários recolher pelos enfermeiros do estudo para, posteriormente, serem colocados no eCRF. Uma vez que os procedimentos a serem realizados variam consoante a visita, foram elaborados formulários com todos os procedimentos a realizar em cada visita e adicionados aos dossiês dos participantes, facilitando o acesso à informação. Este método de organização é uma excelente ferramenta para o Coordenador, visto que facilita a marcação dos procedimentos necessários por protocolo, reduzindo o número de deslocações do doente ao centro. Era fornecido aos enfermeiros delegados para o estudo, um calendário com a marcação das datas dos próximos tratamentos e os respetivos procedimentos a serem realizados.

#### **2.2.2.3.4.1. Tarefas Gerais de Coordenação**

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

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

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

Coordenador e os enfermeiros do estudo verificam se o *kit* se encontra completo, tendo em conta as amostras que vão ser recolhidas, e realizam o preenchimento das respetivas requisições de envio e marcação dos tubos com o número do participante. Este processo ocorre sempre que é exigido por protocolo o envio de amostras para o laboratório central. Durante o estágio, esta atividade foi realizada maioritariamente no ensaio clínico OPTIMUM-LT por estar delegada neste estudo.

No início do estudo são designados pelo Promotor, por vezes em discussão com o Investigador Principal, os *vendors*, parceiros do Promotor que irão ter papéis específicos no ensaio clínico, como por exemplo: laboratório central, empresa de transporte dos participantes, laboratório central para a leitura de TACs, ressonâncias, etc. A articulação entre os *vendors* e o centro de investigação clínica passa também pelo Coordenador de estudos. Por exemplo, no caso do agendamento do transporte para o participante e a verificação do pedido das análises centrais ou locais.

O prazo de recolha e o acondicionamento das amostras vai depender da forma como estas têm de ser enviadas, à temperatura ambiente ou congeladas. No primeiro caso, os tubos das amostras são envolvidos com um saco de gel para impedir que se danifiquem no transporte e, têm de ser recolhidas, pela empresa de transportes designada, dentro de 12h a 24h no máximo. Se forem congeladas, o Coordenador tem de, atempadamente, agendar o pedido de gelo seco para serem devidamente acondicionadas antes do envio para o laboratório central. Os *kits* são colocados nas caixas designadas para o envio, juntamente com as respetivas guias de transporte com o remetente e o destinatário.

Foi possível realizar, durante o estágio, o agendamento do transporte para participantes dos ensaios clínicos OLERO, ALECTOR e EXPAND, todos eles da iniciativa da indústria e de fase IIIb. O agendamento para a recolha de amostras com destino ao laboratório central também foi realizado para os ensaios referidos anteriormente e para o OPTIMUM-LT, LIBERTO, EMBARK e PostGRADUATE, tanto para amostras à temperatura ambiente como congeladas.

No dia da visita, antes da consulta com o médico, o doente é acompanhado pelo enfermeiro do estudo, possibilitando a resposta aos questionários de qualidade de vida, se exigido pelo protocolo. De seguida são medidos e registados os seus sinais vitais. As amostras de sangue e urina colhidas pelo enfermeiro do estudo são

enviadas para o laboratório local. Caso o protocolo exija o envio de amostras biológicas para o laboratório central, estas são igualmente colhidas e colocadas nos tubos de amostra do *kit* correspondente que, foram previamente preenchidos com o número identificativo do participante. É da responsabilidade dos técnicos do laboratório de patologia clínica não só realizar o processamento das amostras de acordo com o manual do laboratório do estudo, mas também fazer o seu correto acondicionamento e envio para o laboratório central.

Durante o estágio foi possível acompanhar 129 visitas de participantes. Na consulta com o médico, é avaliada a condição tanto física como clínica do participante. O doente é questionado acerca do acontecimento de algum evento adverso que, caso tenha ocorrido, é descrito de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. A avaliação dos resultados de exames de imagem que tenham sido feitos, como por exemplo, *PET*, *TAC* ou ressonância magnética nuclear, é realizada pelo Investigador.

Quando os resultados das análises clínicas se encontram disponíveis no sistema eletrónico do hospital, são avaliados pelo Investigador e, caso se encontrem em conformidade com os parâmetros estipulados no protocolo, o participante pode realizar o tratamento. No entanto, caso se verifique que existem valores com alterações significativas e, que, segundo o protocolo, não permitam prosseguir para o tratamento, a visita é reagendada e não é realizado mais nenhum procedimento do estudo. Em ambas as situações, a informação tem de ficar documentada no diário clínico do doente pelo Investigador ou pelo sub-investigador que avaliou o participante.

Após o Investigador informar o Coordenador de estudos clínicos que o doente pode prosseguir para o tratamento, é realizada a atribuição da medicação do estudo através do sistema *IWRS*, onde se obtém automaticamente os números dos *kits* dos medicamentos que são utilizados para o preenchimento da prescrição da medicação do estudo. Durante o estágio, foi possível verificar a necessidade de colocar alguns dados de confirmação, como o número do participante, data de nascimento e o número da visita, de forma a realizar a atribuição da medicação com sucesso. A prescrição depois de assinada pelo Investigador, e preenchida corretamente, é enviada para os serviços farmacêuticos onde é arquivada no *Pharmacy Site File*. Uma cópia da mesma permanece no dossiê do participante de forma a garantir que a medicação foi atribuída corretamente. Os enfermeiros do

estudo, assim que é dispensada a medicação, fazem a sua administração ao doente de acordo com o estipulado no protocolo. Durante o estágio as administrações foram, maioritariamente, intravenosas, intramusculares e subcutâneas.

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

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

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

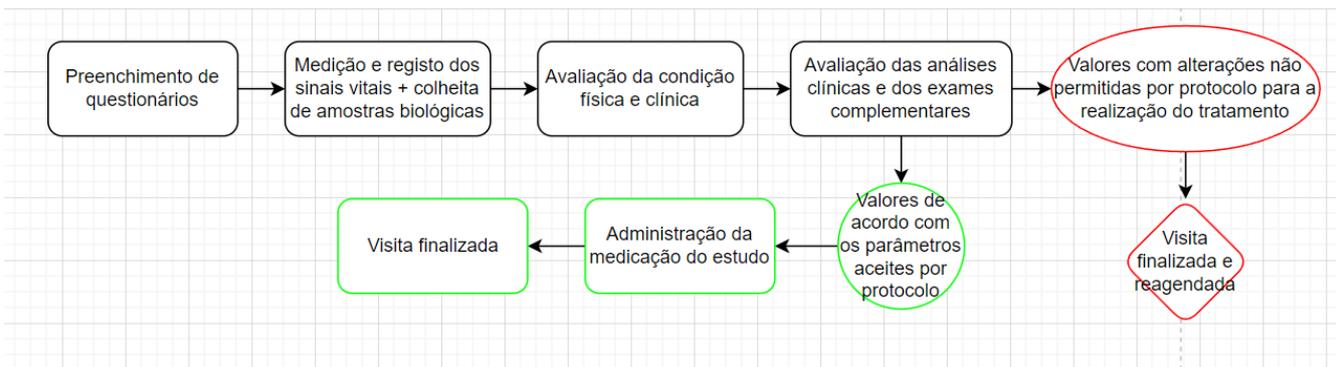
O Coordenador, após ter reunido todos os documentos fonte da visita, tem a responsabilidade de inserir esses dados no *eCRF*, normalmente, no prazo máximo de 5 dias. Se na inserção dos dados se verificarem incongruências, estas são esclarecidas junto do responsável pelas mesmas, e se necessário são

realizadas adendas. Durante o estágio, foi possível assumir a responsabilidade da inserção dos dados no eCRF de vários ensaios clínicos, nomeadamente, OPTIMUM-LT, EXPAND, ALECTOR, LIBERTO, EMBARK, PostGRADUATE E RECEPTOS.

Antes da visita	Durante a visita	Após a visita
<ul style="list-style-type: none"><li>•Preparação dos documentos fonte</li><li>•Seleção do <i>kit</i> e preenchimento das requisições de envio</li><li>•Marcação do transporte do participante</li><li>•Marcação com a transportadora das amostras biológicas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Acompanhamento do participante no centro</li><li>•Atribuição da medicação do estudo através do sistema <i>IWRS</i></li><li>•Recolha dos documentos das despesas do participante</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Reporte de <i>AEs</i>, se aplicável</li><li>•Inserção de dados no eCRF</li><li>•Arquivo de todos os documentos fonte no dossiê do participante</li><li>•Reembolso das despesas ao participante</li></ul>

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

De forma a sumariar a informação descrita acima relativamente ao circuito realizado pelos participantes no CHUC, este encontra-se sistematizado na figura 7.



