



**NOVA** MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional  
de Saúde Pública  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro  
theoria poiesis praxis

# ENSAIOS CLÍNICOS DA INICIATIVA DO INVESTIGADOR E DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO IPO PORTO

**INÊS MARIA CAPELO BASTOS**

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)

Setembro, 2022



**NOVA** MEDICAL  
SCHOOL



Escola Nacional  
de Saúde Pública  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro  
theoria poiesis praxis

## ENSAIOS CLÍNICOS DA INICIATIVA DO INVESTIGADOR E DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO IPO PORTO

Inês Maria Capelo Bastos

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Teresa Herdeiro, Professora  
Auxiliar, Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Aveiro

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

Setembro, 2022



## **Agradecimentos**

À Universidade Nova de Lisboa e às Professoras Nélia Gouveia e Maria Teresa Herdeiro, Coordenadoras da 3ª edição do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, por toda a ajuda prestada durante o mestrado e pelo incentivo à formação nesta área.

À Professora Maria Teresa Herdeiro, enquanto orientadora do meu estágio curricular, por toda a disponibilidade e dedicação, por ter tornado possível o meu estágio no IPO-Porto e pela orientação e revisão científica deste relatório.

Ao Professor Doutor Rui Henrique, Presidente do Conselho de Administração do IPO-Porto pela oportunidade de estágio nesta instituição.

Ao Dr. José Dinis, Coordenador da Unidade de Investigação Clínica, e à Dra Joana Maia, Gestora de Boas Práticas Clínicas da Unidade, pela orientação e acolhimento no local de estágio.

A toda a equipa da Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto, que me recebeu de braços abertos.

Ao Dr. Gil Brás por toda a ajuda e orientação prestadas na parte da tese referente a tumores líquidos.

À minha família, especialmente aos meus pais e à minha irmã que são os pilares da minha vida e a base de todas as minhas conquistas. Obrigada por serem o meu lugar mais feliz e o meu porto seguro.

A todos os meus amigos, que são também a família que escolhi, por serem sempre tão prontos a ajudar e por tornarem as minhas conquistas em momentos ainda mais felizes, por partilharem da minha felicidade.

E como em cada etapa da nossa vida é também marcada pelas pessoas que nos acompanham diariamente, não posso deixar de ressaltá-las pela extrema importância que tiveram nesta fase do meu percurso académico:

À Juliana por toda a generosidade que teve para comigo, é um gosto poder aprender contigo diariamente. Obrigada pela amizade que construímos neste caminho, e por sermos uma boa equipa “dentro e fora de campo”.

À Rute porque “há pessoas que transformam o sol numa simples mancha amarela, mas há também aquelas que fazem de uma simples mancha amarela o próprio sol”, e a Rute pertence sem dúvida ao segundo grupo de pessoas. Obrigada por ter sempre os conselhos mais sábios e as palavras mais dóceis e certeiras.

Ao Eliseu que sei que será um amigo para vida, por ser o meu parceiro de desabafos e por tornar cada dia deste estágio mais feliz.

De facto, acabo este ciclo muito mais rica, do IPO levo amigos para a vida e muitos momentos felizes. Levarei para sempre no meu coração um pouco de todos os que tornaram este percurso mais bonito e espero ter deixado um bocadinho de mim também nestas pessoas.

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

**Antoine de Saint-Exupéry**



## **Resumo:**

O presente relatório tem como intuito a descrição das atividades desempenhadas durante o estágio curricular em Coordenação de Ensaios Clínicos na Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto, bem como fazer um enquadramento sobre o estado da arte de ensaios da iniciativa do investigador.

O estágio decorreu entre 20 de setembro de 2021 e 31 de janeiro de 2022, sendo o objetivo principal do mesmo a aplicação prática de conceitos abordados teoricamente e o contacto direto e diário com a coordenação de ensaios clínicos da área oncológica. Durante o decorrer do estágio, e com o contacto com diferentes tipos de ensaios, conclui-se que seria de relevo fazer uma abordagem sobre ensaios da iniciativa do investigador.

Deste modo, o presente relatório encontra-se organizado em duas partes, uma primeira que consiste numa revisão bibliográfica sobre ensaios da iniciativa do investigador, e uma segunda parte que consiste na descrição das atividades realizadas durante o estágio.

Durante o presente estágio, foi possível colaborar com as diferentes clínicas constituintes da Unidade de Investigação Clínica, o que se revelou de extrema importância para o enriquecimento da experiência de estágio. Foram realizadas atividades diárias de coordenação, como o preenchimento de e-CRF, screening e randomização de participantes, preparação de guiões para visitas de protocolo, entre outras.

O contacto com 38 ensaios clínicos e 1 estudo observacional durante o período de estágio, permitiu consolidar conhecimentos previamente obtidos e contactar com a realidade diária de coordenação de ensaios clínicos. Adicionalmente, a revisão bibliográfica sobre ensaios de iniciativa do investigador, foi também muito relevante para se perceber qual o estado da arte, a nível global, e quais as principais mudanças necessárias para combater os entraves ainda existentes à realização deste tipo de ensaios.

**Palavras-chave:** Investigação Clínica, Coordenação de estudos clínicos, Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto, ensaios clínicos da iniciativa do investigador, Oncologia



## **Abstract:**

This report aims to describe the activities performed during the internship in Clinical Trials Coordination at the Clinical Research Unit of IPO Porto, as well as to provide an overview of the state-of-the-art of investigator-initiated trials.

The internship took place between September 20, 2021 and January 31, 2022, and its main objective was the practical application of theoretically covered concepts and the direct and daily contact with the coordination of clinical trials in the oncologic area. During the internship, and with the contact with different types of trials, it was concluded that it would be relevant to approach trials at the investigator's initiative.

