



**Márcia Sofia Quintal
de Oliveira**

**Relatório de Estágio da experiência como
Coordenadora de Investigação**



**Márcia Sofia Quintal
de Oliveira**

**Relatório de Estágio da experiência como
Coordenadora de Investigação**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Farmacêutica, realizada sob a orientação científica da Dr.^a Diana Soares e Dr.^a Marlene Costa, coordenadoras de ensaios clínicos e estudos observacionais no Serviço de Formação e Investigação do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E - Unidade de Aveiro e também do Professor Doutor Francisco Luís Maia Mamede Pimentel, professor associado convidado da Secção Autónoma das Ciências da Saúde da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho aos meus pais.

o júri

presidente

Doutor Bruno Miguel Alves Fernandes do Gago

Professor Auxiliar Convidado da Secção Autónoma das Ciências da Saúde da Universidade de Aveiro

Doutora Maria do Amparo Ferreira Faustino

Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutor Francisco Luís Maia Mamede Pimentel

Professor associado convidado com Agregação da Secção Autónoma das Ciências da Saúde da Universidade de Aveiro

Dr.ª Diana Silva Soares

Coordenadora do Serviço de Investigação Clínica do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. - Unidade de Aveiro

Dr.ª Marlene Sofia Simões Costa

Coordenadora do Serviço de Investigação Clínica do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. - Unidade de Aveiro

agradecimentos

Gostaria de agradecer à **Dr.ª Diana Soares** e à **Dr.ª Marlene Costa**, minhas Orientadoras, pela eficaz orientação, apoio, paciência e carinho demonstrado ao longo do estágio, bem como os conselhos, o auxílio, tempo despendido e profissionalismo na realização deste relatório.

Agradeço ao **Prof. Doutor Francisco Pimentel**, meu Co-Orientador, pelo profissionalismo e pelas linhas orientadoras, bem como tempo despendido na realização deste relatório.

Ao presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E – Unidade de Aveiro, **Dr. José Abrantes Afonso**, aqui fica um obrigado, por me ter concedido a realização do estágio no Serviço de Formação e Investigação Clínica.

Em seguida as minhas palavras de agradecimento vão para os meus **pais, irmãos e marido**. Sem o amor, carinho e todo o apoio que sempre me deram não teria chegado até aqui.

Para finalizar, agradeço ao **Prof. Doutor Luís Almeida** e ao **Prof. Doutor Bruno Gago** pela disponibilidade e apoio prestado ao longo do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica.

palavras-chave

Ensaio Clínico, Medicação Experimental, Estudos Observacionais, Investigação Clínica, Centro de Investigação, Coordenador de Investigação.

resumo

O presente relatório de estágio propõe descrever o papel de um coordenador de investigação clínica num centro de investigação, desde a fase inicial dos ensaios clínicos e estudos observacionais, até ao término destes.

O estágio curricular decorreu entre 13 de Setembro de 2011 a 31 de Maio de 2012, no Serviço de Formação e Investigação do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. – Unidade de Aveiro, e durante este período foram desenvolvidas diversas atividades, das quais se destaca a: criação de bases de dados para registo de dados de doentes oncológicos; manutenção de bases de dados de ensaios clínicos, ensaios observacionais e projetos de investigação; coordenação da logística associada aos ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação; gestão do arquivo para a investigação clínica; a pré-seleção de potenciais participantes nos ensaios clínicos e estudos observacionais; manuseamento das diferentes medicações experimentais; notificação de eventos adversos e eventos adversos graves, entre outras. Estas atividades ajudaram à aquisição de novas competências teórico-práticas, enriqueceram a minha formação e contribuíram na solidificação de conhecimentos adquiridos ao longo do mestrado em Biomedicina Farmacêutica.

keywords

Clinical trials, Study drugs, Observational studies, Clinical research, Research projects, Research department, Study Coordinator.

abstract

The present training report proposes describe the role of study coordinator in center of research, from the initial phase of clinical trials and observational studies, until the end thereof.

The curricular training held from, 13th September 2011 to 31th May 2012, at the Training and Research Service of Hospital Center of Low Vouga, E.P.E – Unit of Aveiro, and, during this period, were developed several activities, which highlight: creation of databases to record data of oncologic patients; maintenance databases of clinical trials, observational studies and investigation projects; coordination of logistic that integrates clinical trials, observational studies and investigation projects; file management for clinical investigation; pre-selection of potential participants in trials and studies; handling of different medications experimental; reporting of adverse events and serious adverse events, and other. The activities helped to get new theoretical and practical skills, enriched my education and helped solidify the knowledge acquired during the Masters in Biomedicine Pharmaceuticals.

Índice

Capítulo I - Introdução	1
1. Estado da Arte na Investigação Clínica	3
2. Objetivos do estágio	5
Capítulo II – Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E – Unidade de Aveiro	6
1. Caracterização da Instituição de Acolhimento	6
2. Serviço de Formação e Investigação Clínica	9
Capítulo III – Investigação Clínica	10
1. Ensaio Clínicos	10
1.1. Legislação aplicável aos Ensaio Clínicos	13
1.1.1. Nacional	13
1.1.2. Internacional	15
1.2. Equipa de Investigação	16
1.2.1. O papel de um Coordenador de Investigação	17
1.3. Documentação dos Ensaio Clínicos	18
1.4. Visitas no âmbito dos Ensaio Clínicos ao centro de investigação	21
1.5. Auditorias e Inspeções no âmbito dos Ensaio Clínicos	24
2. Estudos Observacionais	26
Capítulo IV - Experiência como Coordenadora de Investigação	28
Capítulo V – Discussão	50
Capítulo VI – Conclusão	54
Referências Bibliográficas.....	55

Índice de Tabelas

Tabela 1: Diferentes Serviços e Departamentos que fazem parte do CHBV.	8
Tabela 2: Síntese das quatro fases de desenvolvimento de um medicamento com intenção de pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).....	12
Tabela 3 - Principais funções de cada elemento que pode constituir a equipa de investigação.	17
Tabela 4: ECs a decorrerem nos serviços do CHBV.	48
Tabela 5: EOs a decorrerem nos serviços do CHBV.....	49

Índice de Figuras

Figura 1: Evolução do número de submissões de ECs nos últimos anos em Portugal. Dados respetivos ao ano 2012, referentes apenas ao primeiro semestre do presente ano.....	4
Figura 2: Entidades, internas e externas, ao centro de investigação, que o Coordenador de Investigação interage ou pode interagir durante o desenvolvimento dos ECs.	18
Figura 3: Representação gráfica dos ECs a decorrer no CHBV, durante o período do estágio curricular.....	51
Figura 4: Representação gráfica dos EOs a decorrer no CHBV, durante o período do estágio curricular.	52

Abreviaturas

AE – Evento Adverso (do inglês – *Adverse Event*)
AIM – Autorização de Introdução no Mercado
CHBV – Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E – Unidade de Aveiro
CRD – Caderno de Recolha de Dados (do inglês – *Case Report Form*)
CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados
CILE – Consentimento Informado Livre e Esclarecido
CRO – Organização de Pesquisa Clínica (do inglês - *Clinical Research Organisation*)
eCRD – Caderno de Recolha de Dados eletrónico (do inglês – *Electronic Case Report Form*)
EC – Ensaio Clínico
EMA – Agência dos Medicamentos Europeia (do inglês – *European Medicines Agency*)
E.P.E. – Entidade Pública Empresarial
EO – Estudo Observacional
FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês - *Food and Drug Administration*)
HIDP – Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E.
IP – Investigador Principal
ICH-GCP – Princípios de Boas Práticas Clínicas (do inglês – *International Conference Harmonisation – Good Clinical Practice*)
Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IVRS – Sistema de Resposta Interativa por Voz (do inglês – *Interactive Voice Response System*)
IWRS – Sistema de Resposta Interativa por Web (do inglês - *Interactive Web Response System*)
ME – Medicação Experimental
PNEC – Plataforma Nacional de Ensaio Clínicos
SAE – Evento Adverso Grave (do inglês – *Serious Adverse Event*)
SFI – Serviço de Formação e Investigação
VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo I – Introdução

“O progresso da medicina e por conseguinte, o progresso do bem-estar da população humana depende, em larga medida, da investigação científica e médica, as quais recorrem, à experiência de novas terapêuticas em seres humanos.” (1)

A elevada complexidade de muitas patologias humanas faz com que a Medicina e a Indústria Farmacêutica façam pesquisas com o objetivo de investigar ou verificar, através de estudos, os efeitos e as reações adversas das novas terapêuticas, através da colaboração voluntária de participantes, a fim de assegurar a eficácia e segurança dessas mesmas terapêuticas. (2)

A investigação clínica que envolve seres humanos pode utilizar a observação como objeto de estudo, designando-se assim, por estudos observacionais (EOs) ou pode utilizar a intervenção no participante, sendo designados por ensaios clínicos (ECs). (3)

A investigação clínica segue estritamente as diretrizes científicas e a legislação regulamentar aplicável, com o principal objetivo de proteger e assegurar o bem-estar dos participantes.

O Serviço Formação e Investigação (SFI) do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. – Unidade de Aveiro (CHBV) foi o local onde realizei o estágio curricular, sob a orientação da Dr.^ª Diana Soares e Dr.^ª Marlene Costa, coordenadoras de ECs e EOs. No início do estágio curricular, este centro hospitalar era designado por Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E. (HIDP) passando este a ter a designação de CHBV no dia 24 de Fevereiro de 2012, reduzindo-se a estrutura orgânica, administrativa e funcional das unidades de saúde envolvidas (Hospitais de Aveiro, Estarreja e Águeda).

Foram diversas as atividades acompanhadas, desenvolvidas e apreendidas durante o estágio curricular. Estas atividades serão abordadas em pormenor no Capítulo IV, entre as quais destaco:

- ✓ Elaboração de novas bases de dados e atualização das já existentes;
- ✓ Acompanhamento do processo de aprovação dos diferentes estudos/projetos;
- ✓ Gestão de toda a logística envolvida no início e fim dos diferentes ECs e EOs;
- ✓ Preparação das visitas de início;

- ✓ Gestão das visitas de monitorização e das visitas de fim dos diferentes ECs e EOs;
- ✓ Auxílio na pré-seleção de participantes;
- ✓ Auxílio na logística que envolve as diferentes visitas dos participantes;
- ✓ Cumprimento de todas as exigências descritas nos diversos protocolos;
- ✓ Preenchimento dos cadernos de recolha de dados eletrónicos (eCRD);
- ✓ Gestão do material necessário aos ECs e EOs;
- ✓ Arquivo da documentação relativa aos ECs e EOs;
- ✓ Registo das visitas e atribuição da medicação experimental (ME);
- ✓ Auxílio na notificação de eventos adversos (AE)¹ e eventos adversos graves (SAE)².

Considerando que, a contribuição da investigação clínica é cada vez mais importante para o desenvolvimento de novas terapêuticas, a correta condução da investigação é essencial. Uma equipa diversificada e com diferentes tipos de formação ajudam a atingir os objetivos propostos da investigação clínica, uma vez que, podem contribuir com diferentes competências científicas. Indivíduos qualificados e com treino em boas práticas clínicas garantem o cumprimento dos protocolos dos estudos e a segurança e bem-estar dos participantes.

A oportunidade de realizar o estágio curricular no CHBV, como Coordenadora de Investigação mostrou como é importante este papel na organização, gestão e apoio na condução de ECs e EOs.

¹ Evento Adverso – qualquer manifestação nociva presente num participante tratado com um medicamento, independentemente da existência de relação causal com o tratamento. (23)

² Evento Adverso Grave – manifestação que, independentemente da dose administrada provoque morte, ponha em perigo a vida do doente, requeira a hospitalização ou o prolongamento desta, resulte em deficiência, incapacidades significativas, anomalias ou que seja considerada clinicamente relevante pelo investigador. (23)

1. Estado da Arte na Investigação Clínica

Atualmente, a investigação de novas terapêuticas é um processo moroso, altamente complexo e dispendioso, motivo pelo qual existe a necessidade de recursos humanos qualificados, recursos técnicos e financeiros para a levar a efeito. (4)

Contudo, a ausência de condições que propiciem o desenvolvimento da investigação em unidades hospitalares, a falta de formação específica, dificuldades no cumprimento dos requisitos inerentes às boas práticas clínicas, a pesada carga burocrática exigida em contexto da proteção de dados e a morosidade dos processos, nomeadamente ao nível das comissões de ética das unidades hospitalares, são fatores que caracterizam a realidade portuguesa. (5)

É essencial a criação de mecanismos para o incentivo da investigação clínica em Portugal, principalmente porque estes constituem, para muitos doentes, a principal forma de acesso a terapêuticas inovadoras, pois, em algumas patologias, não existem alternativas. (6)

Por forma a identificar e resolver os principais constrangimentos à realização de ECs com medicamentos em Portugal, foi constituída a Plataforma Nacional de Ensaio Clínicos (PNEC), dinamizada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Esta iniciativa pretende impulsionar a investigação clínica de elevada qualidade, garantindo a eficiência do processo e contribuindo para o desenvolvimento de centros de excelência e aumento do número de ECs nas fases mais precoces. (7)

As estatísticas da unidade de ECs do INFARMED permitem verificar a propensão na redução do número de ECs submetidos para pedido de autorização desde 2008, exemplificado na Figura 1. (8)

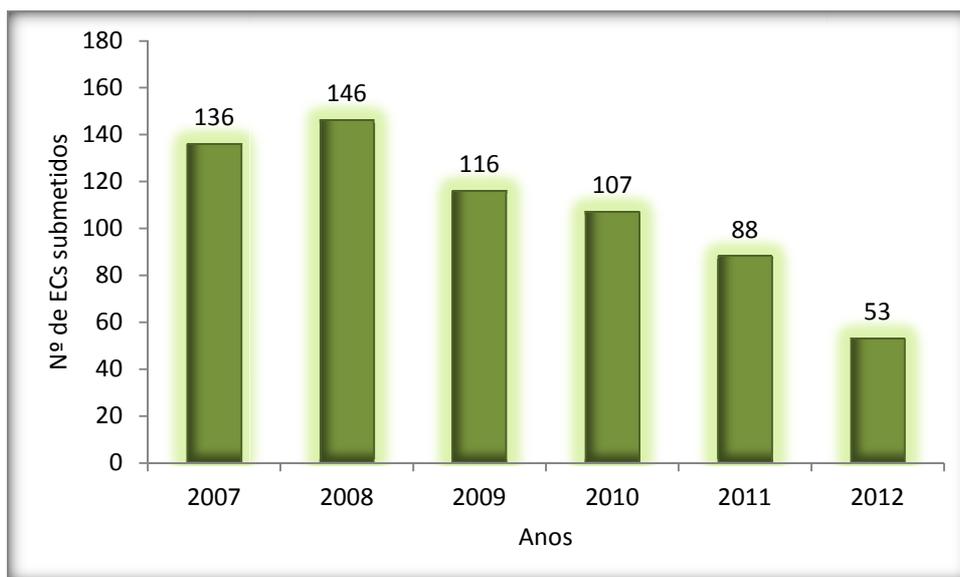


Figura 1: Evolução do número de submissões de ECs nos últimos anos em Portugal. Dados respetivos ao ano 2012, referentes apenas ao primeiro semestre do presente ano.

Relativamente ao ano 2012, primeiro semestre, os dados descritos revelam que neste período foram submetidos cinquenta e três pedidos de ECs. Comparando o mesmo intervalo de tempo em 2011 e 2012, verifica-se que foram submetidos quarenta e oito pedidos em 2011 e cinquenta e três pedidos em 2012, ou seja, mais cinco pedidos de ECs em 2012. (8)

As principais áreas de saúde envolvidas em ECs são a oncologia, que representam 40% do total de ECs realizados, as doenças infecciosas e doenças do sistema nervoso, ambas com 13%. Os grandes centros hospitalares são os que mais têm contribuído para o desenvolvimento de ECs em Portugal. (9)

As companhias farmacêuticas, com o passar dos anos, têm apostado na contratação de entidades empresariais prestadoras de serviços, as *Contract Research Organization* (CRO), com o objetivo de diminuir o tempo para a introdução de novas terapêuticas no mercado e diminuir os custos de desenvolvimento destas terapêuticas. As CRO desenvolvem diversas atividades relacionadas com a investigação e desenvolvimento

de novos produtos terapêuticos. Esta contratação tem como objetivo auxiliar as companhias farmacêuticas no fabrico de novos produtos terapêuticos e de diagnóstico a um custo reduzido, num curto intervalo de tempo, sem comprometer a qualidade da investigação. (10)

A investigação e desenvolvimento de novas terapêuticas é uma atividade cada vez mais exigente não só pelo investimento mas também pelas questões regulamentares, científicas e éticas que se colocam. (11)

2. *Objetivos do estágio*

Principais objetivos:

- ✓ Aquisição de novas capacidades, competências e experiência na condução de ECs e EOs de diferentes áreas terapêuticas;
- ✓ Compreensão e execução correta das atividades de acordo com os protocolos dos estudos e de acordo com as boas práticas clínicas.

Objetivos secundários:

- ✓ Aperfeiçoamento das capacidades de organização;
- ✓ Aprofundamento dos conhecimentos na área da investigação clínica;
- ✓ Aquisição de novas capacidades linguísticas;
- ✓ O desenvolvimento de capacidades de gestão de novos estudos;
- ✓ Desenvolvimento de competências e conhecimentos multidisciplinares na área da investigação clínica;
- ✓ A aquisição e desenvolvimento de espírito crítico face às diferentes situações.

Capítulo II – Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. – Unidade de Aveiro

1. Caracterização da Instituição de Acolhimento

O CHBV é uma entidade coletiva empresarial que serve a população do distrito de Aveiro. Este centro hospitalar, sediado na Avenida Artur Ravara em Aveiro, tem como missão o atendimento e tratamento em tempo útil, com eficiência e qualidade, num quadro de desenvolvimento económico e financeiro sustentável, promovendo a participação no ensino, na formação dos seus colaboradores, no desenvolvimento de linhas de investigação clínica e aperfeiçoamento das técnicas de gestão. (12)

Os valores de qualidade, respeito pelo indivíduo, ética, inovação e responsabilidade social são importantes para que o CHBV funcione e preste os melhores cuidados possíveis aos seus doentes. Qualidade acima de tudo, contribuindo com tecnologias modernas num ambiente seguro e amigável; os aspetos éticos, de forma a defender e aplicar princípios de ética nas relações profissionais e pessoais mantendo a equidade; o respeito pelo indivíduo, respondendo às necessidades dos clientes e dos colaboradores com respeito; a inovação, que cada vez é mais importante no desenvolvimento de novas atividades, ideias e colocação em prática; e por fim, a responsabilidade social, no assumir comportamento coerente e socialmente responsável perante a população e demais agentes da envolvente interna e externa. (12)

O CHBV é constituído por diferentes Serviços e Departamentos (Tabela 1), que têm como objetivo a prestação em tempo útil de diferentes e diversos tipos de cuidados de saúde com qualidade aos doentes. (12)

No dia 24 de Fevereiro de 2012, o HIDP deixou de ser um hospital distrital passando a ter uma classificação de CHBV. De acordo com o Decreto-Lei n.º 30/2011, de 2 de Março, o CHBV, nasce da fusão do HIDP, do Hospital Visconde Salreu de Estarreja e do Hospital Distrital de Águeda, com o objetivo de garantir qualidade e diversificação de

oferta de cuidados de saúde às populações, universalizar o acesso e aumentar a eficiência da gestão dos serviços e utilização dos recursos. (13)

A criação do Centro Hospitalar poderá permitir encontrar novas formas de atuação, privilegiando a eficiência e a qualidade dos serviços prestados, introduzindo uma nova dinâmica estratégica, operacional e conceptual. (14) Para a investigação clínica, poderá contribuir no aumento no número de ECs e EOs uma vez que existirá um maior leque de doentes, que poderão vir a ser possíveis participantes.

São vários os ECs e EOs a decorrer no CHBV, e estão distribuídos pelos diferentes serviços. Os serviços de Cardiologia, Infeciologia, Oncologia Médica, Endocrinologia e Reumatologia, foram os serviços que mais requisitaram o apoio do SFI durante o estágio curricular.

Tabela 1: Diferentes Serviços e Departamentos que fazem parte do CHBV.

Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental	Serviço de Pedopsiquiatria
	Serviço de Psiquiatria
	Unidades de psicologia clínica
Serviços	Anatomia Patológica
	Anestesiologia
	Cardiologia
	Cirurgia Geral
	Dermatologia
	Estomatologia
	Endocrinologia
	Gastrenterologia
	Imagiologia
	Imuno-Alergologia
	Imuno-Hemoterapia
	Infecçiology
	Medicina Física e de Reabilitação
	Medicina do Trabalho
	Medicina Intensiva
	Medicina Interna
	Nefrologia
	Neurologia
	Obstetrícia/Ginecologia
	Oftalmologia
	Oncologia Médica
	Ortopedia
	Otorrinolaringologia
	Patologia Clínica
	Pediatria/Neonatologia
	Pneumologia
	Reumatologia
Urgência Geral e Emergência	
Urologia	
Serviços de Suporte à prestação de cuidados	Aprovisionamento
	Gestão de Clientes
	Esterilização
	Farmácia
	Hoteleiros
	Apoio Social
Serviços de Gestão e Logística	Auditoria
	Formação e Investigação
	Informação para a Gestão
	Comunicação e Imagem
	Jurídicos
	Gestão de Recursos Humanos
	Financeiros
	Informática e Telecomunicações
Instalações e Equipamentos e Gestão ambiental	

2. Serviço de Formação e Investigação Clínica

Com o aumento do número de ECs e EOs e conseqüente aumento do volume de trabalho, surgiu a necessidade de se criar um serviço de investigação com a responsabilidade de assegurar todos os processos e procedimentos que a área da investigação exige, assim, o SFI foi implementado no dia 12 de Janeiro de 2009, com o objetivo de auxiliar na realização de investigação no CHBV. (15) Antes da criação do SFI, os serviços onde decorriam os ECs e EOs possuíam toda a responsabilidade sobre os mesmos.

O SFI tem as suas atividades divididas nas seguintes áreas funcionais: (15)

- ✓ Núcleo de formação de colaboradores do CHBV;
- ✓ Núcleo de formação pré e pós graduado interinstitucional;
- ✓ Direção do internato médico;
- ✓ Núcleo de investigação.

A investigação clínica do CHBV é dirigida pelas coordenadoras de ECs e EOs a Dr.^a Diana Soares e a Dr.^a Marlene Costa que supervisionam todas as atividades de organização, coordenação dos ECs e EOs e gestão de projetos de investigação.

Uma outra função delegada ao SFI é a gestão de diversos projetos de investigação submetidos ao CHBV por profissionais de saúde, alunos de mestrado e de doutoramento.

Capítulo III – Investigação Clínica

1. Ensaio Clínicos

A investigação clínica com seres humanos visa a melhoria dos procedimentos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos e o conhecimento da origem e patogénese da doença. Mesmo as melhores metodologias devem ser continuamente aperfeiçoadas do ponto de vista de eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade. (3)

Antes de se passar para a investigação clínica com seres humanos, os ensaios pré-clínicos são realizados para justificar a natureza, a extensão e a duração da investigação clínica. Os ECs em humanos devem ser suportados por ensaios pré-clínicos (em animais ou “*in-vitro*”) e apenas devem começar no momento em que os resultados dos ensaios pré-clínicos permitirem chegar à conclusão que os riscos para a saúde dos participantes envolvidos sejam previsíveis e não significativos. (16) Só depois desta avaliação pré-clínica é que se avança para a experimentação clínica. (17)

Geralmente, a avaliação da segurança do medicamento na fase pré-clínica, passa pela caracterização dos efeitos tóxicos, exposição e dependência nos órgãos alvo. Esta informação é usada para estimar uma dose segura inicial para os ECs em humanos, bem como para identificar parâmetros para a monitorização clínica das reações adversas e involuntárias dos participantes ao medicamento. (7) Ou seja, o principal objetivo desta fase da investigação é a determinação do perfil de segurança e da atividade biológica das moléculas em estudo.

As moléculas “candidatas a medicamento” depois de superarem os testes iniciais têm de mostrar nos ECs que são bem toleradas e eficazes. (18)

“Um EC é qualquer investigação que implique a intervenção clínica envolvendo seres humanos, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e farmacodinâmicos de um ou vários medicamentos e para identificar os efeitos indesejáveis de um medicamento experimental e estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um medicamento de investigação, com o objetivo de se verificar a segurança e eficácia do medicamento em investigação.” (19)

Os ECs são conduzidos de acordo com um protocolo, com o objetivo de obter evidências quanto à eficácia e à segurança das terapêuticas que, para além dos ensaios pré-clínicos e dos dados de qualidade, o seu registo só é garantido através da aprovação pelas autoridades regulamentares. (20)

Os ECs são realizados no estrito respeito pelo princípio da dignidade dos participantes e dos seus direitos fundamentais. Os participantes são voluntários e são livres de sair em qualquer momento do decorrer dos ECs. (2)

A seleção dos participantes e a decisão acerca do grupo, grupo de intervenção ou grupo de controlo, em que vão ser incluídos pode ser feita de forma aleatória ou não aleatória. Relativamente ao conhecimento do tipo de intervenção a realizar nos ECs, este pode ser “cego” ou “aberto”. Nos ECs “abertos” os participantes e os investigadores principais (IPs) conhecem o tratamento administrado, enquanto, que nos ensaios “cegos” os participantes não sabem qual a intervenção recebida, mas os IPs sabem. Nos ensaios “duplamente cegos” nem os IPs nem os participantes sabem. (21)

Nos ECs geralmente um grupo de participantes, o grupo de intervenção, recebe a forma farmacêutica de uma substância ativa, enquanto outro grupo, o grupo controlo, recebe antes o tratamento padrão ou um placebo³, com a finalidade de permitir ao promotor concluir até que ponto uma terapêutica experimental é mais eficaz e segura, comparativamente à utilizada ou placebo. (3)

Os ECs ocorrem em quatro fases temporais, a Fase I - Farmacologia Humana, a Fase II - Terapêutica Exploratória, a Fase III - Terapêutica Confirmatória e a Fase IV - Uso Terapêutico. As quatro fases de desenvolvimento de um medicamento estão descritas de forma sucinta na Tabela 2. (22)

³ Placebo: Preparação farmacêutica inativa ou procedimento desenhado para mimetizar o tratamento em estudo. (23)

Tabela 2: Síntese das quatro fases de desenvolvimento de um medicamento com intenção de pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Fase	Ensaio Clínico	
I	Farmacologia Humana (sem objetivos terapêuticos)	Objetivos: Avaliar a tolerabilidade, segurança, perfil farmacocinético e farmacodinâmico do ME.
		População: Voluntários saudáveis e por vezes indivíduos com patologias graves.
		Duração: Semanas.
		Nº de pessoas: 20 a 80.
II	Terapêutica Exploratória (objetivo terapêutico)	Objetivos: Avaliar a eficácia terapêutica, determinação da dose e do regime terapêutico e relação dose/resposta.
		População: Doentes com a patologia ou a condição em estudo.
		Duração: Semanas a meses.
		Nº de pessoas: ≥ 100.
III	Terapêutica Confirmatória (objetivo terapêutico – pré-AIM ⁴)	Objetivos: Demonstrar/confirmar o benefício terapêutico, monitorizar a eficácia e segurança.
		População: População definida.
		Duração: Meses a anos.
		Nº de pessoas: 200 a 1000.
IV	Uso Terapêutico (Pós – AIM)	Objetivos: Otimizar o uso da terapêutica, avaliar interações medicamentosas, estudos de suporte ao marketing, pesquisa de novas formulações.
		População: Doentes.
		Duração: Anos.
		Nº de pessoas: Milhares de pessoas.

Em Portugal, a realização de um EC está dependente da aprovação/parecer prévio de três autoridades regulamentares: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), a Comissão de Ética para a Investigação Científica (CEIC) e a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD). Adicionalmente, um EC apenas poderá ser realizado nos diferentes centros de ensaio se os respetivos Conselhos de Administração aprovarem a condução do mesmo.

O **INFARMED** tem por missão regular e supervisionar o setor do medicamento, segundo os padrões de proteção da saúde pública, garantindo qualidade, eficácia e segurança e concluir se os potenciais benefícios individuais para os participantes nos ECs e

⁴ Autorização de Introdução no Mercado: autorização concedida pelo INFARMED, para que o medicamento seja colocado no mercado. (23)

para outros participantes, atuais ou futuros, superam os eventuais riscos e inconvenientes previsíveis. (23)

A **CEIC** é um organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros, incumbido de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ECs e de garantir a mesma junto do público, a quem compete emitir o seu o parecer único. Esta comissão avalia de forma independente os aspetos metodológicos, éticos e legais dos ECs que são submetidos. (2, 23)

A **CNPD** é a entidade que garante o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais dos participantes, de acordo com os respetivos regimes jurídicos. (18)

O **CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO HOSPITALAR** é um órgão nomeado pelo Governo e é quem gere o Hospital. É constituído pelo Presidente, Vogal (ais) Executivo (s), Diretor Clínico e Enfermeiro Diretor.

Só após aprovação de todas as autoridades atrás referidas e Conselhos de Administração Hospitalar, é que os ECs podem ter início nos centros de investigação.

1.1. *Legislação aplicável aos Ensaio Clínicos*

1.1.1. *Nacional*

Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto de 2004

Em Portugal, a Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto, regula a realização de ECs em seres humanos. Esta lei “transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos estados membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ECs de medicamentos para uso humano e estabelece o regime jurídico da realização de ECs em seres humanos, com a utilização de medicamentos de uso humano.” (2)

Esta lei explica o regime jurídico da realização de ECs e destaca que os IPs envolvidos na condução dos ECs devem ser qualificados em termos de formação, treino e

experiência em boas práticas clínicas, indispensáveis para garantir a qualidade da realização dos ECs e a proteção dos participantes. Além da formação dos investigadores e das equipas de investigação, há necessidade de sensibilizar os Conselhos de Administração para a flexibilização de estruturas e procedimentos de apoio à investigação clínica. (11)

O promotor é o responsável pela conceção, gestão, realização e financiamento dos ECs. Pode ser uma pessoa singular ou uma instituição. (2)

Deliberação nº 333/2007

A Deliberação nº 333/2007 regula a proteção de dados pessoais nos ECs com medicamentos de uso humano. (1)

Lei nº 67/98 de 26 de Outubro

A lei nº 67/98 de 26 de Outubro, relativa à lei da proteção de dados pessoais, transpõe para ordem jurídica portuguesa a Diretiva nº 95/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 24 de Outubro de 1995, relativa à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento dos dados pessoais e à livre circulação desses dados. (24)

Decreto-Lei nº 102/2007 de 2 de Abril de 2007

O Decreto-Lei nº 102/2007 de 2 de Abril de 2007, estabelece os princípios e diretrizes de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação desses produtos, transpondo para a ordem jurídica interna a Diretiva nº 2005/28/CE da Comissão, de 8 de Abril. (25)

1.1.2. Internacional

ICH-GCP E6

“A ICH-GCP E6 são normas universalmente aceites, que estabelecem princípios para o planeamento, condução e monitorização dos ECs, de forma a assegurar um padrão internacional de qualidade ética e científica garantindo não só a credibilidade e a precisão dos dados e dos resultados apresentados, assim como a proteção do direito, integridade e confidencialidade dos participantes.” (2) As diretrizes estabelecem métodos na investigação clínica para o desenho, condução, acompanhamento, desenvolvimento, monitorização, auditorias e inspeções, registos e análises de ECs.

A ICH-GCP E6 tornou-se a principal diretriz internacional para a realização de ECs. É um documento de referência operacional que explicita as questões operacionais e responsabilidades envolvidas nos ECs. (26)

Concedida pela Conferência Internacional da Harmonização (ICH), com o objetivo da harmonização, evitando atrasos no desenvolvimento e na disponibilização global das novas terapêuticas, ao mesmo tempo garantindo a qualidade, segurança, eficácia e proteção da saúde pública. (26)

Declaração de Helsínquia

A Declaração de Helsínquia é uma norma internacional para a proteção dos direitos dos participantes adotada pela Associação Médica Mundial⁵. Estabelece as recomendações e princípios éticos que guiam as equipas de investigação durante os ECs. De acordo com esta declaração, os participantes têm de ser informados que estão a participar num EC e que têm de dar o seu consentimento informado livre e esclarecido (CILE) por escrito, ou verbalmente em situações excecionais. (23)

⁵ Associação Médica Mundial: organização internacional representada por médicos. Tem como objetivo a “servir a humanidade defendendo os mais elevados padrões de qualidade na formação médica, ciência médica, prática e ética médicas, e prestação de cuidados a todas as pessoas do mundo”

Diretiva 2001/20/CE de 4 de Março de 2001

Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados Membros, respeitantes à aplicação das boas práticas clínicas na condução dos ECs de medicamentos para uso humano. (27)

1.2. Equipa de Investigação

Os elementos que constituem as equipas de investigação devem ser qualificados e devem ter treino em boas práticas clínicas. Numa equipa de investigação podem integrar investigadores, co-investigadores⁶, coordenadores de investigação, técnicos de laboratório, farmacêuticos, enfermeiros, entre outros. As responsabilidades e funções de cada um dos elementos das equipas de investigação encontram-se descritas na Norma de Boas Práticas Clínicas. (19)

O responsável máximo pela condução de um EC é o IP, que é um médico com qualificações, treino e experiência em boas práticas clínicas. (2) Este é responsável por assegurar que toda a sua equipa cumpra todos os requisitos exigidos pela investigação, como por exemplo, competências académicas adequadas e treino nas boas práticas clínicas, para poderem planear e conduzir com competência os ECs. Os IPs e as equipas de investigação devem estar devidamente familiarizados com os protocolos dos ECs e com todos os procedimentos de estudo. (11)

As equipas de investigação devem acompanhar os participantes durante todo o período dos ECs e após o seu término. (18)

Na Tabela 3 são apresentadas, as principais funções de cada elemento que pode integrar a equipa de investigação.

⁶ Co-investigador: elemento que faz parte da equipa de investigação e que está envolvido nas funções que lhe forem delegadas pelo investigador principal. (23)

Tabela 3 - Principais funções de cada elemento que pode constituir a equipa de investigação.

Equipa de Investigação	Principais funções/responsabilidades
Investigador Principal e Co - Investigador (es)	<ul style="list-style-type: none"> - Esclarecimento do CILE aos participantes e obtenção do mesmo; - Executar a investigação clínica de acordo com as boas práticas clínicas; - Marcação das consultas segundo as janelas dos protocolos; - Identificação dos AEs e SAEs e sua notificação; - Avaliação clínica dos participantes; - Conhecimento dos protocolos; - Garantir confidencialidade na preparação, realização e conclusão dos ECs, bem como das informações respeitantes aos participantes.
Coordenador de Investigação	<ul style="list-style-type: none"> - Gestão de toda a documentação dos ensaios; - Preenchimento dos eCRD com a informação dos documentos fonte; - Interação com os promotores, monitores, laboratórios centrais; - Conhecimento dos protocolos; - Acompanhamento das visitas dos participantes; - Processamento e envio das amostras biológicas para os laboratórios centrais; - Gestão do material; - Arquivo da documentação.
Enfermeiro (s)	<ul style="list-style-type: none"> - Recolha de sinais vitais, peso, altura, amostras biológicas dos participantes; - Administração da ME (quando aplicável); - Comunicação de AEs e SAEs aos investigadores; - Processamento de amostras biológicas.
Técnico (s) de Imagiologia	<ul style="list-style-type: none"> - Exames de Imagiologia.
Técnico (s) de Laboratório	<ul style="list-style-type: none"> - Processamento de amostras biológicas; - Realização das análises laboratoriais de rotina.
Farmacêutico (s)	<ul style="list-style-type: none"> - Receção da ME; - Armazenamento da ME; - Dispensa da ME; - Controlo das temperaturas; - Manutenção dos <i>dossiers</i> de registo dos dados dos participantes, relativos à dispensa, devolução e adesão à ME.

1.2.1. O Papel de um Coordenador de Investigação

O coordenador de investigação é uma pessoa qualificada e com experiência em investigação clínica, que faz parte da equipa de investigação. Cada vez mais o coordenador de investigação desempenha um papel importante, uma vez que auxilia toda a equipa de investigação. Tem um papel ativo na interligação das entidades internas envolvidas nos estudos no centro de investigação, como o laboratório local, a farmácia, a equipa de enfermagem, mas principalmente com o investigador. É também responsável pelas ligações externas ao centro de investigação, como o promotor, monitor e

laboratórios centrais, como representadas na Figura 3. O coordenador de investigação é normalmente, muitas das vezes responsável pelo preenchimento dos eCRD, pré-preenchimento de documentos, revisão de processos dos ECs e obtenção de documentos. (18)

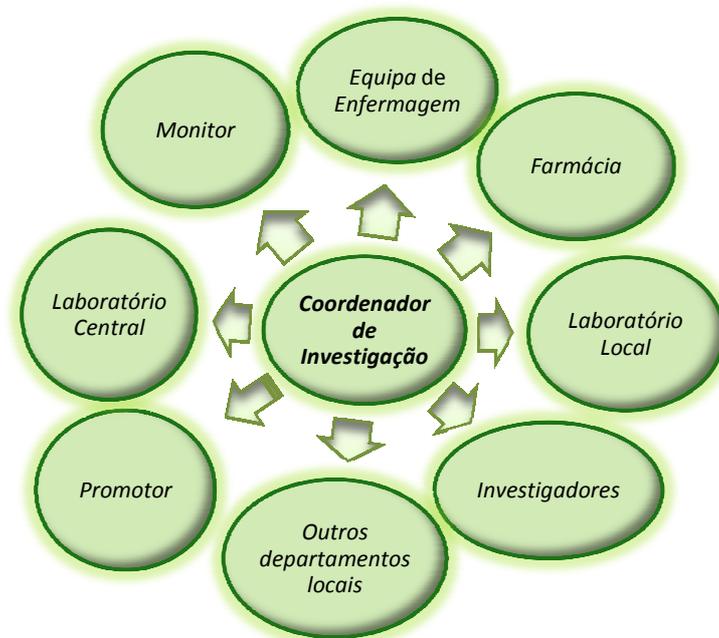


Figura 2: Entidades, internas e externas, ao centro de investigação, com que o Coordenador de Investigação interage ou pode interagir durante o desenvolvimento dos ECs.

1.3. Documentação dos Ensaio Clínicos

Os ECs envolvem uma diversidade de documentos essenciais para a sua submissão, aprovação e para o seu desenvolvimento ao longo do período estabelecido pelo promotor. A manutenção da documentação dos ECs é da responsabilidade de todos os elementos constituintes da equipa de investigação.

O **Protocolo** é um documento que descreve os objetivos primários e secundários, a conceção, a metodologia, os aspetos estatísticos e a organização dos ECs, incluindo as versões sucessivas e as alterações ao mesmo. (2) Este define a duração dos ECs, o

recrutamento de participantes, os critérios de inclusão e de exclusão, a utilização da ME, o tamanho da amostra, bem como técnicas de pesquisa específicas aos ECs, para a execução destes. (3) Cada EC deve ser realizado em conformidade com o protocolo. (27) Após o início de um EC, o promotor pode introduzir emendas ao protocolo, para as quais, deve ser requerido o parecer à CEIC. As emendas ao protocolo⁷ apenas podem ser implementadas após o parecer positivo da CEIC. (2) O promotor deve igualmente notificar o Infarmed.

A **Brochura do Investigador** é constituída pela compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos aos medicamentos experimentais pertinentes para o estudo. (2) A informação é atualizada de forma periódica no decurso dos ECs. (23) A Brochura do Investigador tem como objetivo fornecer aos investigadores informação concisa, simples e objetiva relativamente às questões chave presentes no protocolo dos ECs, como as doses e frequência da ME, métodos da administração da ME, facilitando a sua compreensão. (19)

O **Caderno de Recolha de Dados (CRD)** é um documento impresso ou eletrónico (eCRD) destinado a registar toda a informação requerida pelo protocolo para ser enviada, via eletrónica ou correio, ao promotor, relativa a cada participante no EC. (19) São organizados de acordo com as especificidades dos estudos e de acordo com os protocolos. Os dados devem ser introduzidos de forma precisa e devem ser passíveis de verificação em qualquer momento do estudo. (18)

Os eCRD devem ser preenchidos logo que possível após as visitas dos participantes, de modo a que o promotor tenha acesso logo de imediato à informação dos participantes.

O **Dossier do Investigador** é um conjunto de documentos indispensáveis na condução dos ECs, que ficam arquivados no centro de investigação. Estes são necessários

⁷ Emenda ao protocolo: alterações ao protocolo que não podem ser implementadas pela equipa de investigação sem a aprovação prévia da CEIC responsável pela aprovação do protocolo inicial. As alterações podem ser implementadas sem o parecer da CEIC, caso visem aumentar a segurança dos participantes. (23)

à gestão diária dos ECs e ficam disponíveis para revisão por parte das autoridades regulamentares, promotor ou entidade delegada por este. (23)

O *dossier* do investigador é composto pelo registo dos ECs, entre os quais, correspondências rececionadas pelo centro de investigação; relatórios das visitas de início; parecer da CEIC e autorização do Infarmed (inicial e emendas); lista dos participantes incluídos; documento da delegação de responsabilidades – (*Delegation Log*); protocolos e emendas assinadas; CILEs assinados pelos participantes e em branco; documento do seguro; procedimentos de quebra de ocultação da ME (ensaios dupla ocultação); procedimentos a ter com a ME; registos de receção da ME; certificados de análises; valores de referência do laboratório e certificados de qualidade; manuais de laboratório; documentação para a notificação dos SAEs, quando aplicável; *Curriculum Vitae* dos IPs e Co – Investigadores; contratos financeiros e brochuras do investigador bem como seus comprovativos. (19)

Uma boa organização do *dossier* facilita a procura da documentação sempre que esta seja necessária e solicitada.

O **CILE**, de acordo com a Lei 46/2004, o CILE, é “ a decisão, expressa mediante declaração obrigatoriamente reduzida a escrito, datada e assinada, de participar num EC, tomada livremente por uma pessoa dotada de capacidade para dar o seu consentimento ou, na falta de capacidade, pelo representante legal, após ter sido devidamente informada sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do EC e ter recebido a documentação adequada; excepcionalmente, se o participante não estiver em condições de dar o seu consentimento por escrito, este pode ser obtido oralmente, na presença de duas testemunhas imparciais.” (2)

O CILE deve ser obtido antes da realização de qualquer procedimento dos ECs, este é composto por duas partes:

- ✓ Informação para os participantes - Resumo escrito das informações que devem ser comunicadas aos participantes de acordo com os princípios éticos;

- ✓ Formulário para assinatura - Documento que os participantes assinam e datam, consentindo a sua participação no estudo. No caso de participantes menores, o CILE é assinado pelo representante legal do menor, tendo sempre em conta a vontade expressa do menor. No caso de doentes iletrados ou incapazes de fornecer o seu consentimento, caso seja vontade do participante integrar no EC, então o CILE é assinado por duas testemunhas que presenciam a explicação do CILE. (3)

Durante a obtenção do CILE o IP deve explicar aos participantes os objetivos dos ECs; a descrição dos procedimentos a que os participantes serão submetidos; a duração prevista dos ECs; a descrição dos eventuais benefícios (se existirem) e riscos potenciais resultantes da participação nos ECs; o direito a desistir de participar sem ser penalizado; a confidencialidade dos dados pessoais dos participantes; a identificação dos participantes por apenas iniciais e/ou números dos estudos; quais as pessoas, a contactar para esclarecimento de dúvidas; os procedimentos que terão que ser efetuados e seguidos e todos os procedimentos invasivos; as responsabilidades dos participantes durante os ECs; os benefícios esperados; a compreensão e/ou tratamento alternativo em caso de sequelas relacionadas com a ME, entre outros. (18)

A informação deve ser sucinta e a linguagem deve ser simples, clara e de fácil entendimento por parte dos participantes. (21)

Após a obtenção do CILE, através da assinatura e data, os participantes estão aptos para iniciar todos os procedimentos específicos dos ECs. (28)

1.4. *Visitas no âmbito dos Ensaios Clínicos ao centro de investigação*

As visitas realizadas aos centros de investigação podem ser de diferentes naturezas e com diferentes propósitos. Estas visitas são normalmente, conduzidas pelos monitores delegados pelo promotor, e denominam-se: visitas de seleção, visitas de início, visitas de monitorização e visitas de fecho.

Visitas de Seleção

As visitas de seleção têm como objetivo avaliar e selecionar o centro de investigação e o IP. O promotor ou monitor é responsável pela seleção do IP e da instituição hospitalar. Cada IP deve ser qualificado e possuir treino em boas práticas clínicas. O promotor ou monitor deve chegar ao acordo com o IP, relativamente à condução do protocolo conforme as boas práticas clínicas, às exigências regulatórias aplicáveis, aos procedimentos de registo de dados, ao consentimento de monitorização, auditoria e inspeção, e ao arquivo dos documentos fonte relacionados com os ECs, até que o promotor informe que estes documentos não são mais necessários. O acordo é confirmado por escrito com a assinatura do protocolo ou de outro documento alternativo. (19)

Visitas de Início

As visitas de início têm como objetivo deixar o centro de investigação totalmente apto para iniciar o novo EC. É providenciado todo o material necessário, é dado treino relativo às boas práticas clínicas e protocolo aos IPs e à equipa de investigação. (29)

Nestas visitas, os monitores apresentam o EC à equipa de investigação, apresentando detalhadamente todos os procedimentos descritos no protocolo, critérios de inclusão e exclusão dos participantes, a ME e materiais, como o *dossier* do investigador. São definidas as responsabilidades de cada elemento da equipa do EC e é entregue o material necessário para que o centro possa começar a recrutar participantes. (23)

O monitor explica os procedimentos no preenchimento de vários documentos, como o eCRD, as folhas de dispensa da ME, explica também a necessidade da realização dos treinos relativos ao EC, para a aquisição de competências e conhecimentos, que ajudam na correta condução do EC. É explicado aos IPs e à restante equipa, a importância de notificar os AEs e os SAEs nos prazos definidos na legislação, que no caso de SAEs o prazo máximo são vinte e quatro horas (2), por forma o promotor ter acesso a esta

informação o mais breve possível, para a criação e envio a outros IPs de relatórios de segurança⁸, para o conhecimento destes.

Os procedimentos de receção e armazenamento da ME são explicados aos farmacêuticos, bem como a dispensa da ME e o preenchimento das folhas de prescrição e adesão à ME, bem como a necessidade de haver correta medição e controlo das temperaturas relativa à ME, por forma a esta não ficar inutilizada. São recolhidos pelos monitores os *Curriculum Vitae* de todos os investigadores, assinaturas do protocolo e das suas adendas. (29)

Visitas de Monitorização

As visitas de monitorização são visitas que acompanham e avaliam o trabalho realizado pelo centro de investigação. Nestas visitas é verificado se o EC decorre em conformidade com os requisitos estabelecidos no protocolo, procedimentos operacionais, boas práticas clínicas e exigências regulamentares aplicáveis. (2) São averiguados, pelos monitores se os direitos e o bem-estar dos participantes estão a ser protegidos, se possuem as condições médicas definidas no protocolo, se cumprem os critérios de inclusão e exclusão, se os participantes assinaram o CILE, a confirmação da receção dos relatórios de segurança pelos IPs, a contabilização da ME pela farmácia e a verificação da medicação concomitante dos participantes. Também é verificada se a informação reportada no eCRD é precisa, completa e de acordo com os documentos fonte⁹ (processo clínico, relatório dos resultados laboratoriais, exames de imagem, entre outros.)

No fim das visitas de monitorização, é realizado pelo monitor um relatório de monitorização, onde consta todas as atividades realizadas por este e o que ficou pendente. (19)

⁸ Relatórios de Segurança: relatam o resumo de todas as suspeitas de reações adversas graves recebidas durante um determinado período de tempo, ocorridas em todos os ECs a decorrer com a ME, no espaço económico europeu. Se aplicável contém informação relativa às ações tomadas por razões de segurança. (23)

⁹ Documentos Fonte: documentos originais, dados e registos relativos à informação recolhida dos participantes. (23)

Visitas de Fecho

As visitas de fecho, de acordo com as boas práticas clínicas, acontecem quando, o recrutamento é encerrado, há inexistência de participantes no tratamento, os eCRD preenchidos e a maior parte das discrepâncias resolvidas, existe ausência de assuntos pendentes e a decisão administrativa de encerramento. Pode o encerramento acontecer de forma prematura, quando ocorrem violações repetidas de adesão ao protocolo, graves falhas em boas práticas clínicas, recrutamento de participantes não satisfatório e perda de interesse por parte do promotor. (29)

Nas visitas de fecho, os monitores asseguraram que toda a informação recolhida durante a realização do EC está completa, de acordo com as normas regulamentares e arquivada no *dossier* do investigador, efetuam a contabilização de toda a ME dispensada e devolvida e prepararam a sua posterior recolha, e verificam se todos os pagamentos no âmbito do EC foram efetuados ao centro de investigação.

Nesta visita, são discutidas as responsabilidades relativas ao arquivo dos documentos essenciais bem como a sua localização. O IP é recordado da sua obrigação de manter todos os registos dos estudos arquivados por um período mínimo definido pelo promotor. (23)

Posteriormente é enviado um relatório final dos estudos, aos centros de investigação participantes, CEIC e Infarmed. (29)

1.5. Auditorias e Inspeções no âmbito dos Ensaios Clínicos

Auditorias

“As auditorias consistem numa avaliação cuidadosa, sistemática e independente, cujo objetivo é averiguar se as atividades, documentos e dados gerados durante o EC estão de acordo com as disposições estabelecidas no protocolo, de acordo com os procedimentos operacionais padrão do promotor e em concordância com as boas práticas clínicas.” (19, 23) As auditorias, conduzidas pelo promotor ou por um auditor

subcontratado, podem ser de rotina ou motivadas por alguma inconformidade com as boas práticas clínicas. Durante a auditoria a equipa de investigação é entrevistada, de forma a, que o auditor compreenda: (30)

- ✓ As responsabilidades de cada interveniente no processo;
- ✓ A organização do centro e alocação dos recursos;
- ✓ A qualificação da equipa de investigação;
- ✓ A verificação da conformidade com o protocolo e boas práticas clínicas na condução da investigação,
- ✓ Se no recrutamento os participantes cumprem os critérios de inclusão e de exclusão;
- ✓ Se o CILE encontra-se assinado e datado;
- ✓ Atribuição correta da ME.

Durante as auditorias toda a documentação é verificada incluindo os *dossiers* do investigador, a informação clínica inserida nos eCRD é cruzada com a informação clínica dos participantes dos documentos fonte. É realizada ainda uma visita ao local de armazenamento da ME, para a verificação de toda a documentação relacionada com a ME, como por exemplo, a contabilização da ME e as leituras da temperatura realizadas pelos termómetros, e a outros locais se forem considerados pertinentes como o laboratório. (30)

No fim da auditoria é elaborado um relatório com as medidas corretivas e preventivas que o centro de investigação deve realizar, são apresentados os principais *findings* e conclusões, se aplicável é emitido o respetivo certificado.

Os *findings* podem ser classificados de quatro formas, consoante a gravidade. A não conformidade crítica, durante a auditoria são encontradas violações diretas de requisitos regulamentares específicos e das boas práticas clínicas, que colocam em causa a segurança dos participantes, podendo resultar na rejeição dos dados do EC pela autoridade competente. A não conformidade *major*, acontece quando ocorrem violações de requisitos regulamentares ou das boas práticas clínicas, que colocam em causa a

aceitação e a validade dos dados, podendo não resultar na rejeição de dados clínicos pela autoridade competente. A não conformidade *minor*, quando ocorrem desvios das boas práticas clínicas ou de procedimentos padrão, não resulta na rejeição de dados clínicos pela autoridade competente. Por último, a observação, situação na qual é identificada uma oportunidade de melhoria ou na qual não foi possível evidenciar a presença de uma não conformidade. (30)

Inspeções

As inspeções podem ser executadas pelo Infarmed, pelas autoridades regulamentares da União Europeia (EMA), pelas autoridades regulamentares dos Estados Unidos da América (*Food and Drug Administration* - FDA) e pelo Ministério de Saúde do Japão. “Uma inspeção é uma revisão oficial de documentos, recursos, registos e quaisquer outros recursos considerados como estando relacionados com os ECs.” (22) As inspeções são motivadas por sinais de suspeita ou alguma queixa, mas também pode ser de rotina. Podem ser realizadas antes, durante ou depois da execução dos ECs. (25)

Uma inspeção tem como objetivos o controlo de dados, informações e documentos; a qualidade dos dados (confirmação se os dados foram corretamente registados e comunicados) e segurança dos participantes (justificar a participação de seres humanos nos ECs).

2. Estudos Observacionais

Um EO é, de acordo com o disposto na Lei nº 46/2004 de 19 de Agosto, “um estudo no âmbito do qual os medicamentos são prescritos de acordo com as condições previstas na AIM desde que a inclusão dos participantes numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo, mas dependa da prática corrente; a decisão de prescrever o medicamento esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não os participantes no estudo; não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos”. (2)

Os EOs podem ser estudos retrospectivos ou estudos prospectivos. Os estudos retrospectivos são estudos em que se avalia e se observam eventos que já ocorreram. Usualmente recorre-se a base de dados, a registos e processos clínicos ou a entrevistas aos participantes. Os estudos prospectivos são estudos em que os participantes são recrutados de acordo com os critérios definidos nos protocolos, ficando sujeitos à observação de efeitos relativos a tratamentos ou procedimentos estabelecidos previamente. (31) Nestes estudos existe recolha de dados sobre exposições ou doenças dos participantes que ocorrem no presente ou que vão ocorrer no futuro. (3)

A execução de EOs deve ser efetuada por investigadores com experiência em investigação e que forneçam credibilidade aos resultados, estes são responsáveis por manterem os mais elevados padrões profissionais e éticos. (32)

Relativamente à pouca legislação dos EOs, existem as diretrizes, as boas práticas fármaco epidemiológicas que se destinam a auxiliar os investigadores no planeamento, condução e avaliação da pesquisa fármaco epidemiológica. (33)

No entanto, a Guideline para Estudos Observacionais de Produtos Medicinais Comercializados Promovidos pela Indústria (EOPMC-PI) tem por objetivo suprir a falta de regulamentação na realização de EOs em Portugal e promover uma condução científica e ética adequada do investigador e promotor. (32)

Igualmente aos ECs, os participantes apenas participam nos EOs após darem o seu consentimento através do CILE.

Ao contrário dos ECs, os EOs no CHBV apenas podem ter início após aprovação pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd), comissão de ética do CHBV e aprovação do Conselho de Administração do CHBV.

Comparativamente aos ECs, as equipas de investigação são de menor tamanho uma vez que os EOs não requerem tantos procedimentos específicos, por exemplo, recolha de amostras biológicas. A documentação é similar aos ECs descrita no ponto 1.4., existindo algumas exceções no *dossier* do investigador, por exemplo, manual de laboratório. Relativamente às visitas descritas no ponto 1.3., nos EOs desencadeiam-se do mesmo modo que nas visitas dos ECs, havendo diferenças em procedimentos específicos a estes, como por exemplo, na ME.

Capítulo IV – Experiência como Coordenadora de Investigação

No presente capítulo, são descritas as várias atividades que foram desempenhadas como Coordenadora de Investigação no SFI do CHBV, sob a orientação das Coordenadoras de Investigação Dr.^a Diana Soares e Dr.^a Marlene Costa.

Durante o percurso pelo SFI, no papel de Coordenadora de Investigação, teve-se a oportunidade de acompanhar a coordenação de diversos ECs e EOs, bem como a gestão de projetos de investigação. O estágio permitiu reter novos conhecimentos e permitiu colocar em prática conteúdo teórico adquirido no programa de Mestrado em Biomedicina Farmacêutica. Teve-se a oportunidade de fortalecer bases e adquirir novas competências e capacidades no âmbito organizacional, linguístico e social.

Foram acompanhados quatro EOs, relacionados com as patologias cancro colo-rectal, cancro de pulmão e do vírus da imunodeficiência humana (VIH) e dezoito ECs relacionados com as patologias hepatite C crónica, insuficiência cardíaca crónica, cancro gástrico, artrite reumatóide, diabetes tipo 2, cancro do pulmão, cancro hepatocelular, hipertensão, fibrilhação auricular e síndrome coronário agudo.

A maior experiência foi com os ECs, uma vez que estes encontravam-se em maior número no SFI, e também pelo facto de requerem mais procedimentos específicos.

As principais atividades realizadas como coordenadora de investigação foram a organização e coordenação dos processos de submissão, aprovação, gestão e condução de ECs, EOs e projetos de investigação. Em seguida, optou-se por fazer uma descrição generalizada das diferentes atividades por mim realizadas durante o estágio curricular.

Projetos de Investigação

Os projetos de investigação são trabalhos desenvolvidos por alunos universitários, profissionais de saúde ou até mesmo profissionais de outras áreas, com o objetivo de obtenção do grau de mestre ou doutoramento. Visto que estes projetos implicam a recolha de dados e/ou utilização de recursos do CHBV, é mandatário que estes sejam submetidos a aprovação por parte do Conselho de Administração Hospitalar e da

Comissão de Ética Local. Desta forma, também foi elaborada uma base de dados, com o intuito de rastrear o número de projetos submetidos ao CHBV, bem como facilitar o arquivo/pesquisa dos mesmos.

Durante o período de estágio foram submetidos ao CHBV cinquenta e dois projetos de investigação, entregues posteriormente ao SFI depois de aprovados pelo Conselho de Administração Hospitalar e Comissão de Ética Local. À entrada de um novo projeto de investigação no SFI, a base de dados é atualizada com a inserção da informação referente ao projeto, nomeadamente: nome do projeto, investigador, serviço, orientador(es) e data de entrada. Posteriormente os projetos são devidamente arquivados e guardados no *dossier* específico presente no SFI.

❖ ***Acompanhamento de Ensaios Clínicos e Estudos Observacionais***

Manutenção das Bases de dados

Durante o período do estágio curricular, teve-se a oportunidade de assistir a diversas Reuniões Multidisciplinares no serviço de Oncologia Médica, que consistem em reuniões semanais onde os médicos de diferentes especialidades abordam e decidem os diferentes tratamentos que os doentes podem realizar, cirurgia, quimioterapia, radioterapia, tratamento da dor, entre outros. Foi proposto construir uma base de dados relativa a estas reuniões, a qual devia conter o dia da reunião, nome do doente, nº do processo hospitalar, patologia associada e qual a decisão tomada pelo grupo. Depois da construção da base de dados, semanalmente esta era atualizada com os novos doentes e as novas decisões terapêuticas.

Com a aprovação de um novo EO no SFI relacionado com as patologias cancro colo-rectal e cancro do pulmão, foi necessário fazer um seguimento restrito de todos os doentes com estas patologias. Assim, identificou-se a necessidade de elaborar um novo arquivo de dados, com o objetivo de manter um registo completo e atualizado de todos os doentes a serem seguidos no serviço de Oncologia Médica com as patologias acima referidas. Esta base de dados era frequentemente atualizada e utilizada para o

acompanhamento das consultas realizadas e novas consultas, através do Sistema de Apoio ao Médico (SAM). Esta base de dados foi essencial e de extrema importância na seleção prévia de doentes para participarem no EO. Foram pré-selecionados diversos doentes, maioritariamente com a patologia cancro colo-rectal. Os doentes eram seguidos com frequência através do SAM, analisando-se o estado clínico destes e o tratamento prescrito pelos médicos. Caso, algum doente cumprisse os critérios de inclusão específicos do protocolo, tornava-se um possível participante ao EO. Apresentaram-se ao IP os doentes para avaliação e a entrada destes no EO era expresso através da assinatura do CILE.

Atualizaram-se igualmente as bases de dados já existentes no SFI, relacionadas com os ECs e EOs. Sempre que um novo EC ou EO iniciava/terminava, estas bases de dados eram atualizadas.

Arquivo da Investigação Clínica

Investigação clínica, é sinónimo de muita documentação e, por isso mesmo, com o passar dos anos, os *dossiers* e materiais de ECs e EOs têm vindo a aumentar. A existência de um espaço físico no CHBV, para o arquivo de todo o material tornou-se imprescindível. Em Janeiro de 2011 foi, então, constituído o Arquivo da Investigação Clínica. Este arquivo nada mais é do que uma sala com armários fechados e de acesso restrito. No período do estágio, ainda se estava a organizar a forma como toda a documentação seria organizada no arquivo. Auxiliou-se na organização do Arquivo, separando, organizando e arquivando documentos de ECs e EOs que se encontravam misturados.

No Arquivo foram ainda guardados materiais respeitantes aos ECs, como os *kits* usados na recolha das amostras biológicas e material usado no envio destas amostras.

Questionário de Exequibilidade

O questionário de exequibilidade tem como objetivo dar a conhecer ao promotor, as condições logísticas do centro de investigação, se possui recursos humanos

qualificados, a disponibilidade de equipamentos e materiais indispensáveis aos ECs e EOs. Esta avaliação, também pode ser realizada através de um contacto telefónico ou por correio eletrónico.

Geralmente o primeiro contacto com os potenciais centros, é realizado diretamente com o IP, salvo exceções é realizado diretamente aos coordenadores de investigação. São os monitores que estabelecem esse contacto, apresentando o novo EC ou EO.

Só depois do IP assinar o acordo de confidencialidade¹⁰ é que recebe o questionário de exequibilidade e a sinopse do protocolo. Posteriormente são enviados os protocolos por correio para o IP.

Acompanhou-se a realização de dezoito questionários de exequibilidade pelos IPs de vários ECs e EOs de diferentes patologias, entre as quais, cancro colo-rectal, lúpus, artrite reumatoide e cancro da próstata. Apesar de áreas diferentes e de diferentes promotores a informação requerida por estes era semelhante, eram respondidas questões relacionadas com condições logísticas, experiência das equipas de investigação, recursos humanos e previsão de recrutamento dos participantes. O questionário de exequibilidade pode ser em formato eletrónico ou em formato de papel.

Quando rececionado o questionário de exequibilidade em papel no SFI, procede-se à sua entrega ao IP para análise e preenchimento. Depois de respondido o questionário em papel, procede-se à sua digitalização e envio por correio eletrónico, envio por correio ou por fax para os monitores respetivos. Uma rápida resposta traduz o interesse por parte do SFI em realizar os ECs e EOs propostos.

No entanto, dois questionários de exequibilidade não foram aceites pelos IPs, devido à existência de outros ECs concorrentes nos serviços, e um questionário de exequibilidade teve resposta negativa por parte do promotor, devido à inexistência do número mínimo de doentes com a patologia exigida pelo promotor.

¹⁰ Acordo de confidencialidade: documento celebrado entre duas partes que garante a confidencialidade da informação prestada por uma parte à outra. (23)

Visitas de Seleção

Durante o período de estágio teve-se a oportunidade de assistir a duas visitas de seleção. Nas duas visitas de seleção auxiliaram-se os monitores, na obtenção de documentos, como o *Curriculum Vitae* dos potenciais IPs e no esclarecimento de informação relativa ao funcionamento do centro de investigação, qualificação da equipa de investigação e bons conhecimentos em boas práticas clínicas, equipamentos e materiais relevantes para os novos estudos.

Durante estas visitas, os monitores podem pedir ao IP o esclarecimento de alguma resposta prestada aquando o preenchimento do questionário de exequibilidade. Todas as dúvidas são apresentadas pelos monitores ao potencial IP, relativamente à experiência, equipamentos e recursos necessários para a realização de ECs.

Foram encontradas algumas limitações, durante as visitas, que podem nalguns casos condicionar a seleção do CHBV, como a inexistência de espaço físico na farmácia hospitalar para a disposição da ME e a falta de calibração de alguns equipamentos específicos ao desenvolvimento dos novos ECs.

Aprovação pelo Conselho de Administração Hospitalar de ECs e EOs

Para os ECs serem aprovados pelo Conselho de Administração Hospitalar, é necessário que seja elaborado um contrato financeiro entre o promotor, o IP e o centro de investigação.

Visto que o CHBV apresenta algumas informações que são mandatórias no contrato financeiro, o SFI disponibiliza um *template* do contrato, por forma a agilizar o processo de submissão, poupando-se tempo e evitando-se erros desnecessários. Logo que exista concordância por parte do IP no contrato financeiro, esta informação é transmitida aos monitores para que os mesmos enviem para o SFI os *dossiers* de submissão dos ECs. Os monitores foram, ainda informados quanto à documentação mínima que devia constar nos *dossiers* de submissão:

- ✓ Carta de solicitação para a realização dos ECs;
- ✓ Aprovação para a realização dos ECs pelas autoridades regulamentares (CEIC, Infarmed e CNPD).
- ✓ Declaração do diretor do serviço a aprovar a realização dos ECs;
- ✓ *Curriculum Vitae* do IP e se aplicável do (s) Co-investigador (es);
- ✓ Contratos financeiros (três originais);
- ✓ Apólice de seguro;
- ✓ Protocolos;
- ✓ Cópia do (s) CILE (s);

Tal como nos ECs, existe também para os EOs uma lista de documentos necessários para a constituição dos *dossiers* de submissão dos EOs ao Conselho de Administração Hospitalar do CHBV. Envia-se esta lista aos monitores, com o objetivo de agilizar o processo de aprovação, evitando perdas de tempo desnecessárias com falta de documentos nos *dossiers* de submissão e consequentemente atrasos nas aprovações de EOs.

Os documentos exigidos pelo SFI para a submissão de EOs ao Conselho de Administração Hospitalar constam na lista seguinte:

- ✓ Carta de solicitação para a realização do EO;
- ✓ Declaração do diretor do serviço a aprovar a realização do EO.
- ✓ *Curriculum Vitae* do IP, e se aplicável do (s) Co-investigador (es);
- ✓ Protocolo;
- ✓ Cópia do CILE;

Após avaliação da conformidade dos *dossiers* de submissão, os ECs e EOs foram apresentados ao Conselho de Administração Hospitalar para aprovação.

A assinatura do contrato financeiro determinava a validação e aprovação dos ECs. Depois de estes serem aprovados, dois originais dos contratos financeiros eram enviados

aos monitores e o terceiro original era arquivado no *dossier* do estudo, permanecendo no SFI.

O Conselho de Administração Hospitalar emite um ofício de aprovação assinado e datado, que é enviado aos monitores dos estudos. Logo que um EC ou EO tinha aprovação no CHBV, a base de dados dos ECs e EOs presente no SFI, era atualizada.

Receção e gestão do material dos ECs e EOs

Depois da aprovação de ECs ou EOs, é enviado para o SFI o material e os documentos relacionados com os novos ECs ou EOs. São rececionados os *dossiers* dos participantes, no caso dos ECs, *kits* para recolha de amostras biológicas, embalagens para o envio das amostras biológicas para o laboratório central, equipamentos necessários aos ECs, manuais dos procedimentos do laboratório, entre outros. Posteriormente todo o material é arrumado e bem acondicionado em locais seguros.

A gestão do material utilizado para a realização de ECs, pelos coordenadores de investigação é uma atividade de extrema importância, uma vez que evita a falta de material nas visitas dos participantes e ao longo destes. Verificaram-se constantemente os prazos de validade dos *kits* e material de ECs evitando-se o uso de material expirado, evitando-se possíveis alterações nos resultados dos testes laboratoriais, violações aos protocolos e riscos para a saúde dos participantes. O material fora de validade era destruído de forma a evitar o uso deste por lapso.

Sempre que necessário, procede-se ao pedido de material junto dos monitores, ou através de requisições específicas para o efeito.

No entanto, existem ECs que não necessitam de um controlo tão apertado, uma vez que estes possuem sistemas que controlam o *stock* de material existente no SFI, informando-o sempre da aproximação do fim de datas de validade e na falta de material, através do correio eletrónico ou fax.

Relativamente à receção da ME, esta é rececionada pela farmácia e acondicionada num modo refrigerado ou à temperatura ambiente, consoante as propriedades da ME. O SFI recebe por fax a informação de que a ME se encontra na farmácia. Quando expira de

validade a ME é recebida por fax esta informação pelo SFI, procedendo-se à informação dos farmacêuticos responsáveis para separar as embalagens da ME expirada. Após de separada, prepara-se a devolução da ME, para os promotores ou seus representantes.

Visitas de Início

As visitas de início são marcadas com antecedência pelo SFI, de modo a que todos os elementos da equipa de investigação pudessem estar presentes na reunião.

O material clínico para ser usado na realização dos ECs é enviado pelos promotores ou pelos monitores, antes da realização da visita de início, de forma a garantir-se que todo o material esteja presente para a reunião. São recebidos pelo SFI, o *dossier* do investigador, o protocolo, o CILE, os diários dos participantes, quando aplicável, os questionários, os manuais de laboratório, a ME, bem como suas instruções de manuseio, os meios para facilitar a inclusão de participantes (cartões resumo de critérios de inclusão e exclusão), entre outros.

Durante a visita de início, os monitores apresentam à equipa de investigação os objetivos dos estudos; os critérios de inclusão e exclusão de participantes; os esquemas das visitas dos participantes; o número de participantes esperados e os prazos de recrutamento; a obtenção do CILE; a ME e sua utilização; os procedimentos relativos à descontinuação dos participantes de ECs; os procedimentos de terminação de ECs; os testes laboratoriais; como notificar AEs e SAEs; entre outros. Os eCRD são revistos e são fornecidas as instruções de preenchimento, correções e resolução de *queries*. É explicado pelos monitores a possibilidade de auditorias ou inspeções ao centro de investigação, bem como a frequência das visitas de monitorização e a necessidade da disponibilidade da equipa de investigação durante as visitas.

Durante a visita de início, procede-se ao preenchimento por parte dos elementos da equipa de investigação do formulário de delegação (*Delegation Log*) de responsabilidades e à entrega dos *Curriculum Vitae* correspondentes. Caso não ocorresse a recolha de toda a documentação durante a visita esta era enviada posteriormente para os monitores pelos coordenadores de investigação.

Teve-se a oportunidade de acompanhar quatro visitas de início, duas no Serviço de Oncologia Médica e duas no Serviço de Reumatologia. Durante as visitas não foram encontrados problemas uma vez que existe bom planeamento entre o SFI e os monitores, em termos de logística, horários e materiais.

Criação dos cadernos de trabalho referentes a cada novo EC e EO (“workbook”)

Sempre que rececionado um novo EC ou EO pelo SFI, e que não se fizesse acompanhar de cadernos de trabalho, procede-se à sua preparação a partir da informação explícita nos protocolos. Estes cadernos consistem em *dossiers* organizados por vários guiões de trabalho essenciais no decorrer dos ECs e EOs, entre os quais, os guiões de enfermagem, os guiões para a dispensa da ME, os questionários quando aplicável, os CILEs, entre outros.

Os guiões de enfermagem e guiões de farmácia, são elaborados consoante os procedimentos necessários a serem realizados, evitando-se dúvidas por parte dos enfermeiros responsáveis e farmacêuticos responsáveis e evitando-se que ficasse esquecido algum procedimento específico a cada visita. Os enfermeiros ao longo dos ECs, nos guiões registam por exemplo, os sinais vitais, o peso e a altura dos participantes, e os farmacêuticos ao longo dos ECs, nos guiões registam a ME dispensada, a devolução e a contabilização de toda a ME.

Os guiões recolhem-se no final das visitas e posteriormente são usados para o preenchimento dos eCRD e guardados nos *dossiers* dos participantes.

Os cadernos de trabalhos são ferramentas essenciais e importantes na preparação das visitas dos participantes, uma vez que facilitam e agilizam a preparação das mesmas.

Estes cadernos são atualizados com novos documentos e informações, ao longo do desenvolvimento dos ECs e EOs e consoante as alterações aos protocolos (por exemplo, nova versão do CILE).

Utilização dos sistemas operacionais IVRS e IWRS

A aleatorização ou randomização dos participantes realiza-se através de dois sistemas, o Sistema de Resposta Interativa por Voz (IVRS) ou o Sistema de Resposta Interativa por Web (IWRS). Designa-se por randomização, a alocação aleatória dos participantes em diferentes grupos de tratamento comparáveis, minimizando eventuais desvios. A randomização é um procedimento bastante importante, uma vez que produz equilíbrio entre os diversos fatores que podem influenciar os resultados finais dos ECs, devendo ser preparado de uma forma precisa.

A diferença entre estes dois sistemas está no acesso aos mesmos, acede-se ao IVRS por via telefónica, e o IWRS é por via eletrónica.

Na visita de randomização, por exemplo, acede-se então ao IVRS/IWRS e introduz-se a informação referente aos participantes, pedida pelo sistema. O IVRS/IWRS aloca o participante no braço de tratamento do estudo e atribui um número de identificação ao participante e os códigos da ME atribuída.

O acesso aos sistemas IVRS e IWRS só pode ser efetuado através do uso de uma palavra-chave e o nome do utilizador.

Os sistemas de IVRS e de IWRS são criados por entidades externas segundo os requisitos dos promotores ou seus representantes. Estes sistemas para além da randomização dos participantes para os ECs, permitem a realização de mais operações, como:

- ✓ A obtenção do número de identificação dos participantes;
- ✓ Atribuição do número da embalagem do ME aos participantes;
- ✓ Interrupção ou reinício da ME;
- ✓ Confirmação dos números da ME dispensada aos participantes;
- ✓ Descontinuação de participantes dos ECs, por morte ou por desistência destes;
- ✓ Registo de falhas na seleção dos participantes;
- ✓ Ajuste da dose da ME aos participantes;
- ✓ Registo de valores laboratoriais;

✓ Entre outros.

Durante o estágio acedeu-se às várias opções de menu de dois sistemas IVRS e de dois sistemas IWRS para a realização das diversas operações requeridas durante a execução de ECs, como o registo da visita, a atribuição da ME, o ajuste de dose da ME, a obtenção do número de identificação dos participantes, a descontinuação dos participantes e reinício da ME pelos participantes, quando aplicável.

O acesso ao sistema IVRS realizou-se através de uma chamada telefónica, onde a partir das teclas do telefone inseriu-se os códigos pedidos e selecionou-se as operações desejadas. O acesso ao IWRS realizou-se a partir de uma hiperligação da internet depois da inserção da palavra-chave e do nome do utilizador, posteriormente selecionaram-se as operações pretendidas.

Alguns dos sistemas são preparados com mais opções de menu em relação a outros, dependendo do tipo de exigências dos ECs.

Em caso de dúvidas ou mesmo para o esclarecimento de situações durante os ECs, pode-se aceder ao suporte técnico presente em qualquer um dos sistemas.

Auxílio na pré-seleção de participantes

Durante o desenvolvimento dos ECs e EOs a pré-seleção de participantes pelos coordenadores de investigação, torna-se numa ajuda importante para a seleção por parte dos IPs dos participantes. A pré-seleção de participantes realiza-se a partir da análise diária das bases de dados e com apoio ao SAM. Depois da análise e comparação da informação clínica dos possíveis participantes com os critérios de inclusão e exclusão do protocolo, são pré-selecionados os possíveis participantes, que posteriormente são apresentados aos IPs. Estes procedem à sua análise, e à inclusão dos participantes nos ECs e EOs depois da obtenção do CILE.

Durante o período de estágio pré selecionaram-se vários doentes de diferentes patologias, como cancro colo-rectal, cancro do pulmão, cancro gástrico, com intuito de serem introduzidos nos ECs e EOs que decorriam no CHBV.

Planeamento das visitas dos participantes e seu agendamento nos ECs

É estabelecido por protocolo uma janela temporal para auxiliar na seleção dos dias em que os participantes devem vir às visitas. Telefonicamente, os participantes são avisados do dia e da hora da visita. Sempre que contactados, os participantes são alertados para a importância de trazerem a ME dispensada na visita anterior, embalagens usadas e não usadas. As janelas das visitas estabelecidas por protocolo não devem ser ultrapassadas uma vez que os participantes ficam sem a ME, sendo obrigatório virem dentro da janela estabelecida pelo protocolo. Quando os participantes vêm fora da janela estabelecida pelo protocolo, ocorre um desvio ao protocolo, que é definido como qualquer incumprimento dos procedimentos definidos nos protocolos sem implicações *major* na integridade dos ECs, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes. (23) Nesta situação, quando o participante verifica que não tem mais medicação, deve dirigir-se ao centro de investigação para ser atribuído um reabastecimento de emergência, que consiste na dispensa de uma nova embalagem de ME atribuída pelo sistema IVRS/IWRS.

Na necessidade da realização de algum exame complementar de diagnóstico por parte dos participantes no âmbito dos ECs, estes eram avisados com antecedência do dia, hora e do local. O local para a realização dos exames, é escolhido pelo promotor, para garantir uma avaliação consistente dos dados ao longo do desenvolvimento dos ECs.

Preparação das visitas dos participantes nos ECs e EOs

A preparação das visitas dos participantes é realizada com antecedência, de forma a agilizar a visita no próprio dia. Os protocolos são instrumentos importantes uma vez que explicam os procedimentos detalhadamente a realizar em cada visita de estudo.

A construção de uma lista de procedimentos a realizar nas visitas, descritos nos protocolos, evita falhas na não realização dos procedimentos exigidos. Nos ECs, algumas visitas necessitam da recolha de amostras biológicas para o respetivo kit da visita. Para tal, são utilizados *kits* que se fazem acompanhar de uma requisição com campos de

preenchimento obrigatório, número do participante, data de nascimento e data da visita e os tubos de colheita e transferência (se aplicável) que são também identificados através do número do participante.

São preenchidos todos os cabeçalhos dos documentos, como os guiões de enfermagem, as prescrições da ME, os questionários com a identificação do participante, posteriormente são completados durante a visita com a informação clínica do participante.

Verifica-se se os processos clínicos dos participantes se encontram no serviço onde se vai realizar a visita. Caso não presentes, recorre-se ao arquivo hospitalar, que informa do local possível onde encontrar os processos clínicos, quando ausentes neste.

Nas visitas dos EOs, os questionários são preparados e entregues aos IPs com preferência no dia anterior à visita, para a recolha de informação referente aos participantes, posteriormente são recolhidos pelo coordenador de investigação.

Acompanhamento dos participantes durante as visitas

Durante as visitas dos ECs existem procedimentos específicos que os participantes têm que realizar, por vezes, em locais distintos do hospital. O acompanhamento dos participantes ao longo das visitas e o apoio aos IPs faz com que os procedimentos sejam cumpridos e que estas visitas sejam realizadas eficazmente. São recolhidos todos os dados, pelos elementos da equipa de investigação, exigidos nos protocolos. Por exemplo, a equipa de enfermagem recolhe dos participantes dados relativos ao peso, altura, realizam eletrocardiogramas, fazem a medição da pressão arterial, fazem a colheita de amostras biológicas, entre outros.

De forma a facilitar a recolha dos dados, no dia das visitas são entregues aos enfermeiros responsáveis os guiões de enfermagem, de modo a estes não esquecerem de nenhum dado. Auxilia-se nos procedimentos necessários, como por exemplo, na calibração dos equipamentos de forma a garantir-se a integridade dos resultados obtidos.

Seguidamente, os guiões de enfermagem e todos os registos de dados são entregues aos IPs para procederem à avaliação dos participantes de acordo com os critérios estabelecidos pelos protocolos.

Através do sistema IVRs ou IWRs, realiza-se o pedido da ME para entregar aos participantes. Os IPs preenchem a requisição da prescrição com a informação identificativa dos participantes, esta requisição é datada e assinada. Posteriormente, nos serviços farmacêuticos é dispensada a ME pelos farmacêuticos responsáveis e entregue aos participantes pelos IPs.