**Figura 7:** Representação do circuito dos participantes no Hospital de Dia de Neurologia do CHUC, no dia da visita, em que se deslocam ao centro de estudos clínicos.

O reembolso das despesas aos doentes ocorre de acordo com o que foi definido no início do estudo pelo Promotor. As despesas habitualmente asseguradas pelos Promotores incluem as associadas ao transporte (combustível, portagens, táxi, transporte público, etc.), alimentação e alojamento, quando este se justifique, dentro de um limite definido no Contrato Financeiro com o centro de estudos. Assim, o Coordenador é responsável pelo levantamento destas despesas junto do participante, mediante recolha dos recibos das mesmas. De seguida, os recibos apresentados devem ser anonimizados, categorizados e associados a uma visita ou avaliação complementar, sendo depois enviadas ao Monitor para aprovação. Depois de conferir e aprovar as despesas do participante, o Monitor, ou outro representante do Promotor responsável por este aspeto, solicita a emissão de uma fatura nesse valor aos Serviços Financeiros do CHUC. Uma vez emitida, a fatura deve ser remetida ao Promotor para pagamento. Quando o pagamento é efetuado e o valor se encontrar disponível no centro, é necessário que o Coordenador prepare o documento necessário para aprovação do reembolso por parte do CA do Centro Hospitalar. As diferentes atividades associadas ao procedimento de reembolso dos participantes puderam ser acompanhadas nos ensaios clínicos de fase IIIb, EMBARK e ALECTOR. Em ambos os casos, foi feita a anonimização e compilação das despesas apresentadas pelos participantes e a submissão do pedido de aprovação de despesas ao Promotor.

### **2.2.2.3.5. Visita de fim de tratamento**

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

- O término do período de tratamento, definido pelo protocolo;
- O próprio participante decidir que não quer continuar a realizar o tratamento;
- O participante retirar o consentimento informado;
- O investigador decidir parar o tratamento e manter o participante no estudo por questões de eficácia e/ou segurança;
- Por progressão de doença;
- Gravidez;
- Devido ao não cumprimento do protocolo;
- Devido a um evento adverso relacionado com a medicação do estudo.

Se o participante terminar o tratamento de acordo com o protocolo, esta visita já se encontra definida. No entanto, se o participante terminar o tratamento devido ao facto de apresentar algum critério para que seja descontinuado, esta visita tem de ser marcada de modo que este se dirija ao centro para a sua realização.

Na visita de fim de tratamento, o Investigador regista no diário clínico do doente toda a informação exigida por protocolo e avalia a necessidade de posteriores tratamentos para o participante. Quando a informação é disponibilizada ao Coordenador, este insere os novos dados tanto no *eCRF* como no sistema *IWRS* e, de seguida, recebe o *email* de confirmação, que é arquivado no dossiê do doente. O Monitor do estudo é posteriormente informado acerca de todos os passos previamente mencionados.

Durante o estágio, alguns participantes descontinuaram o tratamento com a medicação do estudo devido a eventos adversos relacionados com a mesma, tendo sido possível acompanhar 2 visitas de fim de tratamento do ensaio clínico EMBARK.

#### **2.2.2.3.6. Visita de fim de estudo**

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

#### **2.2.2.3.7. Visitas de *Follow-up***

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

Estas visitas podem ser realizadas, pelo Investigador Principal ou pelos sub-investigadores, através de chamadas telefónicas ou presencialmente de acordo com o descrito no protocolo. Seguidamente o Coordenador tem a responsabilidade de inserir os dados no *eCRF*, nas visitas de *follow-up* correspondentes.

Em resumo, o papel do Coordenador de estudos clínicos é muito importante no decorrer dos ensaios clínicos, desde a qualificação ao seu encerramento. Durante o estágio foi possível acompanhar todas as fases acima descritas à exceção da visita de fim de estudo. No entanto, foi possível compreender todos os circuitos existentes para a correta condução das várias etapas dos ensaios no CHUC. É exigido diariamente, a um Coordenador, atenção a todos os pormenores, para que ocorra tudo em conformidade com os protocolos e as BPC, garantindo assim, a integridade dos resultados dos estudos clínicos.

### **2.2.3. Visitas Promotor ao Centro de Ensaio Clínicos**

Para além do acompanhamento das visitas dos participantes, um Coordenador de estudos é também um elemento fundamental no acompanhamento das visitas de monitorização por parte do Promotor ao centro de investigação clínica.

Ao longo de um ensaio clínico ocorrem várias visitas de monitorização. Estas visitas baseiam-se na deslocação de um Monitor, representante do Promotor, ao centro de ensaios de forma a verificar a veracidade da informação facultada e assegurar que os procedimentos ocorrem de acordo não só com o protocolo do estudo, mas também com as BPC e a regulamentação aplicável (4). O Monitor, de acordo com a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, é um profissional, que sendo dotado de competências científicas ou clínicas, acompanha o estudo clínico e relata a sua evolução ao Promotor (4).

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

O Coordenador de estudos clínicos acompanha sempre o Monitor disponibilizando o apoio necessário e todos os documentos do estudo clínico para sua verificação. As monitorizações podem ser de um ou mais dias, mediante a disponibilidade dos dois elementos.

Existem 4 tipos de visitas de monitorização que se passam a descrever:

- . Visita de qualificação;
- . Visita de início;
- . Visitas de monitorização;
- . Visita de encerramento.

### **2.2.3.1. Visita de Qualificação**

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

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

Algum tempo após a visita, a equipa de investigação recebe um *email* do Promotor a informar se o centro foi ou não selecionado para a realização do estudo. Ao longo do estágio verifiquei que o CHUC tinha um bom desempenho pois, após as visitas de qualificação era selecionado, o que evidencia tanto as suas boas condições como a sua capacidade para a realização dos estudos clínicos que lhe são propostos.

Durante o estágio foi possível acompanhar uma visita de qualificação do ensaio clínico REMODEL-2, de fase III para a EM surto-remissão.

### **2.2.3.2. Reunião de Investigadores**

Quando todos os centros a nível mundial estão escolhidos pelo Promotor ocorre, antes do início do estudo, uma reunião de Investigadores. Este evento ocorre, por norma, presencialmente, o que exige ao Coordenador uma elevada organização para que os outros estudos que estão a decorrer não sejam prejudicados devido à sua ausência.

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

Durante o estágio não foi possível participar em nenhuma reunião de Investigadores, mas, essencialmente, estas servem para que as equipas de investigação, nomeadamente os Investigadores, tenham a oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas acerca do estudo, aprender estratégias de recrutamento de doentes com outros Investigadores e estabelecer relações profissionais.

### **2.2.3.3. Visita de Início**

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

O material referente ao estudo como, os *kits* de amostras biológicas, os dossiês do estudo, incluindo o *Pharmacy Site File*, as caixas e requisições para o envio das amostras biológicas para o laboratório central e o manual de laboratório são recebidos pelo Coordenador de estudos clínicos nos dias que antecedem a

SIV. O material do estudo vem acompanhado de um formulário que comprova a receção deste que, posteriormente, deve ser arquivado.

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

O Monitor, na SIV, é responsável pelo treino da equipa proposta pelo Investigador Principal, relativamente ao protocolo do estudo. A reunião baseia-se numa apresentação que inicialmente realiza uma contextualização do estudo abordando os seus *endpoints* e a informação geral das características da medicação do estudo. Nesta reunião são lembrados os critérios de elegibilidade e o número de participantes que é expectável que o centro inclua no período de recrutamento estipulado. São abordados tópicos do processo de obtenção do Consentimento Informado, do reporte de Eventos Adversos (*Adverse Events -AEs*), BPC e o plano de visitas de monitorização. O treino sobre a utilização de plataformas como, por exemplo, o sistema de randomização (*IWRS*) e de inserção de dados (*eCRF*), deve também ser dado ao Investigador Principal para além do Coordenador, porém a este último, o treino é dado de uma forma mais exaustiva. Ao longo da reunião existe a possibilidade de esclarecimento de dúvidas.