Thus, this report is organized into two parts, the first consisting of a literature review on investigator-initiated trials, and the second consisting of the description of the activities performed during the internship.

During this internship, it was possible to collaborate with the different clinics that make up the Clinical Research Unit, which was extremely important for the enrichment of the internship experience. Daily coordination activities were performed, such as filling out eCRFs, screening and randomizing participants, and preparing scripts for protocol visits, among others.

The contact with 38 clinical trials and 1 observational study during the internship period allowed for the consolidation of previously obtained knowledge and contact with the daily reality of clinical trial coordination. In addition, the literature review on investigator-initiated trials was also very relevant to understand the state of the art globally and the main changes needed to combat the barriers that still exist to conducting this type of trial.

**Key words:** Clinical Research, Clinical Trial Coordination, IPO Porto Clinical Research Unit, investigator-initiated clinical trials, Oncology.



## **Índice**

Lista de Abreviaturas.....	14
Lista de Figuras.....	16
Lista de Tabelas.....	17
Introdução.....	19
Parte I – Ensaio da Iniciativa do investigador.....	20
1. Enquadramento.....	20
2. Ensaio clínico da Iniciativa do Investigador.....	26
2.1. Principais diferenças entre ensaios da iniciativa da indústria e da iniciativa do investigador.....	26
2.2. Importância da realização deste tipo de ensaios.....	28
2.3. Áreas terapêuticas em destaque.....	29
2.4. Panorama mundial de ensaios da Iniciativa do Investigador.....	29
2.5. Panorama Nacional de ensaios da iniciativa do investigador.....	30
2.6. Principais entraves ao aumento do número de ensaios da iniciativa do investigador.....	31
2.7. Rede Europeia de Infraestruturas de Investigação Clínica.....	32
2.8. Análise Crítica da experiência de coordenação de um ensaio da iniciativa do investigador.....	33
Parte II - Descrição das atividades realizadas no estágio realizado no IPO Porto.....	35
1. Enquadramento entidade acolhedora.....	35
2. Organização da Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto.....	37
3. Circuito do ensaio clínico dentro do IPO Porto.....	39
3.1. Visita de exequibilidade.....	39
3.2. Acordos financeiros entre promotor e IPO.....	40
3.3. Reunião de investigadores.....	40
3.4. Visita de Início do Centro.....	40

3.5.	Tempo de recrutamento de doentes .....	42
3.6.	Treinos constantes nas novas versões do protocolo.....	43
3.7.	Visita de Encerramento do Centro .....	43
4.	Descrição dos processos gerais de um doente incluído num ensaio clínico no IPO Porto e o papel do coordenador do estudo .....	44
4.1.	Consulta de pré- <i>screening</i> (não é transversal a todos os ensaios).....	44
4.2.	Consulta de <i>screening</i> .....	44
4.3.	Consulta de randomização.....	45
4.4.	Screening Failure .....	45
4.5.	Visitas de ciclo .....	46
4.6.	Avaliação de resposta .....	47
4.7.	Visita de descontinuação .....	47
4.8.	Follow-up visits.....	47
5.	Circuito geral do doente no IPO Porto aquando de cada visita ao centro .	49
5.1.	Consulta de enfermagem .....	49
5.2.	Central colheitas .....	50
5.3.	Exames (se aplicável) .....	50
5.4.	Consulta com o Investigador .....	51
5.5.	Tratamento, quando reunidas as condições necessárias .....	51
5.6.	Central de colheitas (se aplicável) .....	51
6.	Circuito de um doente em que se encontra em <i>Follow-up</i> .....	52
7.	Critérios para avaliação de Resposta de Tumores Sólidos .....	53
7.1.	Resposta Lesões Alvo.....	54
7.2.	Resposta Lesões Não Alvo .....	54
7.3.	Novas lesões.....	54
7.4.	Resposta Global.....	55
8.	Avaliação de resposta de Linfomas .....	56

8.1. Avaliação da Reposta da Tomografia Computorizada por Emissão de Positrões .....	56
8.2. Avaliação da resposta da Tomografia Computarizada.....	57
9. Escala de Performance.....	58
10. Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos .....	59
11. Sistema de Estadiamento TNM para tumores sólidos.....	60
12. Estadiamento de Linfomas .....	61
13. Electronic Case Report Forms.....	63
14. Sistemas de resposta interativa.....	64
15. Descrição do estágio na Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto	65
15.1. Objetivos do estágio.....	65
15.2. Atividades Realizadas .....	66
15.3. Descrição e quantificação das atividades realizadas .....	67
16. Análise SWOT do estágio .....	76
17. Conclusões.....	79
18. Referências .....	81

## **Lista de Abreviaturas**

**AEs** – Eventos Adversos (*Adverse Event*)

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**COV** – Visita de Encerramento do centro (*Close-Out Visit*)

**CRO** – Organizações de Serviços Contratados (*Contract Research Organizations*)

**CTA** – Assistente de Ensaio Clínicos (*Clinical Trials Assistant*)

**CTCAE** – Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

**CV** – Curriculum Vitae

**ECOG** – Escala de Performance (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance*)

**e-CRF** – Cadernos Eletrónicos de Recolha de Dados (*Electronic Case Report Forms*)

**ECRIN** – Rede Europeia de Infraestruturas de Investigação Clínica (*European Clinical Research Infrastructure Network*)

**FD** – Declaração de ausência de conflitos de interesse (*Financial Disclosure*)

**FDG** – Fluorodesoxiglucose

**GCP** – Boas práticas Clínicas (*Good Clinical Practice*)

**ICF** – Formulário de Consentimento Informado (*Informed Consent Form*)

**IPO** – Instituto Português de Oncologia

**IRT** – Tecnologia de Resposta Interativa

**ISF** – