



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Coordenação de Estudos Clínicos no Hospital CUF Tejo

Catarina Azeredo Rodrigues

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação
Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de
Lisboa

(Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de
Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School;
Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health)

Julho, 2024



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO HOSPITAL CUF TEJO

Autora: Catarina Azeredo Rodrigues

Orientadora: Doutora Sara Maia, Assessora com Doutoramento da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (NMS-UNL)

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica

**Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA
de Lisboa**

Julho, 2024

*“We spend a lot of time designing the bridge, but not enough time thinking
about the people who are crossing it”*

Dr. Prabhjot Singh

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que desempenharam um papel fundamental durante o meu estágio, pois sem o seu apoio e orientação, esta jornada teria sido muito mais desafiante. Primeiramente, expresso o meu agradecimento à minha orientadora, professora Sara Maia, pelo seu apoio constante e pelas suas contribuições ao longo deste período. O seu profissionalismo e dedicação foram essenciais para o meu crescimento profissional e académico. Agradeço ao Hospital CUF Tejo, que me acolheu e me proporcionou um ambiente de aprendizagem estimulante, e à minha tutora de estágio Catarina Leal, a sua orientação prática e *feedback* construtivo foram fundamentais para o desenvolvimento das minhas competências. À Margarida Lopes, à Joana Tiago e restante equipa da CUF *Academic Center*, pela maneira como me acolheram desde o primeiro dia. Aos meus colegas e amigos Raquel Silva e Jaime Abreu, pela boa companhia, colaboração e apoio mútuo durante o período de estágio.

À minha família, em especial aos meus pais e avó, que estiveram sempre ao meu lado, a apoiarem-me em todas as decisões que tomei ao longo do meu percurso académico. O seu amor incondicional e apoio constante são a força motriz que suporta todas as minhas conquistas. Aos meus amigos, pela sua amizade e apoio moral, que trouxeram leveza aos dias difíceis e a alegria nas pequenas vitórias. À Susana e à Bia, amigas do coração, por terem tornado o Lisboa num sítio muito especial. E, por fim, ao Bruno por ser o meu companheiro constante, por me apoiar incondicionalmente e por ser uma fonte de amor e motivação em todos os momentos. A todas estas pessoas especiais, o meu mais sincero obrigado. Este estágio foi uma experiência enriquecedora, e sou imensamente grata por ter partilhado cada etapa deste caminho com vocês.

Resumo

O presente relatório descreve a experiência de estágio curricular na área de coordenação de estudos clínicos no Hospital CUF Tejo. O estágio teve como principal objetivo proporcionar uma compreensão abrangente das práticas e procedimentos envolvidos na implementação de estudos clínicos. Ao longo do estágio, foi possível ter contacto com uma grande diversidade de atividades relacionadas com a coordenação de estudos clínicos. Algumas destas atividades incluíram a preparação e acompanhamento das visitas dos participantes, processamento e envio de amostras biológicas para os laboratórios centrais, a gestão do dossiê do investigador, o reporte de eventos adversos e a garantia de que os estudos são conduzidos conformidade os protocolos de investigação e os requisitos ético-regulamentares em vigor. Uma parte significativa deste relatório é dedicada à revisão de literatura acerca do envolvimento do doente na Investigação Clínica. A revisão abrangeu estudos e artigos científicos que exploram diferentes aspetos do envolvimento do doente, incluindo na definição das prioridades de investigação, desenho e planeamento, condução da investigação e disseminação e comunicação de resultados. Os conhecimentos e competências adquiridos durante o estágio foram amplos e abrangentes, envolvendo competências práticas na gestão de estudos clínicos e uma compreensão aprofundada dos principais desafios para contribuir para uma experiência centrada no doente para os participantes dos estudos. As contribuições deste trabalho para o Hospital CUF Tejo incluíram: i) a colaboração na resolução de questões operacionais do dia-a-dia e ii) a otimização de circuitos internos. O estágio em coordenação de estudos clínicos no Hospital CUF Tejo foi uma experiência altamente enriquecedora. Os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio e através da revisão de literatura realizada destacaram a importância de uma abordagem de envolvimento do doente para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, seguras e centradas no doente. As competências desenvolvidas nesta etapa contribuirão seguramente para a futura trajetória profissional na área da Investigação Clínica.

Abstract

This report describes the experience of a curricular internship in study coordination at CUF Tejo Hospital. The main objective of the internship was to provide a comprehensive understanding of the practices and procedures involved in the implementation of clinical studies. Throughout the internship, it was developed a variety of activities related to the coordination of clinical studies. These activities included supporting the recruitment of participants, managing regulatory documentation, preparing and monitoring the visits of participants, and ensuring compliance with existing research protocols and ethical-regulatory requirements. A significant part of this report is dedicated to the literature review on patient involvement in Clinical Research. The review covered studies and scientific articles exploring different aspects of patient involvement, including in defining research priorities, research design and planning, research conduct and operations, and dissemination and communication. The knowledge and skills acquired during the internship were broad and comprehensive, involving practical competencies in clinical studies management and an in-depth understanding of the key challenges to ensuring a patient-centric experience for the study participants. The student's contributions to the CUF Tejo Hospital included assistance in the preparation of essential documents for the implementation of the study, collaboration in the resolution of operational day-to-day issues and the optimization of internal circuits. The internship in study coordination at the CUF Tejo Hospital was a highly enriching experience. The knowledge acquired during the internship and through the literature review highlighted the importance of a patient-centred approach to the development of more effective, safe and patient-centred therapies. Thus, the skills developed at this stage will surely contribute to the future career of the student in the field of Clinical Research.

índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de figuras	vi
Lista de tabelas	vii
Lista de abreviaturas e acrónimos.....	viii
Introdução	1
Capítulo I – O envolvimento do doente na Investigação Clínica	2
1. Cuidado centrado na pessoa: uma nova abordagem na saúde e na Investigação Clínica.....	2
2. Abordagens para o envolvimento do doente na Investigação Clínica ..	3
3. Fases de envolvimento do doente na Investigação Clínica.....	5
3.1. Definição de prioridades de investigação	6
3.2. Desenho e planeamento do processo de investigação	7
3.3. Condução da investigação e processos associados	9
3.4. Disseminação e comunicação de resultados	9
4. Desafios, oportunidades e estratégias de promoção do envolvimento do doente.....	10
5. Conclusão	14
Capítulo II – Coordenação de estudos clínicos no Hospital CUF Tejo	15
1. Instituição de acolhimento	15
2. Objetivos do estágio curricular	16
3. Descrição das atividades do estágio	17
3.1. Identificação e seleção de um centro de investigação	18
3.2. Submissão de estudos clínicos às autoridades competentes	20
3.3. Submissão de estudos clínicos no hospital CUF Tejo.....	21

3.4.	Visita de início e ativação do centro	22
3.5.	Recrutamento: <i>screening</i> e aleatorização	23
3.6.	Visitas do participante ao centro de ensaio	26
3.7.	Visita de monitorização	33
3.8.	Visita de encerramento.....	34
3.9.	Outras responsabilidades do coordenador.....	35
4.	Competências adquiridas e o seu impacto no contexto nacional da Investigação Clínica.....	38
4.1.	Competências adquiridas no âmbito do estágio curricular.....	39
4.2.	Impacto das competências adquiridas em contexto nacional	39
	Considerações finais	41
1.	A experiência do doente no HTJO.....	41
2.	Melhorar a experiência do doente: uma abordagem partilhada.....	46
	Conclusão	xlvi
	Bibliografia.....	xlvi

Lista de figuras

Figura 1: Definição de “doente” definida pela <i>EUPATI</i> (11).	4
Figura 2: Abordagens para o envolvimento ativo do doente na Investigação Clínica, definidas pelo INVOLVE (10).	5
Figura 3: Fases de envolvimento do doente no processo de I&D de medicamentos.	6
Figura 4: A – Número de estudos acompanhados por cada área terapêutica. B - Número de estudos acompanhados nas fases de exequibilidade, submissão e condução do estudo.	17
Figura 5: Número de visitas de participantes acompanhadas ao longo do estágio de acordo com o descrito no protocolo.	31

Lista de tabelas

Tabela 1: Recursos e entidades para a promoção do envolvimento do doente em Investigação Clínica (Adaptado de Hoddinott <i>et al.</i> (32)).	12
Tabela 2: Atividades de coordenação acompanhadas na fase de identificação e seleção de um centro de investigação para a implementação de um estudo clínico.	18
Tabela 3: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de submissão de estudos clínicos às autoridades competentes.	20
Tabela 4: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase ativação de um centro de ensaios.	23
Tabela 5: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de recrutamento de participantes.	23
Tabela 6: Número de participantes acompanhados no período de estágio.	26
Tabela 7: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de preparação de visitas de um participante num estudo clínico.	27
Tabela 8: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de acompanhamento de visitas de um participante num estudo clínico.	29
Tabela 9: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio nas atividades após visita de um participante num estudo clínico.	32
Tabela 10: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio nas visitas de monitorização de um estudo clínico.	34
Tabela 11: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio relativamente a outras responsabilidades de um coordenador de estudos num estudo clínico.	35
Tabela 12: Observações realizadas no período de estágio ao longo do acompanhamento do ensaio clínico DAREON-5, estudo de fase II na área de oncologia.	42

Lista de abreviaturas e acrónimos

AEs	Eventos Adversos (<i>Adverse Events</i>)
CA	Conselho de Administração
CTIS	Sistema de Informação de Ensaio Clínicos (<i>Clinical Trial Information System</i>)
DPO	Encarregado de Proteção de Dados (<i>Data Protection Officer</i>)
eCRF	Caderno Eletrónico de Registo de Dados (<i>Electronic Case Report Form</i>)
EMA	Agência Europeia do Medicamento (<i>European Medicine Agency</i>)
EUPATI	Academia Europeia de Doentes sobre Inovação Terapêutica (<i>European Patients' Academy on Therapeutic Innovation</i>)
HCD	Hospital CUF Descobertas
HTJO	Hospital CUF Tejo
I&D	Investigação e Desenvolvimento
ICF	Formulário de Consentimento Informado (<i>Informed Consent Form</i>)
ICH-GCP	Conselho Internacional sobre Harmonização – Boas Práticas Clínicas (<i>International Council for Harmonization – Good Clinical Practices</i>)
IP	Investigador principal
IxRS	Sistema de Resposta Interativa por Voz/Web (<i>Interactive Voice/Web Response System</i>)
NA	Não aplicável
PROMs	Resultados reportados pelo doente (<i>Patient Reported Outcomes Measures</i>)
SAEs	Eventos Adversos Graves (<i>Serious Adverse Events</i>)
SI	Sub-Investigador

Introdução

O registo do primeiro estudo a ser realizado em seres humanos remonta a 1747 e foi realizado por James Lind, cirurgião a bordo de um navio da Marinha Real Britânica que se viu rodeado de marinheiros com escorbuto (1). Desde então, a Investigação Clínica tem evoluído significativamente, pelo que atualmente, apostar em Investigação Clínica contribui para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e para a melhoria de tratamentos já existentes. O Mestrado em Gestão da Investigação Clínica representa um espaço de formação académica para formar profissionais especializados e capacitados para integrar o mercado de trabalho nesta área. O presente relatório surge no âmbito do estágio curricular deste mestrado, que decorreu no Hospital CUF Tejo (HTJO) na área de coordenação de estudos clínicos, no ano letivo de 2023/2024.

Capítulo I – O envolvimento do doente na Investigação Clínica

O envolvimento do doente na Investigação Clínica está a transformar a investigação em saúde. Esta abordagem visa garantir que a investigação reflete as necessidades e as perspetivas do doente, aumentando a relevância e a aplicabilidade dos resultados obtidos. Dada a sua importância, a presente revisão bibliográfica visa fazer uma análise crítica e abrangente da literatura científica referente ao envolvimento do doente na Investigação Clínica. Para um melhor enquadramento na nomenclatura aqui utilizada, é importante distinguir as diferentes contribuições que um indivíduo doente pode desempenhar num estudo clínico:

- i) o seu envolvimento ativo no desenvolvimento do estudo clínico, onde participa na tomada de decisões de procedimentos – e que aqui será denominado como “doente”
- ii) a sua participação no estudo clínico, onde existe uma partilha dos seus dados para serem posteriormente analisados e interpretados – aqui denominado como “participante”.

De seguida, irão ser examinadas as melhores práticas, os benefícios e os desafios associados ao envolvimento do doente no processo de Investigação Clínica.

1. Cuidado centrado na pessoa: uma nova abordagem na saúde e na Investigação Clínica

O cuidado centrado na pessoa é uma das formas de promoção de valor nos cuidados de saúde. Dada a sua importância, a Organização Mundial de Saúde elaborou uma estratégia global de cuidados de saúde integrados e centrados na pessoa (2). Este conceito reforça a necessidade de compreender cada pessoa dentro do contexto das suas necessidades únicas, tendo em consideração os seus objetivos, preferências e valores, em vez de se focar apenas na sua doença (3, 4). O cuidado centrado na pessoa está a provocar uma mudança cultural em relação ao anterior modelo de medicina paternalista, evidenciando uma alteração no papel tradicionalmente passivo do doente,

surgindo conceitos como a tomada de decisão partilhada e capacitação do doente (5).

O cuidado centrado na pessoa não pode ser praticado sem que os doentes sejam incluídos na tomada de decisão e sem que sejam envolvidos nos projetos de investigação que suportam essa tomada de decisão (6). Embora a mudança de paradigma esteja a alterar a forma como percecionamos os cuidados de saúde, esta mudança cultural não tem seguido a mesma tendência na Investigação Clínica (7). De acordo com a cultura atual, os participantes de um estudo clínico são muitas vezes equiparados a uma fonte de dados, em vez de serem considerados um elemento-chave do processo de investigação (8, 9). Ao longo desta revisão de literatura, irão ser analisadas as razões pelas quais o doente deve estar ativamente envolvido na Investigação Clínica, como pode fazê-lo e em que momentos é pertinente a sua intervenção.

2. Abordagens para o envolvimento do doente na Investigação Clínica

O envolvimento do doente na Investigação Clínica é uma abordagem que considera o doente como um verdadeiro parceiro no processo de investigação, considerando que este deve ser implementado “*‘with’ or ‘by’ members of the public rather than ‘to’, ‘about’ or ‘for’ them*” (10). A utilização do termo “doente” é habitualmente aplicada de forma genérica e imprecisa, o que não reflete os diferentes modelos de interação nestes processos de colaboração. A terminologia adotada neste documento corresponde à definição estabelecida pela Academia Europeia de Doentes sobre Inovação Terapêutica (*European Patients’ Academy on Therapeutic Innovation, EUPATI*), pelo que o termo “doente” compreende i) doentes individuais, ii) prestadores de cuidados (cuidadores), iii) defensores de doentes, iv) representantes de organizações de doentes e v) peritos de doentes (**Figura 1**) (11).

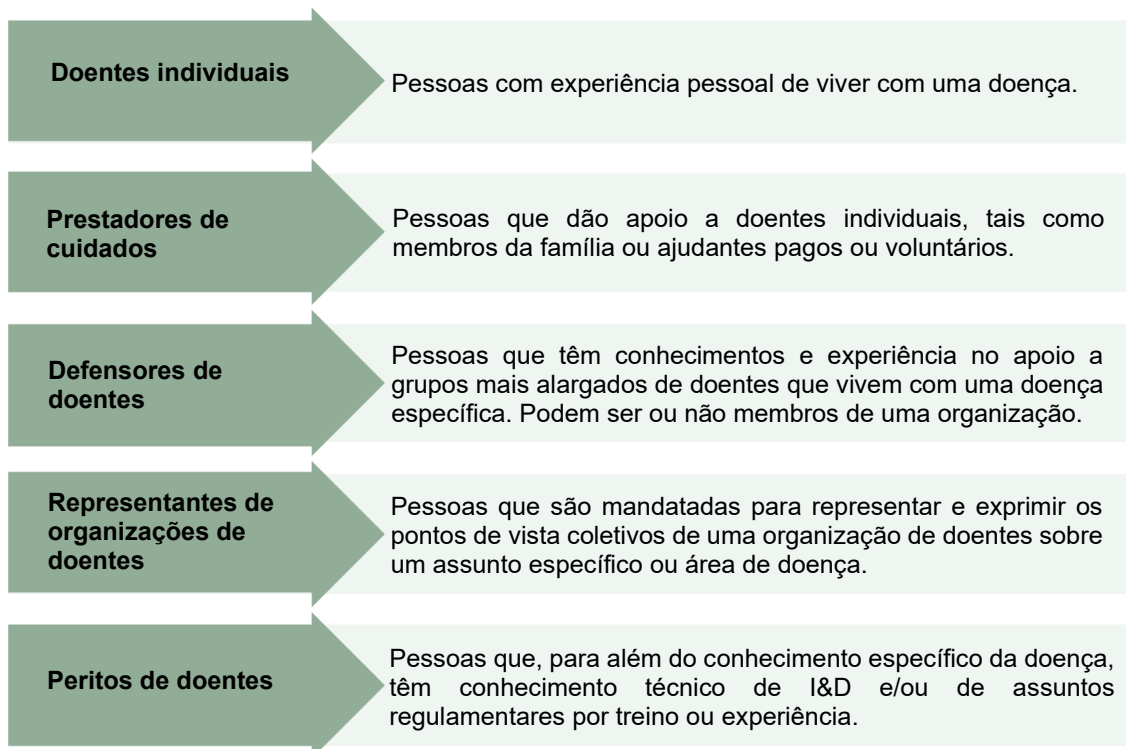


Figura 1: Definição de “doente” definida pela *EUPATI* (11).

O modo de envolvimento do doente na Investigação Clínica depende da natureza do estudo e, atualmente, existem diferentes abordagens de envolvimento definidas pelo INVOLVE, instituição que apoia o envolvimento do doente no *National Health System England* (**Figura 2**) (10). A aplicação destas abordagens depende o nível de conhecimento técnico do doente relativamente ao processo de Investigação e Desenvolvimento (I&D) de um novo medicamento, pelo que, embora as abordagens apresentadas sejam distintas, por vezes, durante o mesmo estudo pode ser possível usar as diferentes abordagens (10).

Baixo	Envolvimento	Alto
Consulta	Colaboração	Investigação conduzida por doentes
<ul style="list-style-type: none"> - O doente contribui com a sua opinião e experiência através de inquéritos, grupos de foco e entrevistas - O poder de decisão relativamente ao processo de investigação reside no investigador 	<ul style="list-style-type: none"> - Colaboração ativa e contínua entre o doente e o investigador; o doente pode integrar o comité consultivo do estudo - A tomada de decisão relativamente ao processo de investigação é partilhada 	<ul style="list-style-type: none"> - O doente conduz todo o processo de investigação com o apoio do investigador - O poder de decisão relativamente ao processo de investigação reside no doente

Figura 2: Abordagens para o envolvimento ativo do doente na Investigação Clínica, definidas pelo INVOLVE (10).

3. Fases de envolvimento do doente na Investigação Clínica

O envolvimento do doente no processo de Investigação Clínica é essencial para diminuir o desperdício de recursos (12, 13) e garantir uma investigação verdadeiramente translacional (14). Para além disso, há relatos que indicam que o envolvimento do doente neste processo promove a aprendizagem de todos os intervenientes (15). Neste caso, o doente afirma adquirir novas competências e sente-se empoderado por contribuir para a sociedade (15-17). Paralelamente, os investigadores reportam uma melhor compreensão das experiências do doente e uma maior apreciação pelos problemas que enfrenta, reforçando a sua motivação para continuar a investigação (16, 18). Há vários momentos, ao longo do processo de I&D de medicamentos, onde o envolvimento do doente se torna relevante, tal como sugerido por Geissler *et al.* (19). De seguida, apresentam-se as quatro principais fases e formas de envolvimento do doente neste processo: i) definição de prioridades de investigação, ii) desenho e planeamento do processo de investigação, iii) condução da investigação e processos associados, e iv) disseminação e comunicação de resultados (**Figura 3**).



Figura 3: Fases de envolvimento do doente no processo de I&D de medicamentos.

3.1. Definição de prioridades de investigação

O envolvimento do doente no processo de Investigação Clínica deve ser realizado numa fase tão inicial quanto a fase de identificação de lacunas de investigação e amadurecimento conceptual da questão de investigação. Frequentemente, os projetos de investigação têm apenas como foco solucionar desafios clinicamente relevantes e excessivamente focados na ciência básica, desvalorizando as verdadeiras necessidades daqueles que são afetados pela doença (20, 21). Murad *et al.* (22), relatam que mais de 75% das pessoas com diabetes inquiridas preferiam que os estudos clínicos abordassem variáveis que medissem o impacto da doença na sua qualidade de vida (como o desenvolvimento de insuficiência renal ou cegueira) em detrimento de parâmetros clínicos (tais como o controlo glicémico). De igual modo, um estudo realizado em pessoas com asma concluiu que os doentes valorizavam aspetos relacionados com questões do dia-a-dia, como por exemplo a gestão de reações adversas à aplicação de broncodilatadores e a gestão da asma associada a outras condições médicas (20). O envolvimento do doente na fase inicial do estudo garante que as prioridades de investigação estão alinhadas com as necessidades dos doentes, garantindo a relevância dos resultados obtidos (19). Deste modo, poderão ser abordadas questões de investigação valorizadas pelos doentes, garantido uma investigação ética e diminuindo o desperdício de recursos em estudos nos quais os doentes não estão verdadeiramente interessados em participar.

3.2. Desenho e planeamento do processo de investigação

Desenho do protocolo

O desenho de um estudo deve considerar as preferências e o conforto da população a quem se dirige. Os participantes tendem a valorizar um protocolo que permita o envolvimento de familiares e amigos, consideram importante que o centro de ensaios/ centro de Investigação Clínica tenha um ambiente confortável, valorizam a diminuição dos tempos de espera e preferem ter uma maior flexibilidade de agendamento dos procedimentos (23). A contribuição do doente para o desenho do estudo permite elaborar protocolos centrados no doente, podendo melhorar as taxas de recrutamento e retenção de participantes (24). Uma das estratégias que poderá contribuir para o desenho de protocolos centrados no doente é a aposta em estudos clínicos descentralizados. Neste tipo de estudos, é possível adaptar o protocolo de modo a que seja possível monitorizar o participante à distância (através da utilização de *wearables*), responder a questionários remotamente ou até garantir que a intervenção possa ser realizada no conforto da casa do participante (25).

Adicionalmente, várias revisões sistemáticas recentes concluíram que a inclusão de *outcomes* relevantes para o doente estão sub-representados nos projetos de investigação (26, 27). Uma estratégia para colmatar esta lacuna passa pelo envolvimento do doente na fase de desenho do protocolo de estudo, de modo a auxiliar na identificação de *outcomes* de qualidade de vida ou de outras medidas de Resultados Reportados pelo Doente (*Patient Reported Outcome Measures, PROMs*) (19). Os *PROMs* têm vindo a ser cada vez mais utilizados em Investigação Clínica para medir a perspetiva do doente, sem influência de um médico, relativamente ao impacto de um tratamento ou intervenção (28). O envolvimento do doente nesta fase, além de garantir a relevância da investigação, pode também permitir que o doente contribua para a definição dos critérios de elegibilidade ou até para a escolha do comparador a ser utilizado no estudo (19).

Adequação das informações do estudo

O processo de consentimento informado deve ser o meio através do qual o princípio da autonomia é cumprido, no entanto, o Formulário de Consentimento Informado (*Informed Consent Form, ICF*) pode tornar-se difícil de compreender (29). De acordo com o novo Regulamento (EU) nº 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, as informações apresentadas aos participantes, ou respetivos representantes legalmente autorizados, devem ser “exaustivas, concisas, claras, relevantes e compreensíveis para um leigo” (30). A inclusão do doente na fase de desenho do estudo pode contribuir para a simplificação do conteúdo do *ICF* e de outros documentos que são entregues aos participantes, como o cartão de participante e diários de medicação. Através da tradução de terminologia médica em linguagem acessível e da sua contribuição para formatação gráfica destes documentos, é possível desenvolver estratégias de comunicação mais eficazes e centradas no participante (31).

Pedidos de financiamento e considerações éticas

O envolvimento do doente numa fase inicial do estudo pode auxiliar na obtenção de financiamento para a investigação (19). A contribuição do doente para a preparação da candidatura permite destacar o impacto real de uma investigação através de uma linguagem simples e compreensível para o júri (32). Em termos de questões éticas, o doente pode ajudar a avaliar a relevância de um estudo para a população afetada, verificar se o estudo é conduzido de forma adequada às necessidades dos participantes, identificar questões relacionadas com a proteção de dados, avaliar o risco benefício do estudo para o participante, ou até verificar a existência de conflitos de interesse e persuasão indevida do participante (19, 32). Apesar de ser prática comum incluir um membro do público nas comissões de ética, muitas vezes esse membro não possui experiência pessoal com a doença em estudo, o que pode limitar a sua contribuição para a discussão (33). Deste modo, seria importante incluir o doente nestas fases de desenvolvimento dos projetos de Investigação Clínica.