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

No final da apresentação procede-se à assinatura do *Training Log* (formulário que contém o registo de todos os treinos realizados ao longo do estudo pelos elementos da equipa de investigação) e do *Delegation Log* (formulário que contém o registo das funções e responsabilidades de todos os elementos da equipa de investigação delegadas pelo Investigador Principal). O Investigador Principal, para além de assinar os documentos anteriormente mencionados, assina também, juntamente com os restantes investigadores, o *Financial Disclosure Form*

(formulário que serve como comprovativo da possível existência de conflitos de interesse por parte dos elementos médicos da equipa). Toda a documentação relacionada com o estudo é posteriormente arquivada no dossiê do Investigador, também denominado de *ISF*, processo que é auxiliado pelo Coordenador. A referida documentação reunida no dossiê do Investigador serve para demonstrar que as atividades realizadas no centro se encontram de acordo com os requisitos *da ICH GCP* e com a regulamentação em vigor.

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

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

No decorrer deste período de estágio, foi possível participar na *SIV* do ensaio clínico OLERO, um ensaio clínico de fase IIIb da iniciativa da indústria para a esclerose múltipla surto-remissão. Foi realizada presencialmente com a presença do Investigador Principal e da Equipa de Coordenação e consistiu na análise e revisão do protocolo, esclarecimento de dúvidas e assegurar que o centro estava pronto para iniciar o recrutamento. No seguimento desta visita foi ainda necessário assegurar a documentação do treino e delegação dos elementos que não estiveram presentes, através da recolha de assinaturas no *Training Log* e no *Delegation Log*.

#### **2.2.3.4. Visitas de Monitorização**

Como mencionado anteriormente, após a *SIV*, o Monitor desloca-se ao centro periodicamente no decorrer do estudo. Estas deslocações são designadas

por visitas de monitorização ou *Monitoring Visits (MOV)* e ocorrem até à visita de fecho do estudo.

As monitorizações aos serviços farmacêuticos são realizadas de modo que o Monitor verifique toda a informação que está arquivada no *Pharmacy Site File* e realize a *compliance* da medicação do estudo. Contrariamente às *SIV*, as visitas de monitorização não necessitam da presença de toda a equipa, sendo agendada de acordo com a disponibilidade do Coordenador e do Investigador Principal. O agendamento da visita aos serviços farmacêuticos é da responsabilidade dos farmacêuticos do estudo e do Monitor.

As *MOV* podem ocorrer tanto presencialmente como remotamente, contudo, têm objetivos diferentes. Quando são visitas presenciais o Monitor vai ao centro com o intuito de verificar todos os documentos fonte e comparar com o que se encontra inserido no *eCRF*. As visitas remotas tanto podem ser por chamada telefónica como por videochamada, e ocorrem dependendo da disponibilidade do centro e quando o plano de monitorização assim o prevê (de acordo com o plano de *Risk Based Monitoring Assessment*). Ocorrem também quando é necessário obter alguma informação como, por exemplo, a ocorrência de um evento adverso.

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

Para o Coordenador de estudos clínicos, as *MOV* implicam, não só trabalho no dia da visita, mas também nos dias que antecedem e que sucedem a visita. O Coordenador tem de estar disponível ao longo da visita para prestar apoio ao Monitor sempre que for necessário.

Nos dias anteriores à visita, os Monitores enviam um *email* ao Coordenador para informar sobre as atividades que vão realizar no centro e, conseqüentemente,

o Coordenador prepara a visita de monitorização. O Coordenador verifica se o *eCRF* está completo e se as *queries* se encontram respondidas, organiza toda a documentação necessária como, o dossiê do Investigador e o do participante, de modo que se encontrem atualizados e completos para a monitorização. No CHUC o sistema eletrónico utilizado para reportar todos os dados dos doentes, realizar marcações de exames e consultas designa-se por SClínico. Caso estivesse em falta algum processo clínico, relatório de análises clínicas e/ou algum relatório de um exame realizado no hospital de um participante do estudo, era necessário consultar o Investigador Principal ou os sub-investigadores, pois eram eles que tinham acesso ao SClínico, para posteriormente, imprimirem, datarem e assinarem de forma a arquivar no dossiê do participante a informação que se encontrava em falta. Se se verificasse a existência de algum pendente de visitas anteriores como, por exemplo, aditamentos aos diários clínicos pelo Investigador, o Coordenador esforçava-se para resolver até à *MOV*.

No dia da visita, o Coordenador acompanha o Monitor até ao gabinete onde este irá realizar a visita e no qual se encontram previamente disponibilizados os dossiês do Investigador e dos Participantes. Primeiramente, o Monitor verifica todos os documentos fonte e, posteriormente, caso tenha ocorrido alguma dúvida ou seja necessária alguma alteração no *eCRF* ou resposta a *queries*, o Coordenador auxilia o Monitor. O Investigador Principal, caso se justifique, participa igualmente na *MOV*.

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

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

Também a este nível, durante o estágio foi possível acompanhar 26 visitas de monitorização e, inclusivamente ser autónoma na realização de todas as etapas que esta exige.

Ao longo dos 6 meses de estágio surgiu a possibilidade de participar em 4 visitas de monitorização remotas no âmbito do ensaio clínico OPTIMUM-LT e em 22 visitas de monitorização presenciais, no âmbito dos ensaios clínicos EXPAND, OPTIMUM-LT, EMBARK, CHARM, ALECTOR, LIBERTO, OLERO, PostGRADUATE e RECEPTOS.

Nas visitas remotas realizou-se uma revisão dos documentos arquivados no dossiê do Investigador e fez-se um ponto de situação nos dados que se encontravam em falta nos diversos formulários do eCRF do estudo. Já nas visitas presenciais, os Monitores reviram de forma autónoma os dossiês do estudo, tanto os dossiês do Investigador como os dos participantes, tendo sido requerida a presença do Coordenador no fim da visita por forma a discutir as ações pendentes.

#### **2.2.3.5. Análises Interinas / Corte da Base de Dados**

Para além das monitorizações em que o Monitor se desloca ao centro de forma a confirmar todos os dados e assim a qualidade do ensaio clínico, existe também outro tipo de monitorização que é designado por análise interina. Até o ensaio clínico terminar podem ocorrer análises interinas que têm como objetivo o de comparar os braços de tratamento relativamente à sua eficácia ou segurança. Após esta análise pode ser necessário parar o ensaio mais cedo, caso a demonstração da eficácia do tratamento se tenha tornado improvável ou se estiverem a ocorrer eventos adversos graves inaceitáveis (19).

Dado que a frequência e métodos de análise utilizados para estas comparações afeta a interpretação do ensaio podendo ter consequências graves, todas as análises interinas são cuidadosamente planeadas e descritas no protocolo do estudo, antes do início deste ou até antes de ocorrer a primeira análise interina. A quantidade de análises interinas irá depender do número de participantes e do medicamento do estudo (19).

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

Quando ocorre o corte da base de dados, também designado por *Database Lock*, não é permitido realizar qualquer tipo de alteração aos dados inseridos no

eCRF do ensaio clínico, sendo que toda a informação relativa aos participantes até à data tem de estar completa e sem discrepâncias. Quando se aproxima a data de um corte da base de dados, normalmente ocorre uma visita de monitorização com objetivo de rever todos os dados, o que torna a visita mais exigente, visto que todos os pendentes relativos aos processos clínicos e ao eCRF tem de ser resolvidos, incluindo todas as *queries*, até essa mesma data.

Durante o estágio foi possível resolver todos os pendentes e atualizar o eCRF atempadamente em virtude de várias análises interinas no âmbito dos ensaios OPTIMUM-LT, EXPAND, ALECTOR, EMBARK, PostGRADUATE e RECEPTOS.

#### **2.2.3.6. Visita de Encerramento**

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

A COV é marcada de acordo com a disponibilidade do Coordenador de estudos clínicos e do Investigador Principal, sendo que estes, juntamente com o Monitor, são os únicos elementos da equipa que se devem apresentar nesta visita.

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

Caso tenha sido fornecido pelo Promotor qualquer equipamento ao centro para o estudo este deve ser devolvido. Relativamente à medicação do estudo, dependendo do que tenha sido acordado inicialmente entre o centro e o Promotor, esta pode ser devolvida ou destruída pelo centro.

Finalizada a COV, o Promotor informa o centro que se encontra encerrado e o Investigador Principal procede à assinatura de um documento, enviado pelo Promotor, declarando assim, de forma oficial, o fecho do centro.

Durante o período de estágio não foi possível acompanhar nenhuma visita de encerramento, no entanto considera-se adquirido o conhecimento necessário para tal, por terem sido desempenhadas tarefas semelhantes na fase de implementação e condução de estudos clínicos (por exemplo, preenchimento de eCRFs, recolha de assinaturas nos documentos do estudo e gestão do stock de kits).

#### **2.2.3.6.1. Arquivo**

De acordo com o Regulamento (UE) N° 536/2014 de 16 de abril de 2014, artigo 58, tanto o Promotor como o Investigador Principal devem arquivar todos os documentos referentes ao ensaio clínico durante, pelo menos, 25 anos após este ser dado como terminado (17). Durante este período de tempo, se ocorrer uma inspeção ao centro, é obrigatório que todos os documentos solicitados sejam disponibilizados.

Relativamente aos processos clínicos dos participantes do ensaio, estes devem ser arquivados de acordo com o período de tempo descrito na lei, e no prazo máximo previsto pelo centro de ensaio (17).

O Coordenador de estudos clínicos deve informar o Monitor acerca do local onde os documentos do estudo estão arquivados, e notificar caso ocorra alguma alteração (17).

No estágio, o CHUC contratou uma empresa particular para arquivar todos os documentos de estudos clínicos já terminados.

#### **2.2.3.7. Auditoria**

As auditorias ocorrem com o intuito de avaliar se o ensaio clínico está a ser realizado em conformidade com o protocolo do estudo, as BPC e a regulamentação

aplicável. Os auditores são profissionais qualificados que são independentes do ensaio clínico que vão auditar (4).

O Coordenador, juntamente com o auxílio do Monitor, verifica e organiza todos os dossiês do estudo de modo que estes se encontrem o mais atualizados e organizados possível para a auditoria. Os documentos do estudo são todos analisados detalhadamente e caso se verifique alguma não conformidade com o protocolo, o centro pode ter de enfrentar consequências graves. Quando a auditoria termina é emitido um relatório com todos os desvios e não conformidades que tenham sido identificadas. De acordo com o relatório, pode ser necessário implementar medidas corretivas ou preventivas.

Durante o estágio foi possível preparar uma auditoria realizada ao EMBARK, ensaio clínico de Alzheimer. Devido à importância e exigência do evento, não foi possível acompanhar a visita, porém, permitiu a aquisição do conhecimento de todo o processo que é exigido na preparação da auditoria.

#### **2.2.4. Inserção de Dados no eCRF**

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

Uma vez inseridos os dados, surgem por vezes questões, designadas de *queries*, devido a discrepâncias ou incongruências nos dados inseridos que necessitam de ser esclarecidas no prazo máximo de 5 dias, dependendo do protocolo e do tipo de *query*. Se se tratar de uma *query* automática do sistema, normalmente devido a um dado inserido de forma incorreta, esta deve ser resolvida imediatamente. Caso seja uma *query* gerada pelo Monitor, pelo *Data Manager* ou

pelo Monitor Médico, pode ser necessário o auxílio do Investigador Principal para responder. Estas questões devem ser respondidas o mais rapidamente possível, e por isso, o Coordenador deve aceder ao *eCRF* com alguma regularidade, o que devido à sua carga de trabalho se torna uma tarefa complicada. O momento em que ocorre o aparecimento de uma maior quantidade de *queries* é normalmente após uma visita de monitorização, criadas pelo Monitor devido a inconformidades encontradas durante a visita. Por vezes, de forma a evitar o acumular de *queries*, o Monitor auxilia na resposta a estas na própria visita e/ou nas seguintes, pois só deixam de ser visíveis após a informação estar completamente validada.

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

A inserção de dados no *eCRF* ocupou grande parte do estágio devido à quantidade de visitas dos participantes nos ensaios clínicos em Neurologia. No total, foi possível o preenchimento de *eCRFs* de 10 ensaios clínicos em diferentes plataformas, considerando-se o EXPAND (ensaio clínico de fase IIIb da iniciativa da indústria, para a EM secundária progressiva) como o mais desafiante, por se tratar de uma plataforma de inserção de dados menos intuitiva que as restantes.

Adicionalmente, auxiliou-se na resolução de *queries* e inconformidades de 9 ensaios clínicos, tendo sido necessária a correção e/ou clarificação dos dados introduzidos no *eCRF* e também, por vezes, a solicitação de aditamentos e clarificações à informação registada nos documentos fonte pela equipa de investigação. O preenchimento autónomo de *eCRFs* e resolução de inconformidades com credenciais próprias foi realizado num ensaio clínico da iniciativa da indústria (OPTIMUM-LT).

#### **2.2.4.1. Reporte de Eventos Adversos/Eventos Adversos Graves /Eventos Adversos de Especial Interesse**

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

Na existência de um evento adverso, este deve ser descrito de acordo com o protocolo do estudo, que exige os seguintes dados: a data de início do evento adverso, a sua classificação de acordo com o *CTCAE*, a relação com o medicamento do estudo, a identificação de algum tratamento ou medicamento extra (indicar o nome da medicação, a dosagem e a frequência da toma e assim que possível a data de fim do evento).

Durante o período de estágio foi possível acompanhar e efetuar o reporte de eventos adversos nos ensaios clínicos PostGRADUATE, OPTIMUM-LT, EXPAND, ALECTOR, LIBERTO, EMBARK e RECEPTOS.

Os eventos adversos graves são outro tipo de eventos adversos que se pode encontrar nos estudos clínicos. Para ser considerado um evento adverso grave tem de cumprir um dos seguintes critérios: provocar a morte do participante, revelar ser uma ameaça à vida do participante, ocorrer uma hospitalização ou prolongamento da hospitalização, resultar em incapacidade ou provocar uma anomalia congénita (18). Estes tipos de eventos adversos devem ser comunicados ao Promotor nas primeiras 24h após o seu conhecimento. Este evento pode ser reportado através do *eCRF* ou por um formulário em papel, devidamente preenchido pelo Coordenador ou pelo Investigador, e enviado ao Promotor, para um *email* específico que se encontra mencionado no próprio formulário.

O estágio possibilitou o reporte de um evento adverso grave, no ensaio clínico de demência frontotemporal, ALECTOR, por via eletrónica, no *eCRF*, e resposta às respetivas *queries*.

É fundamental que os eventos adversos graves sejam reportados no prazo no máximo de 24h após o seu conhecimento, tal como definido no protocolo do estudo, e deve ser descrito pelo Investigador Principal todos os detalhes relativos ao evento, não só para a segurança do doente em questão, mas também dos restantes participantes do estudo, caso se verifique que está relacionado com a

medicação em estudo. Quando ocorre uma hospitalização é necessário mencionar toda a medicação que foi administrada ao doente durante o internamento, exames de imagem, análises clínicas e qualquer outro procedimento realizado no âmbito do evento adverso.

## **II. Unidades de Ensaios Clínicos de Fase I - Requisitos para o Desenvolvimento de Condições para a Implementação de Ensaios de Fase I em Portugal**

Ao longo deste capítulo serão abordados sumariamente os principais objetivos dos ensaios clínicos de fase I, sendo depois feita uma revisão teórica sobre os aspetos necessários para a implementação deste tipo de ensaios. Por fim, é dada uma visão geral sobre a realidade portuguesa relativamente a estas fases dos ensaios clínicos e sobre a importância da sua implementação em Portugal.

### **1.1. Objetivos dos Ensaios Clínicos de Fase I**

Os ensaios clínicos de fase I são o primeiro contacto de novos fármacos com o ser humano, sendo por isso o ponto de partida da investigação clínica de novos fármacos. Tendo isto em conta, percebe-se que nesta fase não existem ainda dados sobre os efeitos que estas novas moléculas têm no ser humano, por isso estes ensaios vão servir para a obtenção de dados de segurança e para começar a estudar a farmacodinâmica e farmacocinética das mesmas (20).

Os ensaios de fase I podem ser realizados em diferentes tipos de populações, relativamente à presença ou não da doença para a qual está a ser estudado o fármaco.

A maior parte dos ensaios de fase I são realizados em indivíduos saudáveis, que, devem ter um índice de massa corporal normal, idade até aos 65 anos, baixo risco de sofrer de doenças físicas e mentais e ser capazes de entender e dar o seu consentimento informado (20).

Além destes, existem os ensaios clínicos de fase I em indivíduos doentes, em que o principal exemplo deste tipo de ensaios são os ensaios clínicos em doentes oncológicos. Por vezes, os ensaios de fase I são realizados em indivíduos com uma doença diferente da indicação para a qual o fármaco está aprovado, como por exemplo, um tratamento oncológico que é administrado numa população com um tumor sólido diferente do tumor para o qual o fármaco já está aprovado (21). Os ensaios de fase I numa população com a doença em estudo apenas incluem doentes sem alternativas terapêuticas (22).

Independente da população dos ensaios de fase I, esta fase da investigação clínica procura principalmente começar a conhecer o perfil de segurança dos fármacos, o que requer uma monitorização constante dos participantes e, conseqüentemente, uma equipa e instalações adequadas e capazes de dar resposta às exigências dos diferentes protocolos dos ensaios (20,23).

## **1.2. Requisitos à Implementação de Ensaios de Fase I**

De acordo com o já referido acima, os ensaios de fases I são essenciais no desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que fornecem dados sobre as moléculas que chegam aos ensaios de larga escala e, posteriormente, ao mercado e a toda a população. No entanto, estes são também os ensaios que levantam mais questões relativamente à sua segurança, uma vez que os dados disponíveis sobre a ação das moléculas no ser humano são inexistentes. Tendo isto em conta, é importante que os centros de ensaios selecionados para estes ensaios cumpram com todos os requisitos necessários, de forma a garantir a segurança dos seus participantes e a viabilidade dos dados.

O número de unidades de ensaios clínicos especializados em realizar ensaios de fase I é muito reduzido. Por exemplo, em 2023, no Reino Unido, apenas 13 das 52 unidades de ensaios clínicos estavam registadas como unidades especializadas em conduzir ensaios de fase I. Outro exemplo são os números a nível europeu, em que apenas 1 em cada 3 unidades registadas na *European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN)* conduzem ensaios clínicos de fase I, em comparação com os 85% que conduzem ensaios de fase III (24).

Uma das soluções para o aumento de unidades de ensaios clínicos de fase I, poderá ser a criação de parcerias entre estas unidades e centros académicos.

Este tipo de parcerias permitiria, não só a obtenção de mais recursos, como também uma aproximação das unidades de ensaios à investigação básica que é desenvolvida nos centros académicos. Consequentemente, isto levaria a uma melhor condução dos ensaios, para além de contribuir também para o desenvolvimento de ensaios próprios, dando seguimento a potenciais moléculas descobertas nesses centros académicos. A implementação deste tipo de unidades de ensaios requer uma estrutura organizacional que inclua infraestruturas adequadas e dedicadas, assim como pessoal e serviços, equipas de investigação associadas à unidade e a implementação de *Standard Operating Procedures* (SOPs) (23).

Antes de detalhar os aspetos que é necessário implementar para desenvolver uma unidade de ensaios de fase I, é importante perceber como se deve adquirir este conhecimento. Além de uma pesquisa semelhante à realizada para este relatório, é importante ir ao terreno e conhecer a realidade de unidades deste tipo. Este contacto com a realidade permite perceber os processos chave para a gestão dos ensaios de fase I, e também aquilo em que diferem dos ensaios de fases II, III e IV. Além disso, permite adquirir conhecimento que deverá ser aplicado na elaboração de SOPs e de instruções de trabalho, que serão aplicadas depois no treino de todos os elementos da unidade e no desenvolvimento das atividades diárias (24), sendo isto transversal a todas as fases dos ensaios/centros de investigação clínica.

Passando agora ao detalhe dos aspetos necessários para a implementação de unidades de ensaios de fase I, serão tidas como base as necessidades existentes para a implementação deste tipo de unidades para ensaios em oncologia, em parceria com centros académicos. No entanto, trata-se de aspetos gerais, que se aplicam a outros tipos de ensaios.

- é fulcral ter uma organização que funcione de forma estruturada, de modo a criar equipas e processos especializados, para assim dar uma melhor resposta aos diferentes Promotores na condução dos ensaios e, mais importante ainda, nos cuidados aos participantes. Além disto, o acesso ao conhecimento gerado nos centros académicos é fundamental para possibilitar o aumento de parcerias de investigação, e assim fazer crescer a investigação translacional. Para que haja este crescimento, a interação entre a unidade de ensaios e o centro académico tem de ser

bastante forte, ligação essa que pode ser criada através de reuniões regulares, para discussão da investigação em curso, dos doentes em estudo e da gestão de toda a organização em geral. Esta estrutura organizacional deve ainda ter em foco o compromisso e dedicação dos seus trabalhadores para com a organização, uma vez que isto aumenta o compromisso a longo prazo e, conseqüentemente, aumenta a especialização das equipas. Este tipo de dedicação e especialização aumenta o interesse de outros Promotores, o que atrairá mais ensaios (23);

- a unidade de ensaios de fase inicial deverá conseguir uma unificação das atividades dos ensaios clínicos de todas as áreas terapêuticas, de forma a aumentar a eficiência e qualidade da performance da unidade. Esta unificação pode ser conseguida com a existência de uma clínica dedicada a este tipo de ensaios em várias áreas terapêuticas, de forma a representar um recurso central, não só para as equipas de investigação, como também para os doentes. Esta clínica deve ser capacitada de espaços que tenham área suficiente para a realização de exames, que sejam adequados ao trabalho dos diferentes profissionais de saúde, e que incluam divisões para, por exemplo, obtenção do consentimento informado dos participantes e para arquivo da documentação dos ensaios (23);
- a inclusão de uma unidade dedicada apenas aos tratamentos dos participantes dos ensaios, em que haja todos os elementos necessários para que esses tratamentos sejam administrados da forma mais segura e cómoda possível. É importante ter um número de camas suficiente para acomodar os participantes que se prevê ter incluídos em ensaios com essa necessidade. Estes ensaios são também muito característicos pela monitorização contínua que é exigida pelos protocolos dos estudos, pelo que é necessário ter uma equipa de enfermagem com experiência nestas práticas. Por vezes, esta monitorização contínua dos ensaios de fase I exige disponibilidade de 24 horas por dia, pelo que é necessário ter equipas de dimensão adequada a preencher todo esse tempo (23);
- a existência de um espaço dedicado à realização de eletrocardiogramas, ou outros exames cardíacos, e um laboratório, de forma a dar resposta

aos estudos de farmacocinética/farmacodinâmica, que são tão comuns nesta fase dos ensaios clínicos. O laboratório deve ser capacitado de condições para o processamento imediato das amostras do estudo, para o seu armazenamento, controlo e envio (23);

- possuir também serviços farmacêuticos com capacidade de preparação dos fármacos a usar nos ensaios, e de corresponder às expectativas dos Promotores no que toca à manutenção do ciclo de vida dos produtos experimentais, e também equipamentos de imagiologia capazes de realizar os exames que possam ser requeridos nos ensaios de fase inicial (23);
- incluir pessoal dedicado e comprometido para com a unidade. É crucial garantir a existência de pessoal de apoio administrativo e financeiro, equipas de laboratório adequadas, gestores de documentação e dados, equipas clínicas para dar a resposta prevista aos ensaios, pessoal especializado em assuntos regulamentares, e Coordenadores de estudos. A quantidade de pessoal de cada equipa varia consoante o tipo de estudo, sendo que, os ensaios de fase inicial são aqueles que exigem equipas mais numerosas (23);
- garantir a existência de condições para reanimar os doentes ou assistir alguém que tenha, por exemplo, um choque anafilático;
- a elaboração de *SOPs* que guiem o trabalho das equipas. Devem ser elaboradas e implementadas *SOPs* para a inclusão dos participantes, reportar eventos adversos e eventos adversos graves, administração do produto de investigação, estudos de farmacocinética/ farmacodinâmica, atividades financeiras, entre outras (23). Basicamente, deve ser criado um sistema de gestão da qualidade, que inclua *SOPs* e instruções de trabalho, que cubram todas as atividades a realizar na unidade de ensaios;
- garantir que a negociação dos contratos dos estudos se dá de forma rápida e eficaz, e que a administração aprova os estudos rapidamente, uma vez que este é um dos aspetos que os Promotores procuram nos