Processamento de amostras biológicas

Existem visitas em que a equipa de enfermagem colhe dos participantes amostras biológicas para um *kit*. Cada *kit* é preparado para a visita específica e etiquetado com o nome do promotor, número do protocolo, visita do estudo e a data de validade. Para a preparação dos *kits* é necessário etiquetar os tubos de colheita com o número dos participantes, segundo as indicações requeridas nos protocolos.

Depois de recolhidas as amostras para os tubos de colheita, procede-se ao processamento destas amostras de acordo com o manual de laboratório dos estudos.

Durante o estágio curricular, teve-se a oportunidade de trabalhar com três tipos de amostras biológicas, sangue, urina e tecido histológico.

Quando pedido pelos protocolos, as amostras de sangue, são centrifugadas durante o tempo estabelecido; depois de centrifugadas, o plasma é transferido para tubos de transferência com a ajuda de pipetas descartáveis; algumas amostras são enviadas sem necessitarem de serem centrifugadas.

Em algumas visitas, aquando pedido por protocolo, os participantes despendem um pouco de urina para um copo identificado. Com a ajuda de pipetas descartáveis transfere-se um pouco de urina para um tubo de transferência devidamente identificado.

Depois de processadas as amostras biológicas são devidamente acondicionadas para serem enviadas para o laboratório central. O laboratório central é selecionado pelo promotor, para que o processamento das amostras biológicas de todos os centros de

investigação envolvidos no mesmo EC possam ser analisadas e processadas através dos mesmos equipamentos calibrados e se possível analisadas pelos mesmos técnicos, garantindo desta forma a integridade dos resultados.

As amostras podem ser enviadas à temperatura ambiente ou em gelo seco, este requisito está descrito na requisição que acompanha as amostras bem como no manual de laboratório. Procede-se ao pedido do gelo seco com antecedência de forma a garantir que este no dia da visita se encontre no CHBV. O pedido de gelo é feito através do envio de uma requisição através de correio eletrónico ou fax, para o promotor, especificando-se os dias em que existe a recolha de amostras biológicas.

Depois ao processamento das amostras biológicas, estas são bem acondicionadas e embaladas para serem enviadas posteriormente para o laboratório central.

Armazenamento e marcação da recolha de amostras

O promotor é quem fornece o material que é necessário para enviar as amostras biológicas. O acondicionamento das amostras requer especial atenção e cuidado, para estas chegarem ao destino nas melhores condições, sem alterações e danos, garantindo-se a viabilidade dos resultados. É através dos resultados das análises que o promotor pode avaliar o estado clínico dos participantes.

Depois de bem acondicionadas e embaladas, as amostras biológicas são enviadas para o laboratório central onde são analisadas. O envio é feito através de uma transportadora contratada pelo promotor.

A marcação das recolhas realiza-se sempre que necessário, através de um contacto telefónico. Como suporte, usa-se a carta de porte que possui a informação necessária à marcação.

Procedeu-se à marcação para a recolha das amostras, através de contato telefónico para o *call-center* da transportadora, fornecendo corretamente a informação pedida, contribuindo para a correta orientação do estafeta aquando a recolha das amostras no CHBV.

Os resultados laboratoriais são recebidos por fax ou por correio eletrónico no SFI. Os coordenadores de investigação garantem que as análises são analisadas e validadas pelos IPs respetivos e arquivadas nos *dossiers* dos participantes.

Contabilização da ME

Os participantes sempre que vêm às visitas devolvem a ME dispensada na visita anterior. Esta é devolvida à farmácia após a sua contabilização pelos coordenadores de investigação, onde procede-se à contagem dos comprimidos, de modo a se saber se os participantes estão a tomar a ME corretamente, para não existir uma sobredosagem ou tomas em falta. É importante a contabilização da ME, uma vez que é o único modo de avaliar a adesão dos participantes à terapêutica instituída. Aquando a perceção de que os participantes não estavam a tomar corretamente a ME estes são novamente treinados da forma correta de como devem tomar a ME.

Depois de contabilizada a ME, procede-se à atualização das bases de dados respeitantes aos participantes. Garantindo-se o seguimento dos participantes na adesão da terapêutica instituída.

Preenchimento dos eCRD e resolução de Queries em ECs e EOs

Durante as visitas dos participantes é recolhida pela equipa de investigação a informação pedida pelos protocolos dos ECs e EOs, esta informação é registada e organizada nos documentos fonte. Os documentos fonte são documentos em formato de papel, onde estão registados todos os dados clínicos dos participantes, são documentos importantes e essenciais para o preenchimento dos eCRD. A organização de toda esta informação ajuda na sua documentação. Os eCRD são preenchidos de acordo com a informação recolhida nos documentos fonte. Sempre que existia dúvidas ou na falta de algum dado, elabora-se uma lista de pendentes, para posteriormente perguntar aos investigadores a resposta adequada. É importante garantir que toda a informação inserida nos eCRD esteja concordante com os documentos fonte, por forma a garantir-se

equidade entre os eCRD e os documentos fonte, levando à não formação de não concordâncias, ou seja, *queries*.

A equipa de investigação deve assegurar que os dados são introduzidos corretamente e que são passíveis de verificação em qualquer altura.

O acesso aos eCRD é fornecido nas visitas de início pelos monitores. É atribuído um código para o acesso à plataforma, depois do acesso, é escolhida uma palavra-chave e um nome do utilizador. Unicamente com esta informação se tem acesso às plataformas dos eCRD para a introdução de dados relativos aos participantes, resolução de *queries*, esclarecimento e correção de informação.

As *queries* podem ser de origem automática ou então geradas pelo promotor ou monitor quando é necessária uma clarificação dos dados inseridos nos eCRD ou nova informação. Cada vez que são geradas *queries*, estas respondem-se o mais rápido possível, uma vez que o bom funcionamento do SFI é avaliado pela rapidez da resolução destas. As *queries* podem ser resolvidas pelos IPs ou pelos coordenadores de investigação. As *queries* podem ser em formato eletrónico ou em papel. Quando na incerteza na informação a dar solicita-se ajuda aos IPs. No formato em papel, procede-se ao envio da informação, assinada e datada pelos investigadores, por correio para os promotores ou monitores.

No fim das visitas dos participantes, procedeu-se ao preenchimento dos eCRD, com a informação recolhida nos documentos fonte relativa a estes, e posteriormente procedeu-se à resolução das *queries*. Manteve-se devidamente atualizados os eCRD. Teve-se a oportunidade de trabalhar com oito tipos diferentes de eCRD.

Notificação de AEs e SAEs

A notificação dos AEs e SAEs deve ser feita de acordo com os prazos estabelecidos na lei nacional, para que as autoridades tenham acesso a esta informação, o mais breve possível, para a poderem publicar e transmitir a outros centros de investigação, através dos relatórios de segurança.

O modo de notificação dos SAEs varia de EC para EC. Alguns promotores exigem que seja preenchido em papel o evento em formulários específicos, enquanto outros promotores, apenas exigem que seja reportado através de uma página do eCRD. Toda a documentação clínica dos participantes respetiva a este tipo de evento deve ser enviada via fax ou via correio eletrónico para o promotor.

Ao longo do estágio, notificaram-se diversos AEs de diferentes ECs e de EOs e cinco SAEs, dois de um EC a decorrer no Serviço de Cardiologia e três no Serviço de Infeciologia, respetivamente.

Durante a notificação dos SAEs auxiliou-se na recolha de toda a documentação relativa aos participantes. Procede-se ao preenchimento dos questionários específicos aos SAEs e envio destes por correio ou correio eletrónico para o promotor ou monitor. Também, procedeu-se ao preenchimento da página respetiva aos SAEs nos eCRD e envio da documentação relativa aos participantes, pedida pelos eCRD para a complementação da informação introduzida, para posteriormente ser analisada pelo promotor. Sempre que facultada nova informação por parte do promotor, esta é imediatamente recolhida e enviada através dos eCRD ou através de correio.

Visitas de Monitorização em ECs e EOs

Durante as visitas de monitorização, os monitores têm como objetivo a verificação de toda a documentação dos ECs e EOs. De forma a agilizar a verificação da documentação, reúnem-se no SFI, todos os documentos respetivos aos ECs e EOs, nomeadamente documentos fonte, *dossiers* dos participantes e os *dossiers* do investigador. No caso dos ECs, são também disponibilizados para análise os formulários dos registos das temperaturas, dos locais de armazenamento da ME na farmácia.

Os coordenadores de investigação procedem à marcação da visita de monitorização a pedido dos monitores com os IPs.

Acompanharam-se vinte e duas visitas de monitorização ao SFI realizadas pelos monitores respetivos dos ECs a decorrer no CHBV.

No decorrer destas visitas, auxiliam-se os monitores na procura de documentos facultados por estes, bem como no arquivo de documentos importantes nos respetivos lugares dos *dossiers* do investigador, na resposta a questões relativas aos ECs e EOs e na clarificação de dados introduzidos nos eCRD. Acompanham-se os monitores pelo hospital durante as visitas aos locais necessários (farmácia, laboratório, sala do IP) e sempre que possível auxilia-se na entrega e organização de documentação respetiva aos ECs e EOs.

Na farmácia os monitores analisam toda a informação arquivada nos *dossiers* e procedem à contabilização de toda a ME entregue pelos participantes.

Durante estas visitas são entregues aos monitores, pelo coordenador de investigação, todas as despesas relativas às deslocações dos participantes no âmbito dos ECs, para que pudessem ser reembolsados posteriormente. Estas despesas são entregues pelos participantes ao longo das visitas, ao coordenador de investigação.

Apoio aos elementos que constituem as Equipas de Investigação

Sempre que solicitada ajuda pelos elementos da equipa de investigação, por exemplo, no acesso aos eCRD, no processamento de amostras biológicas, no acondicionamento de material, no esclarecimento de dúvidas relativamente aos protocolos, na explicação de procedimentos específicos dos ECs, esta é facultada o mais rapidamente possível de modo a que nenhum elemento da equipa comete-se enganos.

De maneira a evitar falhas na recolha de informação relativamente aos participantes, eram elaborados guiões/folhas de trabalho, específicos a cada EC, onde estavam descritos os tópicos da informação necessária a recolher nas visitas de acordo com os protocolos, garantindo-se assim, a recolha de toda a informação exigida nos protocolos.

Visitas de Encerramento

Nas visitas de encerramento do estudo, o monitor recolhe toda a documentação relativa ao estudo em causa e verifica se esta se encontra concordante com as boas práticas clínicas e regulamentações.

Durante o período de estágio foram acompanhadas três visitas de encerramento. Nas três visitas de encerramento, auxiliaram-se os monitores na organização de toda a documentação relativa aos ECs e EOs, bem como na organização dos *dossiers* do investigador, guardados posteriormente no arquivo do SFI. Segundo a lei nacional, toda a documentação deve permanecer no arquivo por um período mínimo de cinco anos. (1)

Os promotores ou seus representantes enviam para o SFI a carta que notifica o fecho dos ECs. Esta carta é entregue aos IPs, assinada por estes, e posteriormente enviada ao Conselho de Administração do CHBV e para a CEIC.

❖ Ensaio Clínicos a decorrer nos Serviços do CHBV

Na Tabela 4 estão descritos de forma simplificada os diferentes ECs respetivos ao tratamento de patologias, em que tive participação ativa durante o período de estágio. Os serviços de Infeciologia, Oncologia Médica, Reumatologia, Cardiologia e Endocrinologia foram os que mais solicitaram o apoio do SFI.

Os ECs são designados por códigos por forma a serem facilmente identificados e associados ao protocolo de estudo.

Tabela 4: ECs a decorrerem nos serviços do CHBV.

Serviço	Designação	Fase	Patologia
Infeciologia	BI 1241.21	II	Hepatite C Crónica – genótipo 1
	BI 1220.30	III	Hepatite C Crónica – genótipo 1
	BI 1220.48	III	Hepatite C Crónica – genótipo 1
	BI 1220.7	III	Hepatite C Crónica – genótipo 1
Oncologia Médica	Reach	III	Cancro Hepatocelular
	Digest	III	Cancro gástrico e junção gastro esofágica
	Mutar	II	Cancro do Pulmão nas pequenas células
	Rainbow	III	Cancro gástrico
Reumatologia	Oskira 2	III	Artrite Reumatóide
	Oskira 3	III	Artrite Reumatóide
	Oskira X	III	Artrite Reumatóide
	Mobility	III	Artrite Reumatóide
Cardiologia	Atmosphere	III	Insuficiência Cardíaca Crónica
	CL3-05985-018	III	Hipertensão arterial essencial
	Engage	III	Fibrilhação Auricular
	Trilogy	III	Síndrome Coronário Agudo, Angina Instável e Enfarte do Miocárdio
Endocrinologia	BI 1245.33	II	Diabetes Tipo 2
	BI 1245.25	III	Diabetes Tipo 2

❖ Estudos Observacionais a decorrer nos Serviços do CHBV

Na Tabela 5 estão descritos os 4 EOs em que tive a participação ativa como coordenadora de investigação durante o período de estágio, FOCCO, Cantarisk, Santarém e Remain.

Tabela 5: EOs a decorrerem nos serviços do CHBV.

Serviço	Designação	Título
Oncologia Médica	FOCCO	Fotografia do cancro colo-rectal
	Cantarisk	Cancro colo-rectal e cancro do pulmão
	Santarém	Estudo de avaliação da qualidade de vida de doentes com cancro do pulmão a receber tratamento com antieméticos como terapêutica de suporte à QT.
Infeciologia	Remain	VIH

Capítulo V – Discussão

O papel de um coordenador de investigação é fundamental e de extrema importância na condução de ECs e EOs, uma vez que os coordenadores de investigação procedem a uma correta execução destes e prestam auxílio aos elementos da equipa de investigação em qualquer procedimento. Apesar da importância do coordenador de investigação, não existe nenhum documento formalmente escrito onde estejam destacadas as suas principais responsabilidades.

Os ECs são estudos de grande complexidade, quer científica quer ética, quer legal quer formal, quer financeira e devem ser rodeados de todas as precauções, para que sejam evitados desvios que possam colocar em causa a validade dos resultados finais e a segurança dos participantes. Por este motivo, tem que existir um determinado nível de burocracia, indispensável para garantir a qualidade dos procedimentos. (6)

A exigência crescente colocada sobre as equipas de investigação e as condições logísticas em que os ECs devem ser conduzidos, restringe a possibilidade na condução de ECs a estruturas apropriadas para a realização destes. O treino dos profissionais de saúde em metodologia de investigação clínica e em boas práticas clínicas, e a criação de centros de investigação são, condições mandatárias para otimizar a condução de ECs nas unidades de saúde. Idealmente, as instituições hospitalares ou outras instituições adequadas à investigação clínica, devem possuir centros de investigação, equipados com equipamentos fundamentais aos ECs e equipas de investigação qualificadas. (11)

Para além dos ECs, os EOs são importantes na investigação em Saúde, permitindo conhecer a prevalência e a incidência de determinadas doenças na população, a caracterização e quantificação do consumo de recursos de saúde, assim como a efetividade e segurança dos medicamentos num contexto de prática clínica corrente. (34)

Um bom trabalho prestado pelo coordenador de investigação é uma mais-valia tida cada vez mais em consideração pelos promotores na seleção do CHBV como centro de ensaio.

A Figura 3 quantifica os ECs durante o período do estágio curricular. Inicialmente estavam a decorrer um total de vinte ECs, entre 2011 e 2012 ocorreu o fecho de três ECs e deu-se a entrada de cinco novos ECs no ano 2012. Contabilizando-se no fim do estágio vinte e dois ECs a decorrer no CHBV.

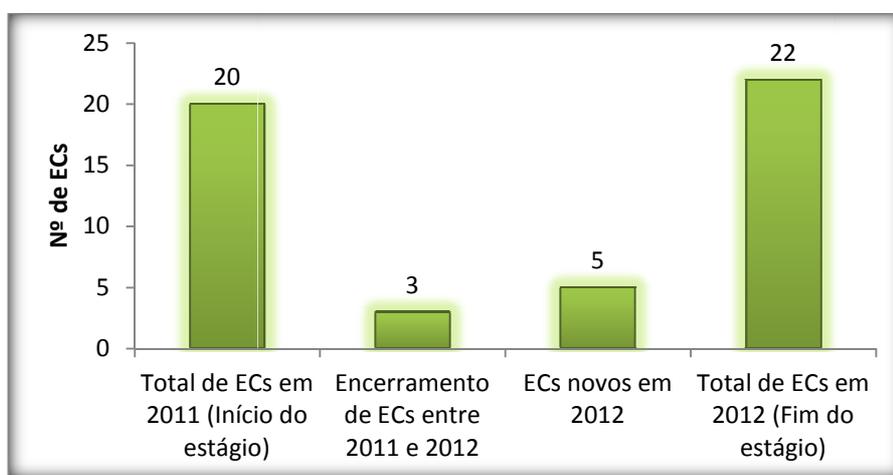


Figura 3: Representação gráfica dos ECs a decorrer no CHBV, durante o período do estágio curricular.

Em relação aos EOs, a seguinte figura, Figura 4, apresenta a sua quantificação. No início do estágio curricular foram contabilizados dezanove EOs, posteriormente um EO encerrou entre 2011 e 2012, e tiveram início oito novos EOs no ano 2012. Contabilizando-se no final do período do estágio curricular vinte e seis EOs a decorrer no CHBV.

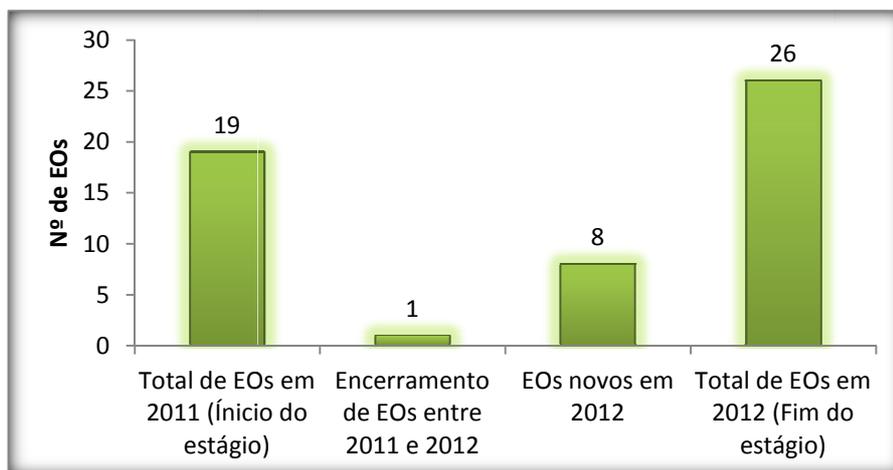


Figura 4: Representação gráfica dos EOs a decorrer no CHBV, durante o período do estágio curricular.

A quantificação do número de ECs e EOs é realizada de forma cumulativa, ou seja, ECs que ocorrem no ano 2011 podem ocorrer no ano 2012, de igual modo para os EOs.

Durante o estágio curricular, teve-se oportunidade de acompanhar e desempenhar diversas atividades como coordenadora de investigação, antes, durante e depois da submissão de ECs e EOs.

Na fase inicial do estágio foram sentidas algumas dificuldades na apreensão da informação que me era transmitida, devido à quantidade de informação e à diversidade de temas, bem como o uso frequente da língua inglesa, mas ao longo do tempo e com a execução das tarefas essas dificuldades foram ultrapassadas.

A realização do estágio curricular foi bastante importante na aquisição e desenvolvimento de novas aptidões sociais e profissionais, que passo a apresentar:

- ✓ Novas capacidades linguísticas (novo vocabulário);
- ✓ Melhoria na relação interpessoal e no trabalho em equipa;
- ✓ Aquisição de competências na condução de ECs e EOs;
- ✓ Melhoramento das capacidades de organização e gestão de documentos;
- ✓ Aprofundamento de conhecimentos na área da investigação clínica;
- ✓ Competências e conhecimentos multidisciplinares na área da investigação clínica;
- ✓ Melhoramento das capacidades autónomas;
- ✓ Desenvolvimento de espírito crítico;
- ✓ Aplicação de conhecimentos adquiridos no programa de Mestrado em Biomedicina Farmacêutica;

Para uma melhor performance do SFI contribuí na execução de diversas atividades destinadas ao desenvolvimento dos ECs e EOs o que contribuiu fortemente para uma eficaz funcionalidade do SFI, uma vez que, desta forma foi possível dar uma rápida e eficiente resposta a todas as atividades solicitadas ao SFI.

Capítulo VI - Conclusão

O presente relatório teve como objetivo apresentar as atividades desenvolvidas como coordenadora de investigação clínica, durante o estágio curricular no SFI do CHBV, durante o período compreendido entre 13 de Setembro 2011 e 31 de Maio de 2012.

O estágio foi muito enriquecedor uma vez que pude contactar com situações reais e concretas da investigação clínica.

Tive a oportunidade de desempenhar diversas funções autonomamente, aprendi a coordenar e a organizar ECs e EOs, desde o seu início até ao seu término e procedi à gestão dos projetos de investigação. Posso afirmar que os objetivos propostos no início do estágio curricular foram cumpridos com sucesso.

Verifiquei que uma correta condução de um EC depende de uma articulação perfeita entre o promotor, monitor e o coordenador de investigação.

A Investigação Clínica é importante e fundamental na contribuição para o desenvolvimento na área da saúde, uma vez que é o meio para a criação de novas terapêuticas inovadoras e indispensáveis na cura de doenças.

Todos os elementos envolvidos na investigação clínica são importantes no sucesso dos ECs e EOs e os coordenadores de investigação não são exceção, tendo estes um papel de extrema importância na correta realização de todas as etapas estabelecidas no protocolo.

A experiência adquirida, nas diferentes atividades desenvolvidas durante o estágio curricular, será futuramente uma ferramenta fundamental e importante para a minha vida profissional.

Referências bibliográficas

1. Sobre a protecção de dados pessoais nos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano. Deliberação N^o333/2007 (2007).
2. Lei n^o 46/2004 de 19 de Agosto - Ensaios Clínicos, 46/2004 (2004).
3. Vale MdCJPd. Ética da Investigação. A Investigação Humana: Introdução. p. 1-15.
4. Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida: Parecer Sobre Ensaios Clínicos de Medicamentos Presidência do Conselho de Ministros; 1993-1994; [25-6].
5. INFARMED Notícias. Abril 2009; Número 30. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infarmed_noticias/html/30/03.htm.
6. Moital I. Ensaios Clínicos: A dupla face de Portugal. Portugal, 2009 [4 de Maio de 2012]. Disponível em: http://industria.netfarma.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=2424&Itemid=50
7. Infarmed. Notícias, 2011. Número 39: [10 de Outubro de 2012]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/INFARMED_NOTICIAS/INFARMED_NOTICIAS_ARQUIVO/INFnoticias39%NET.pdf.
8. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde [01 de Setembro de 2012]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab.
9. Cabral LM. Ensaios clínicos continuam em queda em Portugal. 2012 [20 de Outubro de 2012]; Disponível em: http://www.dn.pt/inicio/portugal/interior.aspx?content_id=2783645&page=-1.
10. Global Clinical Trials: Potential Pitfalls of Offshore Trials. [21 de Maio de 2012]; Disponível em: http://www.baybio.org/files/AC08_T4S3_Global_Clinical_Trials.pdf.
11. I Jornadas - Livro de Documentação - Comissão de Ética para Investigação Clínica. Lisboa, 2010 [21 de Novembro de 2011].
12. Hospital Infante Dom Pedro EPE. Regulamento Interno. Aveiro, 2009.
13. Diário da República; 2^a série, n^o 42. Despacho n^o 2846/2012. Lisboa 2012.

14. Princípios de Bom Governo. 2012 [10 de Outubro de 2012]; Disponível em: http://www.dgtf.pt/ResourcesUser/SEE/Documentos/see_chbv/chbvouga_16_08_2012_principios_bom_governo.pdf.
15. Serviço de Formação e Investigação do Hospital Infante D.Pedro, 9 (2009).
16. Boas Práticas de Pesquisa de Farmacologia Clínica. Anexo I. p. 1-44. [04 de Maio de 2012]. Disponível em: <http://www.fhi360.org/NR/rdonlyres/esq3bxa7vj47jzcrawvmfkkdaar5bkxconbs6qskt3rayg3hctlutw4letmlrvomkzuclp2chltygd/28BoasPraticasPesquisaClinicaMercosul.pdf>
17. Pfizer. I&D. 2011 [08 de Maio de 2012]; Disponível em: <http://www.pfizer.pt/As-fases-de-desenvolvimento-171.aspx>.
18. Roche Farmacêutica Química. Fase Clínica. 1996-2011 [01 de Maio de 2012]; Disponível em: <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao/fase-clinica/>.
19. ICH Topic E 6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice, (2002).
20. Saúde OP-Ad. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. República Dominicana, 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf
21. Departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI), Gabinete Coordenador da Investigação (GCI) do Centro Hospitalar do Porto: Guia de Boas Práticas em Investigação Clínica (Centro Hospitalar do Porto). Porto: Centro Hospitalar do Porto; 2010.
22. ICH Topic E 8 - General Considerations for Clinical Trials CPMP/ICH/291/95 (1998).
23. Roche Farmacêutica Química. Dicionário de Investigação Clínica. 2008; [1-68].
24. Lei nº 67/98 de 26 de Outubro. [22 de Maio de 2012]; Disponível em: http://www.cnpd.pt/bin/legis/nacional/lei_6798.htm.
25. Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de Abril. [22 de Maio de 2012]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/036-C1_DL_102_2007.pdf.
26. Johan PE Karlberg MAS. Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética Hong Kong 2010. 1-153 p.
27. Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Directiva 2001/20/CE. 2012 [22 de Maio de 2012]; Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0369:FIN:PT:PDF>.

28. Salgado MJ. Boas Práticas Clínicas e Monitorização de Ensaio Clínicos. 2009.
29. Monteiro MJ. Monitorização de Ensaio Clínicos. 2009.
30. Reis R. Auditorias e Inspeções. 2009.
31. Roche Farmacêutica Química, Lda - Glossário. [25 de Agosto de 2012]; Disponível em: <http://roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao/glossario>.
32. Guideline para Estudos Observacionais de Produtos Medicinais Comercializados promovidos pela Indústria. 2012 [05 de Outubro de 2012]; Disponível em: http://www.hsb-setubal.min-saude.pt/pages/comissao_etica_saude/guidelines_01.htm.
33. Guidance for Industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. (2005). Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf>
34. Associação Portuguesa da Indústria Portuguesa. [05 de Outubro de 2012]; Disponível em: <http://www.apifarma.pt/ied/Paginas/Ensaio.aspx>.