3.3. Condução da investigação e processos associados

Através de uma revisão sistemática, Domecq *et al.* (34) concluíram que o envolvimento do doente pode contribuir para o aumento do recrutamento e retenção de participantes. Estima-se que cerca de 45% dos ensaios clínicos não atingem o seu objetivo de recrutamento (47) e alguns ensaios reportam taxas de *dropout* de 30% (48). O envolvimento do doente na condução de um estudo pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias que visam otimizar o recrutamento, antecipando potenciais desafios e oportunidades (19). Por exemplo, o doente poderá identificar participantes elegíveis através da sua rede de contactos em grupos comunitários locais (31).

A contribuição do doente na monitorização dos dados do estudo pode ajudar a avaliar a adesão, retenção e abandono do estudo, bem como a avaliar os efeitos secundários de um tratamento e a identificar questões relacionadas com a formulação e administração do tratamento (19). Além disso, há registo do impacto positivo do envolvimento do doente na análise de dados do estudo (31, 35, 36). Por exemplo, a equipa de Tomlinson *et al.* (31), através de uma revisão de literatura, refere o contributo da perspetiva alternativa do doente na análise da transcrição de entrevistas de participantes, acrescentando valor aos resultados. No entanto, a inclusão do doente nesta fase é por alguns considerada controversa, já que o doente pode introduzir enviesamento na análise dos resultados. O envolvimento do doente na disseminação de resultados de análises interinas pode também contribuir para uma melhor comunicação da relevância dos resultados para uma população de doentes mais abrangente, promovendo a retenção dos participantes (19).

3.4. Disseminação e comunicação de resultados

A comunicação de resultados de estudos clínicos deve ser realizada não só aos participantes do estudo, mas também à comunidade científica e ao público em geral. O envolvimento do doente na fase de comunicação de resultados científicos permite disseminar a informação para fora do público clínico e académico (31). O doente pode contribuir para a divulgação de resultados através de canais desconhecidos pelo investigador, nomeadamente através de grupos e fóruns específicos (37). Numa revisão de literatura,

Tomlinson *et al.* (31) referem um estudo onde o doente participa em eventos de disseminação de resultados para profissionais de saúde, membros do público e organizações do setor terciário. Durante estas sessões, o doente partilha a sua interpretação dos resultados e salienta a verdadeira relevância dos mesmos para a vida do doente, com base na sua experiência com a doença (31). Outras abordagens de envolvimento do doente na disseminação de resultados de investigação abrangem a escrita de relatórios e de resumos simplificados para os participantes e membros do público, escrita e revisão por pares de artigos científicos, participação em seminários, escrita de cartas de agradecimento aos participantes e disseminação de informação através de redes sociais (10, 19, 38, 39).

4. Desafios, oportunidades e estratégias de promoção do envolvimento do doente

O envolvimento do doente ao longo de todo o processo de investigação permite não só garantir que a investigação é ética e relevante para o doente, mas também possibilita que suas perspectivas sejam consideradas no estudo (10). Dada a sua relevância, o envolvimento do doente na Investigação Clínica tornou-se num objetivo político, que foi reforçado através da declaração *Principles of Successful Patient Involvement in Cancer Research*, emitida pelo trio das presidências do Conselho da União Europeia em outubro de 2021, à data presidido pela Alemanha, Portugal e Eslovénia (40).

Um dos obstáculos ao envolvimento do doente no processo de investigação pode estar relacionado com a existência de barreiras culturais. É necessário transitar de um modelo relacional investigador/doente baseado no princípio da beneficência (tradicionalmente sustentado na autoridade do investigador), para um modelo baseado nos princípios da autonomia e da não-maleficência (8). Apesar do envolvimento do doente no processo de investigação ter vindo a tornar-se num pré-requisito nos pedidos de financiamento (16), a mudança cultural nesse sentido não tem sido evidente. Por um lado, a sociedade não encara a responsabilidade do doente participar num processo de investigação como sendo tão óbvio quanto a responsabilidade de participar nos seus próprios cuidados médicos (41). Por outro lado, o envolvimento do doente

em Investigação Clínica implica o gasto de tempo, custos adicionais e a necessidade de treino do doentes (10).

Além disso, o doente, embora possua conhecimento inerente à sua experiência com uma doença, o seu conhecimento relativamente a conceitos básicos de Investigação Clínica é muito baixo (42, 43). Esta lacuna de conhecimento entre o doente e o investigador pode levar o doente a sentir-se intimidado e a questionar o valor do seu contributo para a investigação (43). Neste sentido, a *EUPATI* disponibiliza recursos de aprendizagem para o doente em temas relacionados com todo o processo de I&D um medicamento (11). Esta iniciativa promove a capacitação dos doentes para que possam ativamente contribuir no processo de investigação em colaboração com a indústria, associações de doentes ou entidades regulamentares (44). Nos últimos anos, várias entidades internacionais têm vindo a criar recursos de apoio para incentivar a inclusão do doente em projetos de investigação (**Tabela 1**). Em Portugal, para além dos recursos e incentivo europeus, existe a *EUPATI – Portugal*, legalmente constituída em 2017. Já em contexto académico, num artigo recente de Tomlinson *et al.* (31), são descritos detalhadamente os procedimentos para envolver o doente em projetos de investigação de doutoramento.

Tabela 1: Recursos e entidades para a promoção do envolvimento do doente em Investigação Clínica (Adaptado de Hoddinott *et al.* (32)).

Recursos e instituições europeus

Academia Europeia de Doentes sobre Inovação Terapêutica (EUPATI)

Rede de plataformas nacionais europeias que apoia a integração do envolvimento dos doentes em todo o processo de investigação de medicamentos, proporcionando formação. Inclui a indústria farmacêutica e agências reguladoras.

URL: <https://www.eupati.eu/>

A Estratégia Europeia de Saúde 2020

Apela ao envolvimento da sociedade civil para melhorar a saúde.

URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-10/international_ghs-report-2022_en.pdf

Grupo Europeu de Ética em Ciência e Novas Tecnologias (2015)

Parecer sobre as implicações éticas das novas tecnologias de saúde e da participação cidadã.

URL: <https://op.europa.eu/pt/publication-detail/-/publication/e86c21fa-ef2f-11e5-8529-01aa75ed71a1>

Recursos e instituições internacionais

Centro Nacional de Coordenação para o Envolvimento do Público

Tem seções para investigadores (e outros) explorarem, apoiarem, planearem e realizarem envolvimento público. Realiza cursos de treino e ajuda as universidades a envolverem-se com o público.

URL: <https://www.publicengagement.ac.uk/>

PatientsLikeMe

Plataforma digital de capacitação de doentes.

URL: <https://www.patientslikeme.com/>

PCORnet

Principal financiador de investigação de efetividade comparativa

URL: <https://pcornet.org/>

Fundação Gordon e Betty Moore e Institutos Americanos de Investigação

Um roteiro para o envolvimento do doente e da família na saúde e na investigação.

URL: <http://patientfamilyengagement.org/>

Tabela 1 (Continuação): Recursos e entidades para a promoção do envolvimento do doente em Investigação Clínica (Adaptado de Hoddinott *et al.* (32)).

Recursos e instituições internacionais

Institutos Canadenses de Investigação em Saúde, Estratégia para Investigação Orientada ao Paciente (SPOR)

Uma coalizão dedicada à integração da Investigação nos cuidados.

URL: <https://cihr-irsc.gc.ca/e/41204.html>

INVOLVE

Apoia o envolvimento público ativo no NHS, na pesquisa de assistência pública e social; financiado pelo NIHR.

URL: <https://www.involve.org.uk/>

James Lind Alliance

Reunir doentes, cuidadores e médicos em Parcerias de Definição de Prioridades para identificar e priorizar as principais incertezas, ou perguntas não respondidas, sobre os efeitos dos tratamentos.

URL: <http://www.jla.nihr.ac.uk/>

Nuffield Council on Bioethics (2012) Biotecnologias emergentes

Tecnologia, escolha e bem público.

URL: <http://nuffieldbioethics.org/project/emerging-biotechnologies/>

Organização Mundial da Saúde (1986)

Carta de Ottawa para Promoção da Saúde.

URL: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/index1.html>

Padrões do Patient Centered Outcomes Research Institute (PCORI)

URL: <https://www.pcori.org/>

Rede de Consumidores Cochrane

Declaração de Princípios para o Envolvimento do Consumidor na *Cochrane*.

URL: <https://consumers.cochrane.org/news/statement-principles-consumer-involvement-cochrane>

Treino Cochrane

Recurso de aprendizagem *Engaging People* relacionado a revisões sistemáticas, desenvolvido pelo projeto *ACTIVE (Authors and Consumers Together Impacting on eVidencE)*.

URL: <http://training.cochrane.org/ACTIVE>

5. Conclusão

O envolvimento do doente na Investigação Clínica representa uma transformação na forma como a investigação em saúde é conduzida, promovendo uma abordagem mais centrada na pessoa. Esta revisão de literatura destacou a importância da inclusão do doente na Investigação Clínica. Embora existam alguns desafios, como a necessidade de formação e investimento de recursos, os benefícios de trazer o doente para o processo de desenho e participação ativas nos estudos clínicos, incluem uma maior relevância dos resultados dos estudos e uma maior retenção de participantes. A vontade política e o investimento internacional e nacional em estratégias de promoção do envolvimento do doente poderão beneficiar todas as partes envolvidas no processo de investigação e gerar resultados de qualidade e robustez acrescentada. Só o esforço combinado de todos poderá contribuir para melhor servir os doentes, contribuindo verdadeiramente para o cuidado centrado na pessoa. A contínua evolução desta abordagem promete transformar significativamente a paisagem da investigação em saúde, beneficiando não só os doentes, mas também a comunidade científica. A máxima da comunidade de doentes “*Nothing about us, without us*” nunca foi tão tangível como hoje.

Capítulo II – Coordenação de estudos clínicos no Hospital CUF Tejo

A coordenação de estudos clínicos é uma componente fundamental da Investigação Clínica. O presente capítulo pretende esclarecer e salientar a importância das atividades desempenhadas por uma equipa de coordenação, através da descrição das atividades acompanhadas ao longo do presente estágio curricular, que se desenvolveu entre os meses de outubro de 2023 e abril de 2024 e que culminou num total de 571 horas de contacto.

1. Instituição de acolhimento

A CUF é uma empresa portuguesa que integra o Grupo José de Mello e que se assume como líder na prestação de cuidados de saúde de qualidade no país (45). O seu percurso remonta a 1945, com a inauguração do seu primeiro hospital (Hospital CUF Infante Santo) à época criado para responder às necessidades dos trabalhadores do Grupo CUF, um conjunto de empresas fabris maioritariamente do setor químico (46). Atualmente, a CUF dispõe de uma rede de 24 hospitais e clínicas presentes de norte a sul do país, aliando à sua atividade a criação de ferramentas digitais e a aposta em novas formas de prestação de cuidados de proximidade (45). Enquanto centro de referência nacional na área da formação em saúde, a CUF *Academic Center* incentiva a Investigação Clínica, promovendo o desenvolvimento de estudos clínicos e projetos de investigação independentes. As atividades de investigação da CUF estão concentradas nos três principais hospitais da rede – Hospital CUF Porto, Hospital CUF Descobertas (HCD) e HTJO. Em 2023, a CUF teve 98 estudos ativos e 92 novas exequibilidades, representando um envolvimento de 365 participantes e um crescimento de 23% face ao período homólogo do ano anterior (45).

O investimento da CUF na área da Investigação Clínica, aliado à estreita articulação com a Universidade Nova de Lisboa e a Universidade de Aveiro, permite acolher estudantes para a realização de estágios curriculares. Neste sentido, foi possível desenvolver o presente estágio curricular na área de coordenação de estudos clínicos no HTJO. Este hospital, antigo Hospital CUF

Infante Santo, é a aposta mais recente do grupo em Investigação Clínica, pelo que é um centro em fase inicial de crescimento. O investimento neste centro é evidenciado pelo progressivo aumento de estudos clínicos que se tem vindo a verificar nos últimos anos. À data do término do estágio, o HTJO contava com uma equipa de dois coordenadores de estudos e com nove ensaios clínicos e quatro estudos observacionais abertos.

2. Objetivos do estágio curricular

O principal objetivo do presente estágio curricular foi a interação com as atividades de coordenação de estudos clínicos em ambiente real de trabalho, promovendo não só a autonomia, mas também a aquisição e consolidação de conhecimentos para futura integração do mercado de trabalho. Outro objetivo do estágio curricular foi avaliar a experiência do doente nos ensaios clínicos do HTJO. No início do estágio curricular foi definido um plano de atividades que integrou as seguintes tarefas:

- Acompanhamento diário das equipas de investigação
- Identificação de potenciais participantes para os estudos clínicos
- Completar Cadernos Eletrónicos de Registo de Dados (*electronic Case Report Form, eCRFs*)
- Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos
- Acompanhamento de visitas de exequibilidade e visitas de início
- Reuniões com os promotores
- Organização e manutenção do dossiê do investigador
- Acompanhamento do recrutamento
- Elaboração e submissão de pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração (CA) e à Comissão de Ética Local
- Gestão de amostras biológicas
- Gestão de despesas dos doentes
- Preparação dos documentos para registo dos procedimentos dos estudos clínicos

- Gestão dos documentos para submissão no Sistema de Informação de Ensaio Clínicos (*Clinical Trial Information System, CTIS*)
- Reporte de Eventos Adversos (*Adverse Events, AEs*) e de Eventos Adversos Graves (*Serious Adverse Events, SAEs*)

3. Descrição das atividades do estágio

No seguimento do acompanhamento das atividades de coordenação de estudos clínicos no HTJO, na presente secção encontram-se descritas todas as atividades acompanhadas ao longo do período de estágio. Salienta-se o facto de todos os estudos acompanhados e, por isso, mencionados ao longo do relatório, serem da iniciativa da indústria farmacêutica. No gráfico A da **Figura 4**, destaca-se a predominância da área de oncologia, que representou a maior parte dos estudos coordenados. Já no gráfico B da **Figura 4**, salientam-se o número de estudos coordenados nas atividades de exequibilidade, submissão e condução do estudo. A fase encerramento não está contemplada nesta análise já que no período de estágio não foi possível acompanhar o fecho e nenhum estudo clínico.

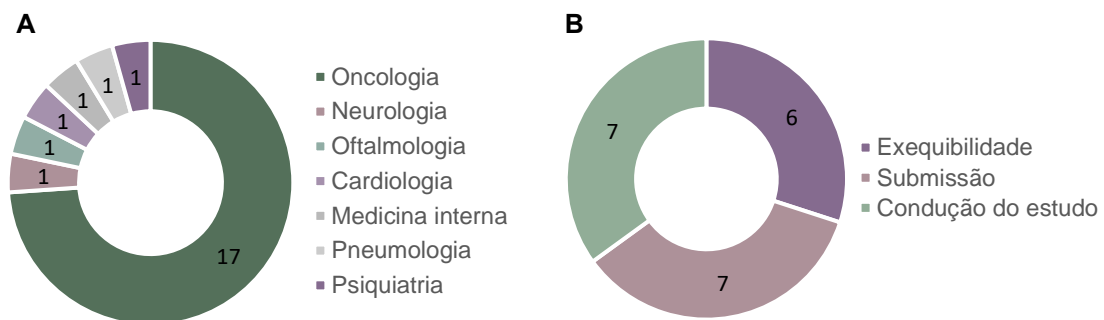


Figura 4: A – Número de estudos acompanhados por cada área terapêutica. B – Número de estudos acompanhados nas fases de exequibilidade, submissão e condução do estudo.

De seguida detalham-se as atividades realizadas no estágio tendo em consideração a o desenrolar dos estudos clínicos.

3.1. Identificação e seleção de um centro de investigação

O período que antecede a implementação de um estudo clínico compreende várias etapas. Nesta fase, pretende-se avaliar a capacidade e disponibilidade de um centro de ensaios para a condução de um estudo. Na **Tabela 2** encontram-se descritas as atividades, acompanhadas no período de estágio, referentes a esta fase.

Tabela 2: Atividades de coordenação acompanhadas na fase de identificação e seleção de um centro de investigação para a implementação de um estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Atividade
<u>Ensaio clínico</u>		
122518-01 - Epilepsy	Neurologia / II/III	Preenchimento do questionário de exequibilidade com o IP
JZP598-302	Oncologia / III	Visita de qualificação
LX4211.1-314 - HCM	Cardiologia / III	Visita de qualificação
M22-142	Oncologia / III	Visita de qualificação
VRDN-001-303	Oftalmologia / III	Apresentação do questionário de exequibilidade ao IP
CT-P51 1.1	Oncologia / I	Visita de qualificação

Legenda: IP – Investigador Principal

Identificação do centro de ensaios

Na fase de identificação de potenciais centros de ensaios, o promotor dirige-se ao diretor do serviço hospitalar ou ao futuro Investigador Principal (IP). A proposta contém informação restrita e limita-se a descrever a natureza do estudo e a patologia a que se dirige o tratamento. Nesta fase, o coordenador de estudos auxilia no processo de avaliação da disponibilidade do centro para admitir o estudo. No caso do contacto não ser endereçado a uma pessoa singular, o coordenador de estudos e a Direção Médica de Estudos Clínicos identificam um médico com competências para liderar o estudo e assumir o cargo de IP. Se a resposta do centro for favorável, o processo de avaliação de condições do centro avança para a fase seguinte.

Acordo de confidencialidade

O acordo de confidencialidade é um acordo legal que visa proteger a natureza confidencial da informação de um estudo clínico, onde as partes envolvidas acordam a não disseminação da informação disposta no acordo. Este documento é assinado entre o promotor e o CA, ou futuro IP, para permitir o acesso a informação mais detalhada para a avaliar o potencial do estudo clínico. O coordenador de estudos é responsável pelo envio do acordo ao promotor, após assinado. O HTJO investiu na criação acordos de confidencialidade *master* com alguns promotores e Organizações Representativas de Investigação Clínica (*Contract Research Organizations*), o que permite diminuir o período de avaliação de exequibilidade do estudo.

Questionários de exequibilidade

Após assinatura do acordo de confidencialidade, o promotor disponibiliza documentação com informação mais detalhada sobre o estudo. Esta documentação varia entre promotores e pode compreender a sinopse, um panfleto ou o protocolo de estudo. Nesta fase, o IP deve responder aos questionários de exequibilidade em articulação com o coordenador. Os questionários referidos contemplam questões relativamente ao nível de experiência do centro em implementar estudos clínicos, capacidade de recrutamento de participantes para integrar o estudo, características das infraestruturas e disponibilidade de recursos humanos e materiais do centro. O coordenador é responsável por reunir todas as informações necessárias para responder aos questionários e pelo seu reencaminhamento, após preenchidos e assinados, ao promotor do ensaio. Para discutir assuntos relativamente à elegibilidade do centro, poderão ser agendadas reuniões entre o promotor e o centro de ensaios.

Visita de qualificação

Os questionários de exequibilidade não são o único parâmetro de avaliação para a seleção de um centro de ensaios, pelo que a visita de qualificação complementa a avaliação previamente realizada. Esta visita

consiste numa reunião remota, ou numa visita presencial ao centro de ensaios, para avaliar as suas instalações e disponibilidade de recursos humanos e materiais. Esta visita é agendada pelo promotor, pelo que o coordenador de estudos garante a presença de toda a equipa de investigação. Na presença do IP, da equipa da farmácia hospitalar e da equipa de coordenação de estudos, são discutidas outras considerações, relativamente ao tempo de negociação do contrato financeiro, perspetivas de recrutamento e discussão de circuitos internos. O parecer do promotor em relação à seleção do centro é dado posteriormente à visita.

3.2. Submissão de estudos clínicos às autoridades competentes

A submissão centralizada de ensaios clínicos no *CTIS* e às *AC* é da responsabilidade do promotor e ocorre após seleção de todos os centros de ensaios. O centro de ensaios é encarregue de elaborar e disponibilizar a documentação necessária requerida. Este dispõe, após solicitação da Agência Europeia do Medicamento (*European Medicine Agency, EMA*), de duas semanas para recolher todos os documentos. A elaboração e recolha da documentação referente ao HTJO fica à responsabilidade do coordenador de estudos. A *EMA* disponibiliza minutas para a elaboração da documentação solicitada. Como a sua utilização é opcional, o HTJO opera com as minutas da *CUF Academic Center*, criadas para o departamento dos estudos clínicos. Todas as atividades realizadas neste âmbito encontram-se descritas na **Tabela 3**.

Tabela 3: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de submissão de estudos clínicos às autoridades competentes.

Acrónimo	Área Terapêutica / Fase	Atividade
<u>Ensaio clínico</u>		
MK 5684-004	Oncologia / III	Elaboração da documentação solicitada pelo promotor
MK2870-019	Oncologia / III	Recolha de assinaturas
CodeBreak 301	Oncologia / II	Recolha de assinaturas
BMS – 986278	Pneumologia / III	Recolha de assinaturas
Arastep	Oncologia / III	Envio da documentação ao promotor
NivoReach	Oncologia / III	Recolha de assinaturas
CJPB898A12301	Oncologia / Biossimilar	Recolha de assinaturas

Alguns documentos necessários à submissão incluem a Declaração de Condições do Centro, Declaração de Condições da Farmácia e Circuito do Medicamento, Declaração de Conflito de Interesses e Distribuição de Verbas. Em ensaios clínicos cuja medicação envolva a manipulação de material citotóxico, é necessário incluir os Serviços Farmacêuticos do HCD e HTJO na Declaração de Condições da Farmácia e Circuito do Medicamento. O HTJO mantém uma relação de proximidade com o HCD, pelo que a preparação de medicação citotóxica para os doentes se encontra centralizada no HCD, tanto na prática clínica como nos ensaios clínicos. Ainda nesta fase, o promotor solicita ao centro de ensaios o contacto de emergência a ser incluído no *ICF*. Para ensaios clínicos de oncologia, o HTJO disponibiliza o contacto da Linha Lado, um contacto de emergência disponível 24 horas por dia na prática clínica. Para ensaios das restantes especialidades, é fornecido o contacto de emergência médica do HTJO.

3.3. Submissão de estudos clínicos no hospital CUF Tejo

A submissão de estudos na CUF não é realizada pelo coordenador de estudos, mas sim pelo *Clinical Trial Assistant*. Através do *ClipOne*, a documentação é submetida simultaneamente à Comissão de Ética e ao Encarregado de Proteção de Dados (*Data Protection Officer, DPO*). Além disso, a CUF também utiliza a *OneTrust*, de acesso exclusivo ao *DPO*. Esta plataforma funciona como um canal de comunicação que permite esclarecer dúvidas com os coordenadores de estudo. É através desta plataforma que o *DPO* aprova o estudo. O coordenador deve acompanhar este processo e manter o promotor atualizado em relação ao seu ponto de situação. O estudo pode ser iniciado assim que seja emitido um parecer favorável pela Comissão de Ética e assim que o estudo seja aprovado pelo *DPO*. O *DPO* só pode dar aprovação quando o contrato financeiro estiver assinado.

O contrato financeiro é celebrado entre o promotor, CA, IP e o diretor da CUF *Academic Center*. Este documento estabelece todas as particularidades relativamente a questões financeiras, nomeadamente sobre a distribuição de verbas, utilização de meios complementares de diagnóstico, internamento imprevisto, reembolso de despesas, despesas dos participantes, montante

máximo de reembolso e tempo limite para os pagamentos. Ao longo do processo de revisão do contrato pelo Departamento Jurídico e pelo Departamento Financeiro, a decorrer em paralelo à submissão do estudo, pode ser necessário articular com o coordenador de estudos para clarificar informação relativa aos procedimentos a realizar no estudo e que devem estar contemplados no contrato. Após revisão, o promotor disponibiliza o contrato às partes envolvidas para ser assinado digitalmente. Nesta fase, o coordenador deve garantir que o contrato é assinado em tempo útil.

3.4. Visita de início e ativação do centro

A marcação da visita de início é realizada pelo promotor. O coordenador de estudos avalia a disponibilidade da equipa de investigação e garante a presença de todos os seus elementos. A marcação da visita só pode acontecer após aprovação central, aprovação interna e assinatura do contrato financeiro. Alguns dos temas abordados na visita de início incluem os estudos preliminares do fármaco, desenho do estudo, recrutamento de participantes, processo de obtenção do consentimento informado e esclarecido, procedimentos do estudo, identificação e reporte de *AEs* e *SAEs* e plano de monitorização.

Após esclarecimento de dúvidas, são discutidos assuntos particulares de cada equipa, nomeadamente dos investigadores, equipa de enfermagem, farmácia hospitalar e coordenação. A revisão do circuito do medicamento é particularmente relevante para garantir que o transporte da medicação citotóxica do HCD para o HTJO cumpre todos os requisitos necessários. Para além disto, são apresentados os *vendors* envolvidos no estudo. No final da visita é preenchida a documentação necessária para certificar a presença de cada pessoa individual (*Initiation Site Visit Log*), o treino recebido relativamente ao protocolo (*Training Log*) e a delegação de tarefas no estudo (*Delegation Log*). Estes documentos são arquivados no dossiê do investigador pelo coordenador de estudos.

Previamente à ativação do centro, a farmácia hospitalar e o promotor devem garantir que o centro dispõe do medicamento experimental e o coordenador deve verificar a existência dos *kits* de laboratório para a recolha e análise de amostras biológicas. Além disso, todos os equipamentos que são

providenciados pelo promotor devem estar disponíveis no centro e aptos a serem utilizados. É importante verificar se toda a documentação requerida anteriormente foi devidamente submetida ao promotor. A abertura do centro de ensaios é assinalada após a visita de início e posteriormente à validação de todos os parâmetros acima descritos. A partir deste momento é possível iniciar o recrutamento de participantes. Na **Tabela 4** apresentam-se as atividades acompanhadas no âmbito da ativação de um centro de ensaios.

Tabela 4: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase ativação de um centro de ensaios.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Atividade
<u>Ensaio clínico</u>		
Ventura-1	Psiquiatria / III	Preparação da visita de início Acompanhamento da visita de início
DAREON-5	Oncologia / II	Preparação da visita de início Acompanhamento da visita de início
MK 5684-004	Oncologia / III	Acompanhamento da visita de início Preenchimento da <i>Master Trial Sheet</i>
CodeBreak 301	Oncologia / II	Acompanhamento da visita de início

3.5. Recrutamento: *screening* e aleatorização

A ativação do centro marca o início da fase de recrutamento de participantes para um estudo clínico. As atividades acompanhadas no período de estágio encontram-se na **Tabela 5** e serão descritas ao longo dos próximos tópicos.

Tabela 5: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de recrutamento de participantes.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Atividade	Recrutamentos acompanhados
<u>Ensaio clínico</u>			
CORE-2	Medicina interna / III	Organização de listagens de indivíduos que cumpram os parâmetros laboratoriais requeridos como critério de inclusão Acompanhamento da fase de <i>screening</i> Aleatorização do participante	1

Legenda: IP – Investigador Principal

Tabela 5 (Continuação): Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de recrutamento de participantes.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Atividade	Recrutamentos acompanhados
Ventura-1	Psiquiatria / III	Elaboração de uma versão de critérios de elegibilidade de bolso a ser consultada pelo IP e SI na prática clínica	1
DAREON-5	Oncologia / II	Acompanhamento da fase de <i>screening</i> Aleatorização do participante	5
Volga	Oncologia / III	Acompanhamento da fase de <i>screening</i> Aleatorização do participante	1
Astefania	Oncologia / III	Acompanhamento da fase de <i>screening</i> Aleatorização do participante Arquivo do comprovativo da aleatorização no dossiê do participante	1

Legenda: IP – Investigador Principal

O recrutamento de participantes é da responsabilidade do IP e Sub-Investigadores (SI) e tem por base os critérios de inclusão e de exclusão definidos no protocolo de estudo. A estratégia de identificação adotada é discutida com o coordenador de estudos. A identificação de participantes pode decorrer na prática clínica diária, por referenciação de outros profissionais ou por referenciação do IP ou SI que acompanham o potencial participante noutra instituição. No grupo CUF, os seus hospitais e clínicas funcionam como centros de referenciação interna, especialmente dentro dos seus *clusters* geográficos, facilitando a captação de doentes. A avaliação dos critérios de elegibilidade dos doentes e a criação de bases de dados internas são da responsabilidade dos IP e SI. Durante o período de estágio foi elaborado um documento com informação relativa a todos os estudos a decorrer na área de oncologia, com o objetivo de auxiliar o recrutamento de participantes em reuniões multidisciplinares daquela área.

A proposta de participação num estudo clínico é sempre realizada pelo IP ou SI. Estes devem garantir que o consentimento é, para além de informado, um consentimento esclarecido. O *ICF* é um documento que apresenta toda a

informação relevante sobre o estudo clínico. No caso de o doente não conseguir dar consentimento, o documento deve ser assinado pelo seu representante legalmente constituído ou, em situações excepcionais, se o doente puder consentir oralmente, mas não conseguir escrever, o documento deve ser assinado por uma testemunha imparcial. São assinadas duas cópias originais do documento. Uma das cópias fica com o participante e a outra fica arquivada no dossiê do participante.

Screening

A fase de *screening* antecede a fase de tratamento de um estudo clínico. Esta fase tem a duração de algumas semanas, dependendo do estudo, e tem como objetivo garantir que o participante cumpre com todos os critérios de elegibilidade definidos pelo protocolo. O coordenador de estudos é responsável por alocar a cada doente um número de participante no Sistema de Resposta Interativa por Voz/Web (*Interactive Voice/Web Response System, IxRS*) para garantir a sua anonimização. Neste período o IP e SI recolhem os dados solicitados no protocolo do estudo, como por exemplo, os dados demográficos, historial médico, histórico de consumo de substâncias e medicação concomitante dos participantes. Paralelamente, podem ser realizados exames físicos, radiológicos, medição de sinais vitais e colheita de amostras biológicas para análise. O agendamento destes exames, após receção da prescrição pelo IP, assim como a gestão das amostras biológicas analisadas centralmente, são da responsabilidade do coordenador.

Os critérios de elegibilidade definidos pelo protocolo incluem intervalos de valores de referência dentro dos quais os resultados dos exames e análises laboratoriais devem estar incluídos. No HTJO, o coordenador de estudos redige um documento com todos os critérios de elegibilidade de cada estudo, que é datado e assinado pelo IP ou SI no momento da revisão dos critérios de elegibilidade, realizada através dos resultados de todos os exames e análises laboratoriais necessários para revisão. Se algum dos parâmetros não coincidir com as diretrizes definidas, então o participante não poderá avançar com o tratamento, considerando-se um *screen failure*. Em alguns protocolos é definida

a possibilidade de se recorrer a uma fase de *re-screening* para reavaliar alguns dos parâmetros de elegibilidade.

Aleatorização

A aleatorização permite alocar os participantes de um modo independente a um grupo de tratamento experimental definido no protocolo. Este processo só poderá ser iniciado após garantir que o participante cumpre com todos os critérios de inclusão e que não cumpre com nenhum critério de exclusão. A aleatorização é realizada pelo coordenador de estudos, na presença do IP ou SI, através do *IxRS*. Ao longo do estágio, a plataforma de *IxRS* mais utilizada foi o Almac. A partir deste momento o participante pode iniciar tratamento.

3.6. Visitas do participante ao centro de ensaio

A fase do ensaio clínico que se sucede inclui o acompanhamento dos participantes ao longo das visitas descritas no protocolo do estudo. Na **Tabela 6** encontra-se descrito o número de participantes, associado a cada estudo, acompanhados ao longo do estágio.

Tabela 6: Número de participantes acompanhados no período de estágio.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº de participantes acompanhados
<u>Ensaio clínico</u>		
CORE-2	Medicina interna / III	1
Astefania	Oncologia / III	2
Volga	Oncologia / III	1
DAREON-5	Oncologia / II	5
<u>Estudos observacionais</u>		
SPECTA	Oncologia / NA	13
BioRadon	Oncologia / NA	3

Legenda: NA – Não aplicável

Preparação de visitas

Durante a visita, poderá haver consulta com o IP ou SI e/ou tratamento no hospital de dia médico ou hospital de dia oncológico. Na **Tabela 7** é possível consultar as atividades acompanhadas ao longo do estágio, referentes à preparação das visitas dos participantes.

Tabela 7: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de preparação de visitas de um participante num estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº atividades	Atividades
<u>Ensaaios clínicos</u>			
CORE-2	Medicina interna / III	1	Elaboração das folhas de registos de enfermagem
		1	Elaboração de guiões de apoio à consulta
		1	Elaboração da calculadora de visitas do doente
		3	Requisição gelo seco
Astefania	Oncologia / III	3	Preparação de <i>kits</i> de laboratório
		4	Impressão e entrega da folha de registos de enfermagem Agendamento de consultas
Volga	Oncologia / III	2	Agendamento de consultas
Ventura-1	Psiquiatria / III	1	Elaboração das folhas de registos de enfermagem
		1	Elaboração de guiões de apoio à consulta
		1	Elaboração da calculadora do doente
DAREON-5	Oncologia / II	1	Elaboração das folhas de registos de enfermagem
		1	Elaboração de guiões de apoio à consulta
		1	Elaboração da calculadora de visitas do doente
		15	Preparação de <i>kits</i> de laboratório
		3	Agendamento de exames radiológicos
		6	Agendamento de consultas
		15	Impressão e entrega da folha de registos de enfermagem Dispensa em <i>IxRS</i>
		10	medicamento experimental Requisição gelo seco
5	Contacto com o participante		

Legenda: *IxRS* - Sistema de Resposta Interativa por Voz/Web (*Interactive Voice/Web Response System*); NA - Não aplicável

Tabela 7 (Continuação): Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de preparação de visitas de um participante num estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº atividades	Atividades
MK2870-007	Oncologia	1	Elaboração das folhas de registos de enfermagem
		1	Elaboração de guiões de apoio à consulta
		1	Elaboração listagem análises locais
		1	Elaboração documento critérios elegibilidade
<u>Estudos observacionais</u>			
SPECTA	Oncologia / NA	13	Preparação de <i>kits</i> de laboratório
BioRadon	Oncologia / NA	3	Preparação de <i>kits</i> de laboratório
		3	Preparação do dispositivo de medição de rádio para entregar ao participante

Legenda: *IxRS* - Sistema de Resposta Interativa por Voz/Web (*Interactive Voice/Web Response System*); NA - Não aplicável

O agendamento das visitas dos participantes é realizado pelo coordenador de estudos em articulação com todos os serviços envolvidos nessa visita, para garantir a atempada preparação de cada serviço. A calendarização das visitas de um estudo é planeada através de uma calculadora interna da CUF. No período de estágio, foi possível presenciar a implementação de uma calculadora comum a todas unidades. Esta calculadora veio substituir a antiga calculadora do doente, criada para cada estudo pelo coordenador, e veio trazer uma plataforma mais completa e eficiente para a gestão do agendamento de visitas.

Posteriormente, o coordenador de estudos deve verificar o *Schedule of Activities* para verificar os procedimentos previstos pelo protocolo. De um modo geral, é necessário elaborar, de acordo com a informação requerida pelo protocolo, os registos de enfermagem e os guiões de apoio à consulta. O coordenador de estudos deve elaborar a folha de registos de enfermagem com base nas minutas internas do HTJO. Estes documentos permitem o registo detalhado dos procedimentos realizados pela equipa de enfermagem. Os guiões de apoio à consulta auxiliam o IP ou SI no registo da informação necessária

registar em diário clínico. A preparação destes documentos deverá ser iniciada antes da visita de início do estudo, para garantir que o centro está apto para receber participantes imediatamente após a abertura do centro.

Paralelamente, é importante garantir que o IP ou SI prescrevem todos os exames necessários realizar nessa visita, que podem incluir análises laboratoriais, exames imagiológicos ou eletrocardiogramas. No caso de as amostras biológicas serem analisadas num laboratório central, a sua recolha é feita através de *kits* laboratoriais fornecidos pelo promotor. É importante que o coordenador de estudos prepare e identifique estes *kits* antes da visita do participante. Além disto, se estas amostras necessitarem de ser expedidas em gelo seco, a sua requisição deve ser feita com o mínimo de 48h de antecedência ao laboratório central. Se estiver definido em protocolo que é necessário utilizar dispositivos facultados pelo promotor, tais como *tablets* ou telemóveis para o preenchimento de questionários, ou até dispositivos para a realização de eletrocardiogramas ou medição de sinais vitais, o coordenador deve garantir a sua disponibilidade e bom funcionamento para o dia da visita.

Acompanhamento de visitas

No HTJO, o coordenador de estudos acompanha o participante ao longo da visita, assegurando uma gestão eficaz de todos os procedimentos planeados e solucionando problemas ao longo da visita. Na **Tabela 8** descrevem-se as atividades realizadas no acompanhamento de visitas de um participante.

Tabela 8: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de acompanhamento de visitas de um participante num estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº visitas	Atividades
<u>Ensaio clínico</u>			
Astefania	Oncologia / III	3	Acompanhamento do participante Apoio técnico na resposta a questionários Verificação da entidade financeira do estudo

Legenda: NA - Não aplicável

Tabela 8 (Continuação): Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio na fase de acompanhamento de visitas de um participante num estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº visitas	Atividades
Volga	Oncologia / III	4	Acompanhamento do participante Apoio técnico na resposta a questionários Verificação da entidade financeira do estudo
DAREON-5	Oncologia / II	15	Acompanhamento do participante Apoio técnico na resposta a questionários Verificação da entidade financeira do estudo
CORE-2	Medicina Interna / III	2	Acompanhamento do participante Apoio técnico na resposta a questionários Verificação da entidade financeira do estudo
<u>Estudos observacionais</u>			
SPECTA	Oncologia / NA	13	Acompanhamento do participante
BioRadon	Oncologia / NA	3	Acompanhamento do participante

Legenda: NA - Não aplicável

A fase inicial da visita deve consistir na resposta aos questionários do estudo através de registos num telemóvel ou *tablet* do estudo, com o apoio técnico do coordenador. Após consulta médica, é feita a medição dos sinais vitais e realização de exames e análises. Após verificação da elegibilidade do participante para iniciar ou continuar tratamento pelo IP ou SI, o coordenador de estudos faz a dispensa da medicação no *IxRS*. Assim, a equipa da Farmácia Hospitalar poderá iniciar a preparação da medicação a ser administrada. Em estudos cuja medicação é citotóxica e cujos períodos de monitorização do participante após administração do fármaco são longos, destaca-se a importância de o coordenador dispensar a medicação no dia anterior ao tratamento. Deste modo, a equipa da Farmácia Hospitalar do HCD consegue prepará-la atempadamente de modo que o primeiro estafeta do dia consiga transportá-la para o HTJO para o primeiro tratamento da manhã. Ao longo do

estágio, foi possível acompanhar diferentes tipos de visitas, tais como visitas de *screening*, visitas dos estudos, visitas de *end of treatment* e visitas de *follow-up* (Figura 5).

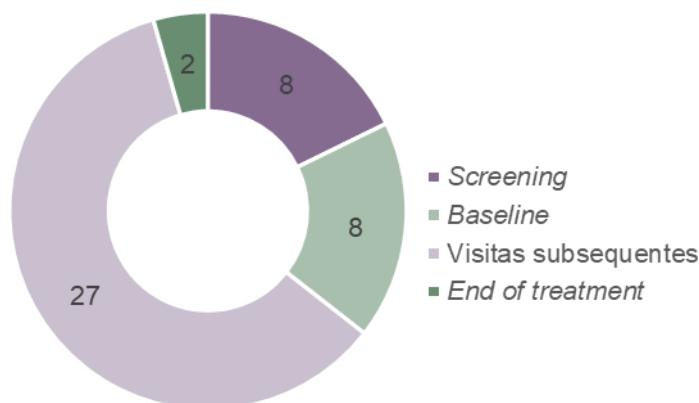


Figura 5: Número de visitas de participantes acompanhadas ao longo do estágio de acordo com o descrito no protocolo.

Após visita

Após cada visita, o coordenador de estudos deve atualizar o dossiê do participante com os respectivos documentos fonte originais ou cópias certificadas de documentos, como por exemplo, registos de enfermagem, processo clínico do participante, análises laboratoriais, exames imagiológicos, entre outros. A submissão de dados do estudo é realizada através de diferentes plataformas. Com base nos documentos fonte mencionados, o coordenador deve introduzir a informação necessária no *eCRF*. Se os dados estiverem incompletos ou incoerentes, o centro de ensaios será notificado por intermédio de *queries*, que deverão ser resolvidas pelo coordenador com a maior brevidade possível. O *eCRF* mais utilizado ao longo do estágio no HTJO foi o iMedidata.

A gestão das amostras biológicas de análise central é da responsabilidade do coordenador de estudos. Inclusive, no HTJO, o coordenador é responsável pelo processamento das amostras de acordo com os requisitos definidos no Manual de Laboratório de cada estudo clínico. O HTJO dispõe de uma arca a -80°C e de uma a -20°C para salvaguardar o acondicionamento das amostras até ao seu envio, o qual é agendado pelo coordenador com a transportadora definida pelo promotor. Ao longo do estágio, foi possível trabalhar com os laboratórios da *LabCorp* e da *Medpace*.

O método de reembolso aos participantes, relativamente a despesas de deslocação, alimentação ou até de estadia, é definido pelo promotor e pode ser realizado por intermédio do hospital ou através de uma plataforma *online*. O primeiro método é realizado seguindo os procedimentos internos da CUF, descritos num Procedimento Operacional Normalizado. O coordenador deve anonimizar as faturas e submetê-las à aprovação do promotor. O Departamento de Tesouraria do HTJO reembolsa o participante após transação, por parte do promotor, do valor da fatura emitida pelo Departamento Financeiro. O segundo método carece da submissão das faturas anonimizadas numa plataforma como a da *Greenphire*. Após aprovação, o participante é automaticamente reembolsado através de um cartão de débito, o *ClinCard*. O coordenador desempenha um papel importante na mediação deste processo para garantir que o reembolso seja efetuado em tempo útil. Na **Tabela 9** podem ser consultadas as atividades realizadas no período de estágio referentes à fase posterior da visita de um participante.

Tabela 9: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio nas atividades após visita de um participante num estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº atividades	Atividade
<u>Ensaio clínico</u>			
Astefania	Oncologia / III	4 8 2	Preenchimento do <i>eCRF</i> Resolução de <i>queries</i> Anonimização de faturas e reembolso aos participantes
Volga	Oncologia / III	2 4 2	Preenchimento do <i>eCRF</i> Resolução de <i>queries</i> Envio de amostras biológicas
DAREON-5	Oncologia / II	15 23	Preenchimento do <i>eCRF</i> Resolução de <i>queries</i> Processamento de amostras biológicas Envio de amostras biológicas Anonimização de faturas e reembolso aos participantes Atualização da base de dados interna

Legenda: *eCRF* - Caderno eletrónico de Recolha de Dados (*electronic Case Report Form*); NA – Não aplicável

Tabela 9 (Continuação): Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio nas atividades após visita de um participante num estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº atividades	Atividade
CORE-2	Medicina Interna / III	2	Processamento de amostras biológicas
		2	Envio de amostras biológicas
<u>Estudos observacionais</u>			
SPECTA	Oncologia / NA	13	Processamento de amostras biológicas
		13	Envio de amostras biológicas
		13	Preenchimento do <i>eCRF</i>
		32	Resolução de <i>queries</i>
BioRadon	Oncologia / NA	3	Processamento de amostras biológicas
		3	Envio de amostras biológicas
		3	Preenchimento do <i>eCRF</i> Resolução de <i>queries</i>

Legenda: *eCRF* - Caderno eletrónico de Recolha de Dados (*electronic Case Report Form*); NA – Não aplicável

3.7. Visita de monitorização

Nas visitas de monitorização, o monitor, em representação do promotor, garante que o estudo clínico está a ser conduzido de acordo com o protocolo do estudo e certifica que o mesmo está a ser implementado segundo o Conselho Internacional sobre Harmonização - Boas Práticas Clínicas (*International Council for Harmonization – Good Clinical Practices, ICH-GCP*) e os requisitos ético-legais em vigor. A frequência das visitas de monitorização está contemplada no plano de monitorização apresentado na visita de início, pelo que, no momento do seu agendamento, o coordenador de estudos deve garantir a sua disponibilidade, bem como a da equipa de investigação, para reunir com o monitor do estudo. Previamente a uma visita de monitorização, o coordenador de estudos deve verificar o último relatório de monitorização para a resolução de assuntos pendentes. Para além disso, deve garantir a atualização de todos os dossiês do estudo, o devido preenchimento do *eCRF* e respetiva resolução de *queries*. As atividades acompanhadas no âmbito das Visitas de Monitorização no HTJO encontram-se descritas na **Tabela 10**.

Tabela 10: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio nas visitas de monitorização de um estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº visitas	Atividade
<u>Ensaio clínico</u>			
Volga	Oncologia / III	1	Acompanhamento da visita de monitorização Disponibilização da documentação do estudo ao monitor Resolução de assuntos pendentes
DAREON-5	Oncologia / II	2	Acompanhamento da visita de monitorização Disponibilização da documentação do estudo ao monitor
Astefania	Oncologia / III	1	Acompanhamento da visita de monitorização Disponibilização da documentação do estudo ao monitor Reunião com o monitor para a resolução de inconformidades

As visitas de monitorização poderão ser realizadas para suprir diferentes necessidades. Por vezes, essencialmente numa fase inicial do estudo, é necessário alinhar a interpretação do protocolo por parte do centro de ensaios com os objetivos do promotor. Nesta fase, o monitor esclarece dúvidas que permitirão garantir o sucesso do estudo clínico e auxilia a melhorar circuitos internos. Por outro lado, uma visita de monitorização poderá ter como objetivo rever e finalizar todos os assuntos pendentes relacionados com o participante, se esta for realizada após o fim do seu tratamento ou se existir fecho da base de dados para análise interina. Posteriormente à visita de monitorização, o coordenador de estudos recebe uma *Follow-Up Letter* que descreve os assuntos discutidos e os assuntos pendentes daquela visita, os quais deve resolver até à próxima visita de monitorização.

3.8. Visita de encerramento

A visita de encerramento é agendada pelo monitor assim que o ensaio clínico esteja terminado no centro de ensaios. Esta visita também poderá ser programada caso o centro de ensaios não consiga cumprir com as expectativas de recrutamento inicialmente definidas, caso as análises interinas dos dados o

justifiquem ou por falta de financiamento do estudo clínico. O monitor, em representação do promotor, confirma que todas as obrigações do centro de ensaios para com o promotor foram cumpridas, nomeadamente, todos os documentos devem estar completos e assinados pelo IP, o equipamento emprestado pelo promotor deve ser devolvido, o medicamento experimental excedente deve ser devolvido ao promotor ou destruído pelo centro e o *eCRF* deve estar corretamente preenchido, sem *queries* abertas e devidamente assinado pelo IP. O papel do coordenador de estudos consiste em auxiliar o monitor na resolução de questões pendentes de resolução. É importante que o IP esteja presente nesta visita para que possa assinar toda a documentação necessária para o encerramento do estudo. O último relatório de monitorização deverá ser arquivado no dossiê do investigador.

3.9. Outras responsabilidades do coordenador

As atividades de coordenação no HTJO não se limitam a tarefas que devem ser executadas em momentos predefinidos pelo protocolo, ou seja, parte das tarefas de um coordenador devem ser realizadas ao longo da implementação de um estudo. No decorrer de um estudo clínico, o coordenador de estudos é responsável por desempenhar outras tarefas para garantir o bom funcionamento do centro de ensaios. Na **Tabela 11**, encontram-se descritas outras atividades de coordenação realizadas ao longo do período de estágio.

Tabela 11: Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio relativamente a outras responsabilidades de um coordenador de estudos num estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº atividades	Atividade
Ensaios clínicos			
DAREON-5	Oncologia / II	4	Inventário <i>kits</i> laboratoriais
		3	Requisição <i>kits</i> laboratoriais
		14	Notificação de <i>AEs</i>
		3	Notificação de <i>SAEs</i>
		15	Organização dossiê do participante e dossiê do investigador

Legenda: *AEs* – Eventos Adversos (*Adverse Events*); *SAEs* – Eventos Adversos Graves (*Serious Adverse Events*)

Tabela 11 (Continuação): Atividades de coordenação acompanhadas no período de estágio relativamente a outras responsabilidades de um coordenador de estudos num estudo clínico.

Estudo	Área Terapêutica / Fase	Nº atividades	Atividade
Volga	Oncologia / III	4	Recolha de assinaturas de <i>Training Logs</i>
		3	Recolha de assinaturas de <i>Delegation Logs</i>
		1	Organização dossiê do participante e dossiê do investigador
CORE-2	Medicina Interna / III	1	Inventário <i>kits</i> laboratoriais
		1	Descarte de kits laboratoriais expirados
		1	Atualização documentação com base em adendas ao protocolo
		3	Organização dossiê do participante e dossiê do investigador
Ventura-1	Psiquiatria / III	1	Inventário <i>kits</i> laboratoriais
-	-	3	Gestão de blocos tumorais enviados
-	-	1	Organização do Arquivo Clínico do HTJO

Legenda: *AEs* – Eventos Adversos (*Adverse Events*); *SAEs* – Eventos Adversos Graves (*Serious Adverse Events*)

Notificação de Eventos Adversos

Os *AEs* são notificados pelo coordenador de estudos através do *eCRF*, em articulação com o IP. Neste processo, o IP ou SI identifica os sintomas do participante e respetiva data de início e de fim, medidas farmacológicas aplicadas e a causalidade com o medicamento experimental. A gravidade dos *AEs* é avaliada com recurso ao *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (47). Se o *AE* for classificado como Evento Adverso Grave, a sua notificação deverá ser realizada num prazo máximo de 24 horas após o IP ou SI tomarem conhecimento do seu acontecimento. O coordenador de estudos deve auxiliar o IP ou SI na agilização deste processo, garantindo que o documento fonte está devidamente preenchido em tempo útil.

Gestão de kits laboratoriais

A gestão eficiente de *kits* laboratoriais para análise de amostras biológicas em laboratório central, garante a minimização de desvios ao protocolo. O promotor do estudo pode dispor de uma plataforma que faz esta gestão automaticamente, notificando o centro quando há falta de *kits* ou quando os *kits* ultrapassam a validade de utilização, enviando-os sempre que necessário. Quando o promotor não garante esta gestão, o coordenador de estudos deve, periodicamente, avaliar não só a quantidade, mas também a validade dos kits disponíveis no centro de ensaios. O HTJO possui uma base de dados interna que permite fazer a gestão dos kits laboratoriais. Deste modo, o coordenador deve fazer requisições ao promotor, através da plataforma *online* do laboratório central, suprimindo atempadamente as necessidades do centro de ensaios.

Manutenção do Arquivo Clínico

O HTJO disponibiliza um Arquivo Clínico onde os dossiês dos estudos são mantidos durante pelo menos cinco anos após a visita de encerramento. Este período foi definido pelo centro para garantir o acesso facilitado aos mesmos em caso de auditoria externa ou inspeção. Após este tempo, os coordenadores de estudos devem encaminhar os dossiês para a GADSA – Arquivo e Depósito, S.A, onde se encontra o arquivo externo do Grupo CUF. O centro deverá manter todos os dossiês de um estudo interventivo por um período de 25 anos após o seu encerramento (48).

Atualização de documentação

A documentação referente ao estudo, ao longo da sua implementação, é submetida a atualizações que requerem a formulação de adendas aos documentos (como o protocolo do estudo, brochura do investigador, manual da farmácia, manual de laboratório, etc.). Deste modo, a equipa de investigação deve assinar e datar as adendas da documentação e/ou dos *Training Logs* referentes às suas funções no estudo. O coordenador de estudos é responsável por garantir que estes documentos são atualizados à medida que o monitor os faz chegar ao centro de ensaios. Além desta documentação, o coordenador

também está encarregue de agilizar e auxiliar no processo de recolha de assinaturas para a delegação de novos elementos da equipa de investigação. O coordenador também é responsável por facilitar ao promotor versões atualizadas de documentação que se tornou obsoleta, como certificados de calibração de equipamentos do centro de ensaios ou até certificados das *ICH-GCP* e *curriculum vitae* da equipa de investigação.

Organização do dossiê do participante e do dossiê do investigador

A organização do dossiê do participante e do dossiê do investigador deve ser realizada ao longo da implementação de um estudo clínico. O coordenador de estudos deve garantir que todos os documentos fonte, ou respetivas cópias certificadas, são passíveis de ser rastreados no dossiê do participante e que os mesmos cumprem com os princípios ALCOA - atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais e precisos (49). A correta organização do dossiê do investigador facilita o acesso ao histórico de documentação do ensaio, desde documentação obsoleta a documentação atualizada, que inclui o protocolo do estudo, brochura do investigador, *Delegation Logs*, *Training Logs*, documentação de aprovação do ensaio pelas AC e correspondência entre o promotor e o centro de ensaios. Deste modo, é possível garantir que o ensaio clínico está a ser implementado segundo as *ICH-GCP* e os requisitos éticos e regulamentares em vigor.

4. Competências adquiridas e o seu impacto no contexto nacional da Investigação Clínica

Os estágios em coordenação de estudos clínicos são fundamentais na formação de profissionais capacitados para enfrentar os desafios da investigação em saúde. De seguida encontram-se as principais competências desenvolvidas no âmbito do presente estágio curricular, assim como o seu potencial impacto na Investigação Clínica nacional.

4.1. Competências adquiridas no âmbito do estágio curricular

O estágio no HTJO proporcionou uma formação prática e abrangente, o que permitiu o desenvolvimento de um conjunto diversificado de competências. Durante o estágio, uma das principais competências técnicas adquiridas foi a gestão de estudos clínicos, pelo que foi possível aprofundar competências de gestão de tempo, priorização de tarefas e flexibilidade. Estas aptidões são essenciais para garantir o cumprimento de prazos, a condução eficiente dos estudos e a acomodação de alterações inevitáveis ao planeamento realizado. Além disso, foi possível adquirir competências ao nível da gestão de sistemas de informação, como o *eCRF*. Outra competência adquirida, ao nível das aptidões teóricas, foi o aprofundamento do conhecimento das normas e diretrizes éticas e regulamentares que regem a Investigação Clínica. Este conhecimento permitiu assegurar, na prática, a proteção dos direitos e a segurança dos doentes, incluindo o asseguramento da integridade e da confidencialidade dos seus dados. Em termos de competências interpessoais, o estágio curricular possibilitou o desenvolvimento de capacidades de comunicação efetiva com os participantes e com toda a equipa de investigação, o que permitiu construir e manter relações de confiança e facilitar o trabalho numa equipa multidisciplinar. Além disto, também foi possível desenvolver outras competências, tais como a sensibilidade e a empatia para com as necessidades e preocupações dos participantes.

4.2. Impacto das competências adquiridas em contexto nacional

O estágio curricular permitiu desenvolver competências que não só permitiram aprimorar a prática profissional, como também contribuíram para o aprofundamento do conhecimento na área do envolvimento do doente na Investigação Clínica e na melhoria da sua experiência no âmbito de um estudo clínico. A aprendizagem da implementação de práticas adequadas de coordenação e gestão de estudos clínicos permitirá elevar a qualidade da investigação realizada no país, tornando-o mais competitivo e atrativo para futuras colaborações internacionais, aumento do financiamento e reforço dos recursos destinados à saúde e à investigação. Além disso, uma Investigação Clínica de qualidade irá informar as diretrizes de tratamento na prática clínica,

apoiar decisões de aprovação, financiamento e reembolso de tratamentos e moldar políticas de saúde adaptadas às necessidades reais da população.

O conhecimento teórico do envolvimento do doente no processo de investigação e a experiência prática de melhorar a experiência de um participante ao longo de um ensaio clínico permitirão estimular a partilha deste conhecimento e aptidões com futuros colegas de trabalho. Deste modo será possível incentivar a capacitação do doente, promover uma cultura de participação e transparência, e aumentar a confiança do público na ciência e na medicina, propiciando uma Investigação Clínica mais inclusiva, ética e orientada para as necessidades reais dos doentes.

Considerações finais

O estágio curricular no HTJO evidenciou que o envolvimento do doente na Investigação Clínica não é apenas desejável, mas essencial para uma condução eficiente dos estudos. O contacto direto com os doentes e a participação ativa na condução dos estudos clínicos permitiram perceber a importância fundamental do envolvimento do doente em todas as etapas da investigação. A experiência no HTJO, um centro de ensaios em fase inicial de crescimento, proporcionou a oportunidade de acompanhar a implementação e otimização de circuitos internos. Acima de tudo, contribuiu para a compreensão da importância da aplicação de estratégias que considerem as verdadeiras necessidades dos participantes, numa fase tão precoce como a fase de conceção de um centro de ensaios. Se estas estratégias forem desde logo implementadas, todos os circuitos do centro de ensaios poderão ser moldados em função do participante, em vez de ser o doente a moldar-se às necessidades do centro. De seguida, apresentam-se alguns dos desafios enfrentados na condução do ensaio clínico DAREON-5.

1. A experiência do doente no HTJO

Durante o estágio, foram identificadas diversas questões relevantes relacionadas com a experiência dos participantes num ensaio clínico (**Tabela 12**). O ensaio clínico analisado foi o ensaio cujo acompanhamento foi mais considerável, o ensaio clínico DAREON-5, estudo de fase II na área de oncologia. neste ensaio foi possível constatar que alguns participantes consideravam fatigante e oneroso o preenchimento semanal dos *PROMs*, o que pode levar à sua insatisfação e ao enviesamento das respostas fornecidas. Para enfrentar este problema, a equipa de coordenação do HTJO aplicou estratégias de sensibilização para sublinhar a importância da contribuição da perspetiva do participante para os resultados do estudo. Acrescendo ao esforço da equipa de coordenação, seria importante que o promotor aperfeiçoasse, se possível, o esquema de preenchimento dos *PROMs*, minimizando o esforço requerido ao participante sem impactar a qualidade dos resultados.

Tabela 12: Observações realizadas no período de estágio ao longo do acompanhamento do ensaio clínico DAREON-5, estudo de fase II na área de oncologia.

Observação	Impacto	Estratégias aplicadas	Recomendações
1. Alguns participantes consideraram o preenchimento semanal de <i>PROMs</i> cansativo e oneroso.	Participantes podem sentir-se insatisfeitos, enviando as respostas dos <i>PROMs</i> .	<p>Centro de ensaios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilização para a importância da recolha dos <i>PROMs</i>, garantindo que o participante sente responsabilidade partilhada no processo de investigação. <p>Promotor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilização de meios tecnológicos para o preenchimento de <i>PROMs</i> para melhorar a recetividade dos participantes. 	<p>Promotor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otimizar o esquema de preenchimento de <i>PROMs</i> considerando o encargo do participante e maximizando a recolha de dados clinicamente relevantes (50).
2. As visitas são longas para os participantes.	Visitas demoradas e longos períodos de espera entre procedimentos podem provocar desconforto nos participantes.	<p>Centro de ensaios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicação de ações específicas para abordar as dificuldades individuais dos participantes, (como a dor, fadiga, etc.), providenciando um local de espera confortável. <p>Promotor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salva-guardar a necessidade de dividir procedimentos de visitas em mais do que um dia sem desencadear desvios ao protocolo. 	<p>Centro de Ensaio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coordenar os diferentes serviços hospitalares, sensibilizando para a importância da fluidez no circuito do participante de modo a que este sinta que o centro reconhece e valoriza o seu tempo (23).
3. Participantes não recebem carta de agradecimento pela sua participação nem têm acesso aos resultados do estudo.	A falta de reforço ao participante pelo seu contributo para a ciência pode diminuir o seu compromisso e envolvimento no estudo.	<p>Centro de ensaios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procura de oportunidades para reconhecer a contribuição dos participantes para o benefício da sua participação para gerações futuras. 	<p>Promotor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criar um meio de agradecimento oficial ao participante e uma estratégia de comunicação de resultados do estudo (8).

Tabela 12 (Continuação): Observações realizadas no período de estágio ao longo do acompanhamento do ensaio clínico DAREON-5, estudo de fase II na área de oncologia.

Observação	Impacto	Estratégias aplicadas	Recomendações
4. Esquema de visitas com elevado encargo para o participante (ex.: colheita sangue 48h após o tratamento).	A deslocação ao centro de ensaios é inconveniente para os participantes e interfere com a sua vida pessoal.	<p>Centro de ensaios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabelecimento de um compromisso de tempo total da visita com o participante para atender às suas expectativas. <p>Promotor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acautelamento da possibilidade de haver um intervalo de tempo de algumas horas para a colheita de amostras biológicas sem implicar desvios ao protocolo. 	<p>Promotor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar a possibilidade de incluir um enfermeiro ao domicílio para realização de exame físico e colheita de amostras laboratoriais, diminuindo a quantidade de deslocações ao centro de ensaios (51).
5. O envolvimento da família e amigos no estudo é um fator valorizado pelos participantes e pela equipa de investigação.	O envolvimento da família e amigos tem impacto positivo na interação e comunicação com os profissionais de saúde e prevenção de complicações.	<p>Centro de ensaios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encorajamento dos participantes a serem acompanhados por amigos ou familiares nas visitas ao centro de ensaio. 	<p>Promotor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desenvolver materiais informativos para promover a literacia do participante, família e amigos, de modo a melhorar a experiência de todos os envolvidos (52). • Criar mecanismos de reconhecimento para a família e amigos que apoiam e acompanham os participantes (23).

A sensibilização para a importância dos *PROMs* na Investigação Clínica oferece ao participante uma oportunidade de se sentir relevante para os resultados do estudo clínico, contribuindo para o seu compromisso no estudo. Este sentimento pode ser estimulado através de métodos de agradecimento oficial pela sua participação e através da comunicação dos resultados do estudo. Estas estratégias de comunicação são cada vez mais frequentes, no entanto, a equipa de coordenação de estudos do HTJO tenta sempre reconhecer e valorizar pessoalmente a participação dos indivíduos.

Outro ponto importante identificado foi a duração das visitas ao centro de ensaios. Visitas prolongadas e longos períodos de espera entre procedimentos podem causar desconforto aos participantes, considerando a sua situação de fragilidade associada ao diagnóstico oncológico. O HTJO oferece um ambiente de espera confortável para os participantes e, sempre que possível, os coordenadores de estudos atendem às dificuldades individuais, como dor e fadiga, de cada participante. A otimização do circuito do participante, através da coordenação dos diferentes serviços hospitalares poderá contribuir para um melhor conforto do participante. Por exemplo, a sensibilização por parte dos chefes de serviço das equipas de enfermagem, cardiologia, radiologia poderá permitir diminuir os tempos de espera entre procedimentos.

O esquema de visitas também se revelou num encargo considerável para os participantes, particularmente a colheita de uma amostra de farmacocinética após 48h do tratamento. Esta visita é realizada após vários dias consecutivos de visitas, incluindo um internamento de 24h. De modo a melhorar a experiência do participante, a equipa de coordenação do HTJO aborda este inconveniente através da flexibilização da marcação (dentro do intervalo definido pelo promotor) e do estabelecimento de um compromisso de tempo total da visita com o participante, de modo a gerir as suas expectativas. Também poderia ser considerado, no momento do desenho do protocolo, a inclusão de um enfermeiro ao domicílio para recolher as amostras laboratoriais em questão. Esta seria uma possível estratégia para diminuir a necessidade de deslocações do participante ao centro de ensaios.

Por fim, o envolvimento de familiares e amigos no estudo foi um fator valorizado pelos participantes e pela equipa de investigação. Por um lado, o participante tem acompanhamento emocional. Por outro lado, a presença de familiares e amigos promoveu uma comunicação mais efetiva com a equipa de investigação. Esta comunicação permitiu evitar desvios ao protocolo através da verificação de todos os agendamentos semanais com os familiares e amigos. Por outro lado, a boa comunicação permitiu esclarecer dúvidas e preocupações relativamente à gestão da doença e à gestão de *AEs* e *SAEs*. Pelos motivos descritos, o envolvimento da família e amigos é fortemente incentivado no HTJO, pelo que seria importante o promotor criar mecanismos de reconhecimento para familiares e amigos que apoiam os participantes, assim como desenvolver materiais informativos para melhorar a experiência de todos os envolvidos e aumentar a confiança do público na ciência.

Estas observações e recomendações sublinham a importância de uma abordagem centrada no participante para melhorar a sua satisfação e conforto no estudo. Garantir que os participantes se sintam valorizados e respeitados não só melhora a sua experiência, mas também contribui para a obtenção de dados de maior qualidade e precisão. A implementação destas estratégias e recomendações é essencial para o sucesso contínuo da Investigação Clínica e para implementação futura de estudos clínicos na área de oncologia.

2. Melhorar a experiência do doente: uma abordagem partilhada

Esta experiência permitiu desenvolver uma perceção mais clara de que o centro de ensaios e o promotor detêm uma responsabilidade partilhada na criação de condições para que o participante sinta que a sua contribuição é valorizada pela equipa de investigação. Apesar de ainda haver um longo caminho a percorrer, tanto a equipa de coordenação do HTJO e restante equipa de investigação, como os promotores dos estudos clínicos têm vindo a demonstrar o seu esforço neste sentido. Um dos maiores desafios que os coordenadores de estudos enfrentam, é a elevada carga administrativa a que são submetidos, o que proporciona uma menor disponibilidade para se dedicarem à experiência dos participantes. Deverá haver um esforço por parte dos promotores no sentido de identificar as principais dificuldades dos coordenadores de estudo para que assim possam acionar soluções para as ultrapassar. O desenvolvimento de protocolos mais claros e verdadeiramente adaptados aos estudos clínicos poderá simplificar o trabalho dos coordenadores de estudos, proporcionando uma maior abertura para o coordenador se focar no participante, contribuindo para uma Investigação Clínica mais humanizada.

Conclusão

O estágio em coordenação de estudos clínicos no HTJO representou uma oportunidade de desenvolvimento profissional e pessoal, com o apoio de uma equipa de coordenação de estudos altamente especializada. Ao longo deste período, foi possível aprofundar o conhecimento sobre a gestão e coordenação de estudos clínicos, assim como compreender a complexidade e a importância deste cargo no contexto da Investigação Clínica. Esta experiência proporcionou uma visão abrangente e prática sobre o envolvimento do doente na Investigação Clínica, o que permitiu reforçar a convicção de que a integração ativa dos doentes na investigação é o caminho que permitirá promover o cuidado centrado na pessoa.

Bibliografia

1. Bartholomew M. James Lind's Treatise of the Scurvy (1753). *Postgrad Med J*. 2002;78(925):695-6.
2. Organization WH. Interim report: placing people and communities at the centre of health services: WHO global strategy on integrated people-centred health services 2016-2026: executive summary. Geneva: World Health Organization; 2015. Contract No.: WHO/HIS/SDS/2015.20.
3. Balint E. The possibilities of patient-centered medicine. *J R Coll Gen Pract*. 1969;17(82):269-76.
4. Laine C, Davidoff F. Patient-centered medicine. A professional evolution. *Jama*. 1996;275(2):152-6.
5. Lipkin M. Shared decision making. *JAMA Intern Med*. 2013;173(13):1204-5.
6. Tinetti ME, Basch E. Patients' Responsibility to Participate in Decision Making and Research. *JAMA*. 2013;309(22):2331-2.
7. Benizri N, Hallot S, Burns K, Goldfarb M. Patient and Family Representation in Randomized Clinical Trials Published in 3 Medical and Surgical Journals: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2230858.
8. Sacristan JA, Aguaron A, Avendaño C, Garrido P, Carrion J, Gutierrez A, et al. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Preference and Adherence*. 2016:631-40.
9. Geißler J, Isham E, Hickey G, Ballard C, Corbett A, Lubbert C. Patient involvement in clinical trials. *Communications Medicine*. 2022;2(1):94.
10. INVOLVE. Briefing notes for researchers: involving the public in NHS, public health and social care research. Eastleigh2012.
11. Warner K, See W, Haerry D, Klingmann I, Hunter A, May M. EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for Pharmaceutical Industry-Led Medicines R&D. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:270.
12. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet*. 2014;383(9912):176-85.
13. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):166-75.
14. van der Scheer L, Garcia E, van der Laan AL, van der Burg S, Boenink M. The Benefits of Patient Involvement for Translational Research. *Health Care Anal*. 2017;25(3):225-41.
15. Staley K, Barron D. Learning as an outcome of involvement in research: what are the implications for practice, reporting and evaluation? *Research Involvement and Engagement*. 2019;5(1):14.
16. Wilson P, Mathie E, Keenan J, McNeilly E, Goodman C, Howe A, et al. Health Services and Delivery Research. *ReseArch with Patient and Public involvement: a RealisT evaluation – the RAPPORT study*. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015.
17. Hanson F, Hanson R. Reflections from a Patient and Carer on Involvement in Research and Integrating Care in the Health System. *Int J Integr Care*. 2017;17(2):16.
18. Shen S, Doyle-Thomas KAR, Beesley L, Karmali A, Williams L, Tanel N, et al. How and why should we engage parents as co-researchers in health research? A scoping review of current practices. *Health Expect*. 2017;20(4):543-54.
19. Geissler J, Ryll B, Di Priolo SL, Uhlenhopp M. Improving Patient Involvement in Medicines Research and Development: A Practical Roadmap. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2017;51(5):612-9.
20. Elwyn G, Crowe S, Fenton M, Firkins L, Versnel J, Walker S, et al. Identifying and prioritizing uncertainties: patient and clinician engagement in the identification of research questions. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(3):627-31.
21. Jenks S. The public applauds cancer research but not how research priorities are set. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(5):350-1.
22. Murad MH, Shah ND, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Deming JR, Beebe TJ, et al. Individuals with diabetes preferred that future trials use patient-important outcomes and provide pragmatic inferences. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(7):743-8.
23. Lim SS, Kivitz AJ, McKinnell D, Pierson ME, O'Brien FS. Simulating clinical trial visits yields patient insights into study design and recruitment. *Patient Preference and Adherence*. 2017;Volume 11:1295-307.
24. Sharma NS. Patient centric approach for clinical trials: Current trend and new opportunities. *Perspect Clin Res*. 2015;6(3):134-8.

25. Adesoye T, Katz MHG, II ACO. Meeting Trial Participants Where They Are: Decentralized Clinical Trials as a Patient-Centered Paradigm for Enhancing Accrual and Diversity in Surgical and Multidisciplinary Trials in Oncology. *JCO Oncology Practice*. 2023;19(6):317-21.
26. Adie S, Harris IA, Naylor JM, Mittal R. Are outcomes reported in surgical randomized trials patient-important? A systematic review and meta-analysis. *Can J Surg*. 2017;60(2):86-93.
27. Gaudry S, Messika J, Ricard JD, Guillo S, Pasquet B, Dubief E, et al. Patient-important outcomes in randomized controlled trials in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):28.
28. Giesinger JM, Efficace F, Aaronson N, Calvert M, Kyte D, Cottone F, et al. Past and Current Practice of Patient-Reported Outcome Measurement in Randomized Cancer Clinical Trials: A Systematic Review. *Value Health*. 2021;24(4):585-91.
29. Taylor HE, Bramley DE. An analysis of the readability of patient information and consent forms used in research studies in anaesthesia in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(6):995-8.
30. Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo a ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE.
31. Tomlinson J, Medlinskiene K, Cheong VL, Khan S, Fylan B. Patient and public involvement in designing and conducting doctoral research: the whys and the hows. *Res Involv Engagem*. 2019;5:23.
32. Hoddinott P, Pollock A, O'Cathain A, Boyer I, Taylor J, MacDonald C, et al. How to incorporate patient and public perspectives into the design and conduct of research. *F1000Res*. 2018;7:752.
33. Villen N, Redondo S, Font R, Quintana S. [Profile of lay members of ethics committees in Catalonia (Spain)]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(7):296-9.
34. Domecq JP, Prutsky G, Elraiyah T, Wang Z, Nabhan M, Shippee N, et al. Patient engagement in research: a systematic review. *BMC Health Services Research*. 2014;14(1):89.
35. Harvey N, Holmes CA. Nominal group technique: an effective method for obtaining group consensus. *Int J Nurs Pract*. 2012;18(2):188-94.
36. Shippee ND, Domecq Garces JP, Prutsky Lopez GJ, Wang Z, Elraiyah TA, Nabhan M, et al. Patient and service user engagement in research: a systematic review and synthesized framework. *Health Expect*. 2015;18(5):1151-66.
37. Turk A, Boylan A-M, Locock L. A Researcher's Guide to Patient and Public Involvement: A guide based on the experiences of health and medical researchers, patients and members of the public. [Available from: <https://oxfordbrc.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2017/03/A-Researchers-Guide-to-PPI.pdf>].
38. McNichol E, Grimshaw P. An innovative toolkit: increasing the role and value of patient and public involvement in the dissemination of research findings. *IPDJ*. 2014;4(1).
39. Richards T, Montori VM, Godlee F, Lapsley P, Paul D. Let the patient revolution begin. *Bmj*. 2013;346:f2614.
40. Joint Declaration of the German PaSTPotCotE. Principles of Successful Patient Involvement in Cancer Research. 2021.
41. Tinetti ME, Basch E. Patients' responsibility to participate in decision making and research. *Jama*. 2013;309(22):2331-2.
42. Kassis SB, White SA, Myers L, Trudeau C, Bierer BE. Advancing Health Literacy in Clinical Research: Clear Communications for Every Participant. *NAM Perspect*. 2019;2019.
43. Hefele B, Langan SM, Pollins K, Gelfand JM. Engaging the Patient's Perspective in Clinical Trials Research. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(6):1217-20.
44. Chakradhar S. Training on trials: Patients taught the language of drug development. *Nature Medicine*. 2015;21(3):209-10.
45. CUF SA. Relatório Integrado 2023. 2024.
46. CUF SA. A nossa história 2024 [Available from: <https://www.cuf.pt/sobre-nos/nossa-historia>].
47. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017.
48. Lei nº 21/2014 (Lei da Investigação Clínica) alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho- Diário da República nº 75/2014, Série I de 2014-04-16.
49. Bargaje C. Good documentation practice in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011;2(2):59-63.
50. Biber J, Ose D, Reese J, Gardiner A, Facelli J, Spuhl J, et al. Patient reported outcomes - experiences with implementation in a University Health Care setting. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;2:34.

51. Randell RL, Singler L, Cunningham A, Schanberg LE, Cohen-Wolkowicz M, Hornik CP, et al. Delivering clinical trials at home: protocol, design and implementation of a direct-to-family paediatric lupus trial. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1).
52. Polfuss M, Mooney-Doyle K, Keller M, Gralton KS, Giambra B, Vance A. Developing a Family Resource: Considerations for Family Member Research Participation. *Journal of Family Nursing*. 2023;29(2):202-22.