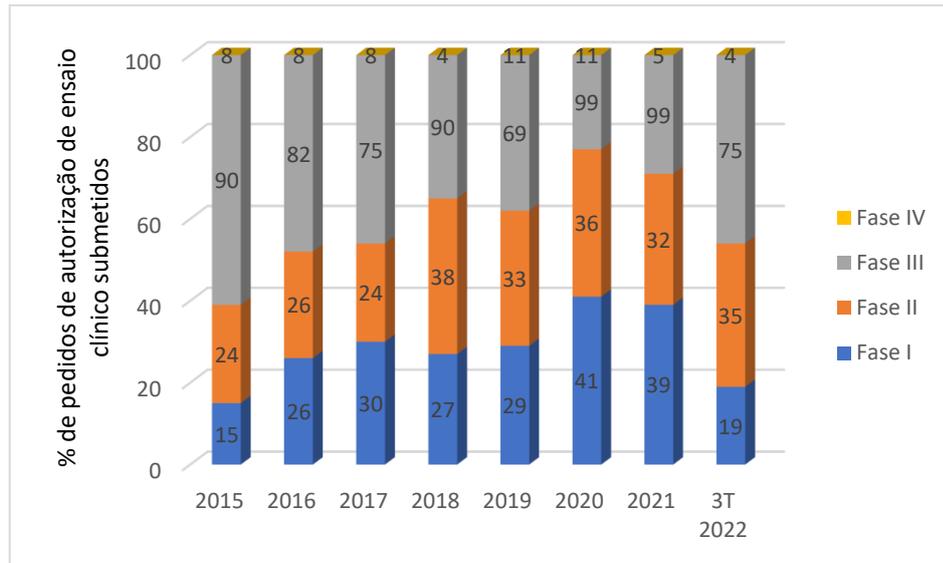
centros. Ao garantir esta celeridade, sem colocar em causa a efetividade do trabalho, consegue-se atrair o interesse de mais promotores (23).

### **1.3. A Realidade Portuguesa e a Importância da Implementação de Ensaios de Fase I em Portugal**

De acordo com o já referido, os ensaios clínicos, em particular os de fase I, permitem o acesso dos doentes a novas medicações mais cedo, do que se apenas tivessem acesso a elas quando chegassem ao mercado. Não se pode deixar de parte todas as questões de segurança que existem nestes ensaios, mas a verdade é que muitos deles incluem doentes sem qualquer alternativa terapêutica, (22) por isso torna-se muito importante atrair mais destes ensaios para Portugal, para dar acesso a mais alternativas terapêuticas ou até a terapias inovadoras aos doentes portugueses. Quanto mais ensaios deste tipo se realizarem em Portugal, maior é a probabilidade de ter mais ensaios com moléculas eficazes a decorrer em território nacional.

Olhando para os números publicados pelo Infarmed no final de 2022, é possível observar que o número de submissões de ensaios de fase I cresceu, de 2015 (15 submissões de ensaios de fase I) a 2020 (41 submissões de ensaios de fase I), em que subiu para mais do dobro. No entanto, o número de submissões de ensaios de fase I voltou a diminuir e, no 3º trimestre de 2022, já era de apenas 19 (Figura 8) (26).

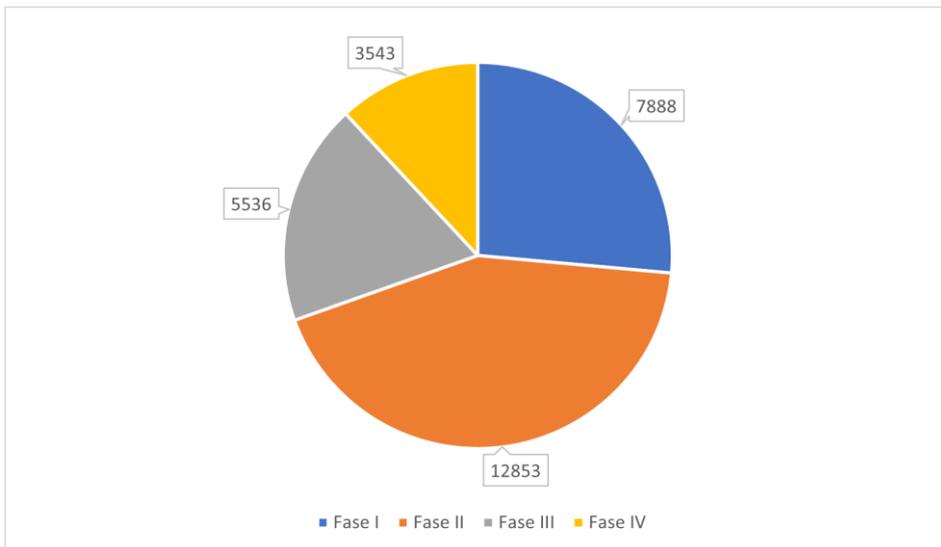
Muito provavelmente, esta grande diminuição no número de submissões de ensaios de fase I, a partir de 2020, deveu-se à pandemia de COVID-19. De referir que os números lançados pelo Infarmed são dados completos da realidade nacional.



**Figura 8:** Número de ensaios clínicos submetidos ao Infarmed desde 2015 até ao 3º trimestre de 2022 por fase de desenvolvimento clínico. Adaptado de [Evolução anual \(de 2005 a 3T2022\)](#).

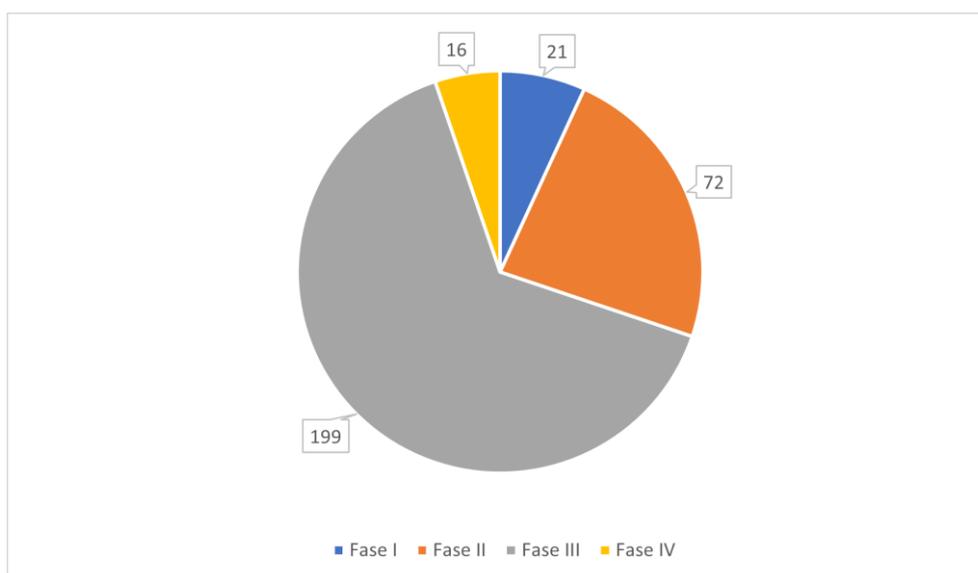
No dia 4 de março de 2023, foi realizada uma pesquisa no ClinicalTrials.gov, que apesar de não conter todos os ensaios clínicos a nível global, é a maior base de dados de ensaios clínicos do mundo. Esta pesquisa serviu para saber o número total de ensaios a decorrer, ou prestes a iniciar, que aqui estavam registados, fazendo a sua divisão pelas 4 fases dos ensaios clínicos. Nesta pesquisa foram ainda filtrados os estudos, para saber quantos deles estavam ou iriam decorrer em Portugal, e quais os centros de ensaios participantes.

Nesta pesquisa foram encontrados um maior número de ensaios de fase II -12853 - de seguida, os de fase I – 7888; os de fase III - 5536, e, por último, os de fase IV - 3543 ensaios registados. (Figura 9) (25).



**Figura 9:** Número de ensaios clínicos registados no ClinicalTrials.gov a decorrer ou perto de iniciar a 4 de março de 2023.

No entanto, ao filtrar os números para os ensaios em Portugal, esta ordem inverteu-se, passando os ensaios de fase III a estar em clara maioria - 199, e os de fase I passam a ser em muito menor número - 21. De realçar que, ainda assim, os ensaios de fase II – 72 - estão em maior número que os de fase IV - 16 (Figura 10) (25).

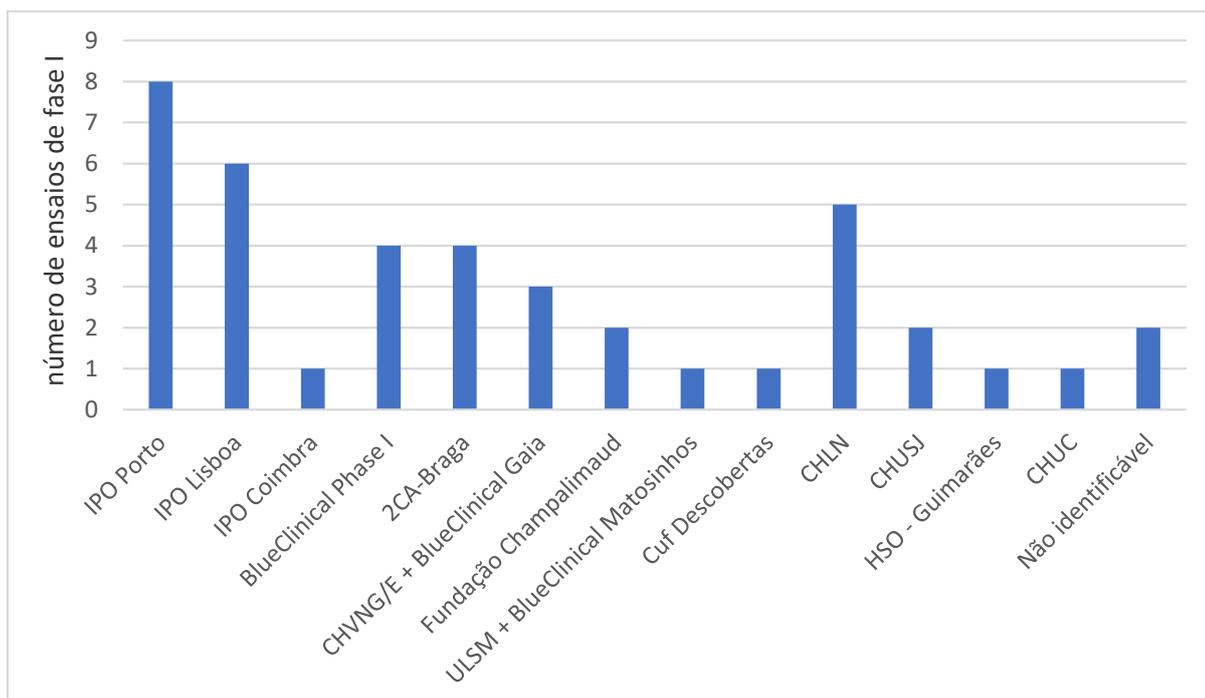


**Figura 10:** Número de ensaios clínicos registados no ClinicalTrials.gov a decorrer ou perto de iniciar em Portugal a 4 de março de 2023.

Ainda que não estejam aqui representados todos os ensaios clínicos a nível global, estes números representam claramente que a quantidade de ensaios clínicos a decorrer em Portugal é baixa, principalmente no que aos ensaios de fase I diz respeito.

Tendo em conta os números do Infarmed, é muito importante criar condições para atrair mais destes ensaios para Portugal. Não basta um centro ter essas condições, uma vez que, os Promotores, antes de fazerem a seleção dos centros de ensaios, fazem a seleção dos países onde os ensaios vão decorrer, sendo que para isso, serão avaliadas as condições de vários centros do mesmo país.

Posto isto, é também importante analisar onde decorrem atualmente os ensaios clínicos de fase I em Portugal. Após a realização da pesquisa referida anteriormente, o Instituto Português de Oncologia (IPO) do Porto é claramente o centro de ensaios com um maior volume de ensaios de fase I em Portugal registados no ClinicalTrials.gov, a decorrer ou prestes a iniciar. Quase metade dos ensaios de fase I a decorrer ou prestes a iniciar em Portugal, que estão registados no ClinicalTrials.gov, têm o IPO do Porto como centro participante (Figura 11) (25). Isto será um indicador de boas condições e organização existentes neste IPO, podendo servir de modelo, ou pelo menos como base, para a criação de melhores condições noutros centros de ensaios para atrair mais ensaios de fase I para Portugal.



**Figura 11:** Número de ensaios clínicos de fase I em centros de investigação portugueses registados no ClinicalTrials.gov a decorrer ou perto de iniciar a 4 de março de 2023.

A barra “Não identificável” representa dois ensaios em que apenas foi possível identificar que se realiza num centro do Porto e em outro de Lisboa.

Com estes dados verifica-se uma tendência, em grande parte causada pelo IPO do Porto, para a realização deste tipo de ensaios em centros dedicados à oncologia. Isto também porque, muitos dos ensaios clínicos de fase I com participantes doentes, são realizados nesta área terapêutica (ensaios de fase Ib).

Apesar de nesta pesquisa, o número de ensaios de fase I em entidades privadas não ser tão elevado como seria de esperar, à partida estas entidades terão mais recursos para conseguirem criar condições à realização de ensaios de fase I. Um exemplo disso é a *BlueClinical Phase I* Hospital da Prelada, que é uma unidade dedicada à realização de ensaios de fase I, nomeadamente em participantes saudáveis (ensaios de fase Ia). A maioria dos ensaios que aqui decorrem são direcionados para problemas

hepáticos e renais. Possivelmente, terá mais ensaios a decorrer do que os registados no ClinicalTrials.gov, mas, de qualquer forma, será um centro de ensaios a usar como modelo para a implementação de mais centros de ensaios de fase inicial.

Por fim, as unidades hospitalares públicas, além dos IPO, representam a menor parcela no número de ensaios de fase I em Portugal, sendo que existem muito poucos centros a conduzir ensaios de fase I, e dos que o fazem, ainda menos têm mais do que um destes ensaios a decorrer ao mesmo tempo. Este parece também ser o grupo de centros onde será mais desafiante implementar uma unidade de ensaios clínicos de fase I, ou pelo menos, criar as condições necessárias para atrair os Promotores. Desde logo, porque os recursos são mais limitados e a possibilidade de investimento de alguns desses recursos em unidades de investigação é mais restrita e burocrática, uma vez que se está a falar de recursos públicos. Ainda assim, poderá ser neste tipo de centros que se deverá investir para a criação deste tipo de unidades. Isto porque os hospitais públicos são aqueles que prestam serviços a mais pessoas, logo a população que poderia vir a beneficiar do acesso a estas novas terapias experimentais seria maior. Assim, além de um investimento em investigação, seria também um investimento no aumento do leque de cuidados de saúde e de terapêuticas disponíveis.

### **Discussão Geral**

Todos os novos medicamentos, antes de serem introduzidos no mercado, precisam de ser testados em humanos e avaliados através das várias fases dos estudos clínicos de forma a obter dados que comprovem a sua segurança e eficácia. O Coordenador de estudos clínicos, que faz parte da equipa de investigação dos estudos clínicos, é um elemento com um papel crucial e central em todo o processo de desenvolvimento. Ao realizar o estágio numa instituição como o CHUC, com uma equipa com anos de experiência na área de investigação clínica, desde Coordenadores a Investigadores, permitiu-me sentir à vontade para esclarecer qualquer dúvida e evoluir enquanto futura profissional da área.

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

A investigação clínica em Neurologia é uma das áreas terapêuticas que potencia o aumento dos ensaios clínicos em Portugal. Isto deve-se ao facto de os Investigadores portugueses serem bastante competentes nesta área o que, posteriormente, se reflete na qualidade dos dados obtidos. Ao longo dos anos a investigação clínica tem evoluído, porém, Portugal ainda se encontra distante comparativamente ao nível de outros países, o que pode ser explicado através da demora das aprovações a nível hospitalar e das entidades regulamentares, a inexistência de tempo dedicado para a investigação por parte dos Investigadores e a falta de contratação de recursos humanos especializados na área dos ensaios clínicos (21).

Deste modo, existe a necessidade de definir incentivos e criação de carreiras para os Investigadores e restantes elementos da equipa de investigação. A área de investigação clínica não é só uma mais-valia para o doente e para a saúde pública, mas também para a economia do país, pois reduz a despesa pública e contribui para a sustentabilidade do SNS, promove a criação de postos de trabalho e proporciona uma atração de investimento (21).

No CHUC foi possível verificar que a UID é uma unidade em que os seus profissionais estão comprometidos no desenvolvimento da investigação e o resultado disso pode comprovar-se através do aumento do número de estudos clínicos e doentes recrutados nas diversas áreas em que estes estão a ocorrer. Uma forma de facilitar todo o processo inicial dos ensaios clínicos e libertar a carga de trabalho da equipa de coordenação, seria incluir uma equipa responsável pela regulamentação dos ensaios, dedicada exclusivamente à submissão dos estudos clínicos e à negociação dos

contratos financeiros. Com esta medida, iria ocorrer uma melhoria dos tempos de aprovação dos estudos, o que também iria ser benéfico para o centro pois é um dos parâmetros de avaliação que os Promotores utilizam para selecionar os centros.

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

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

A interação com profissionais de diferentes áreas potencializou as minhas capacidades de comunicação e de trabalho em equipa. As visitas dos doentes ao centro permitiram desenvolver uma melhor capacidade de gestão e organização de tempo e prioridades, pois para além de não poder ocorrer nenhum desvio ao protocolo, também não podiam ocorrer inconvenientes para o doente.

O estágio no CHUC permitiu realizar todos os objetivos propostos inicialmente, como se encontra descrito ao longo deste relatório. A experiência adquirida permitiu obter um conhecimento prático de todas as fases de desenvolvimento dos ensaios clínicos em ambiente hospitalar. Foi

um grande desafio, tendo em conta as consequências do impacto que estas ações poderiam vir a ter na segurança ou bem-estar do participante, obrigando-me, a ter um maior rigor e atenção aos detalhes do protocolo do estudo. Porém, considero que todas as adversidades encontradas ao longo do estágio foram ultrapassadas com sucesso, sentindo-me preparada para, a nível profissional, poder contribuir para a melhoria da saúde pública e ajudar a promover a investigação clínica em Portugal.

Relativamente ao tema das unidades de ensaios clínicos de fase I, é um tema que tem muito para ser explorado nos hospitais em Portugal.

Alguns pontos que deveriam ser implementados na maioria das unidades de ensaios clínicos em Portugal, para a atração e realização de mais ensaios de fase I são:

- a visita a centros de ensaios de fase I para adquirir conhecimento sobre as suas práticas e sobre detalhes para a implementação deste tipo de centros. Os exemplos que deveriam ser seguidos aqui são os do IPO do Porto e de Lisboa, tendo em conta os números da pesquisa realizada no [ClinicalTrials.gov](https://ClinicalTrials.gov);
- a implementação de um departamento dedicado à investigação clínica com Coordenadores de estudos suficientes para dar resposta ao número de estudos a decorrer, pessoas responsáveis pela parte regulamentar dos ensaios, nomeadamente pelas tarefas relacionadas com a submissão dos estudos, e pessoal especializado na negociação de contratos de ensaios e pessoal que fizesse a gestão dos reembolsos a fazer aos participantes e dos pagamentos a fazer às equipas dos estudos;
- a inclusão deste departamento dentro de uma unidade especificamente dedicada a este tipo de ensaios. É um ponto crítico uma vez que, além de recursos financeiros, requer espaço, que muitas vezes já não existe. Ainda assim, a inclusão de equipas dedicadas à investigação clínica, ou pelo menos, a atribuição de parte das horas de trabalho, de profissionais de saúde para dedicação à investigação clínica, seria um aspeto crucial. Seria

também importante incluir disponibilidade de 24 horas de serviços como laboratório e farmácia, a acrescentar às equipas médicas e de enfermagem, uma vez que muitos dos ensaios de fase I requerem monitorização contínua durante alguns dias;

- a elaboração de vários *SOPs* seria muito importante, uma vez que identificariam quem deveria fazer o quê, criando uma maior produtividade e eficácia nas atividades. As parcerias com centros académicos, nomeadamente com faculdades de medicina, poderá ser um fator muito positivo, pois poderá significar um aumento de recursos financeiros e humanos, além de poder contribuir para a formação de mais pessoal médico na área da investigação clínica.

### **Conclusão**

Com a realização do estágio, foi possível compreender a dinâmica associada ao dia a dia de um Coordenador de ensaios clínicos, que é bastante atribulada pois, surgem, constantemente, situações inesperadas, o que dificulta o cumprimento das tarefas diárias pré-agendadas. Para que se consiga ultrapassar estes desafios é necessário ter um bom sentido de organização, gestão de tempo e concentração. Ao longo do estágio, fui-me deparando cada vez mais com este tipo de situações à medida que me eram atribuídas mais responsabilidades, o que exigiu desenvolver a minha capacidade de priorização de atividades e também de comunicação.

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

Por último, este estágio curricular, que se traduziu numa experiência enriquecedora tanto a nível pessoal como a nível profissional, promoveu a

aquisição de competências que me permitiram evoluir e ficar apta para iniciar uma carreira profissional na área da investigação clínica, e, de certa forma, contribuir para uma melhoria da investigação clínica, aumentando assim, a possibilidade de Portugal estar ao nível de outros países nesta área.

## Referências

1. CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Available from: <https://www.chuc.min-saude.pt/>
2. Trofa Saúde. *A complexidade do cérebro e as doenças que mais o afetam*. 2022. Available from: <https://www.trofasaude.pt/vilareal/artigos/a-complexidade-do-cerebro-e-as-doencas-que-mais-o-afetam/>
3. RNEC – Registo Nacional de Estudos Clínicos. Available from: [https://www.rnec.pt/pt\\_PT/portugal](https://www.rnec.pt/pt_PT/portugal)
4. Assembleia da República. *Lei nº 21/2014*. Available from: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/25344024/details/maximized>
5. Ministério da Saúde. *Portaria nº 57/2005*. Available from: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/625796/details/maximized>
6. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei nº 102/2007*. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/520207/details/maximized>
7. Assembleia da República. *Lei nº 59/2019*. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/123815983/details/maximized>
8. World Medical Association. *WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS*. Fortaleza, Brazil; 2013
9. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*. Available from: <https://www.ich.org/>

10. European Medicines Agency (EMA). *ICH E8 General considerations for clinical studies*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies>
11. European Medicines Agency (EMA). *ICH E6 (R2) Good Clinical Practice*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
12. European Medicines Agency (EMA). *ICH E7 Studies in support of special populations: geriatrics*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e7-studies-support-special-populations-geriatrics-scientific-guideline>
13. European Medicines Agency (EMA). *ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-scientific>
14. Abreu, D. A. (n.d.). COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA OCIDENTAL. Available from: <https://run.unl.pt/handle/10362/148987>
15. Tavares De Pinho, J. (n.d.). Relatório de Estágio sobre Coordenação de Estudos em dois Hospitais Terciários Aspetos particulares de Estudos de Fase IV. Available from: <https://run.unl.pt/handle/10362/118582>
16. World Health Organization. *Dementia*. Available from: [https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab_2)
17. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. *Regulamento (UE) n.º536/2014*. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/LSU/?uri=CELEX:32016R0679>
18. CIOMS. *Cumulative Pharmacovigilance Glossary*. Geneva, Switzerland; 2021
19. European Medicines Agency (EMA). *ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials - Step 5*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>
20. Salvatierra A, Lioba I, Pérez M, Mateus J, Grau S, Aldea-Perona A. Healthy volunteer profile: Levels of anxiety, depression, socioeconomic aspects and

- candidates' motivations of participation in phase I clinical trials. *Ansiedad y Estres*. 2020; 26(2-3): 83-90. doi: 10.1016/j.anyes.2020.03.003
21. Singh P, Shen Y, Hunt KK. Trial Design: Overview of Study Designs. In: *Clinical Trials*; 2020:37-45. doi:10.1007/978-3-030-35488-6\_4
  22. Ferrell B, Chung V, Koczywas M, et al. *Spirituality in Cancer Patients on Phase 1 Clinical Trials*. Vol 29.; 2020. doi:10.1002/pon.5380
  23. Hong DS, Marcelo-Lewis KL, LoRusso P. Practicalities of Setting Up a Phase I Clinical Trial Unit Within an Academic Center. In: *Phase I Oncology Drug Development*; 2020:71-84. doi:10.1007/978-3-030-47682-3\_4
  24. Brown SR, Sherratt D, Booth G, et al. Experiences of establishing an academic early phase clinical trials unit. *Clin Trials*. 2017;14(4):349-356. doi:10.1177/1740774517710250
  25. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home> . Accessed March 4, 2023.
  26. *Infarmed*.<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas> . Accessed March 4, 2023.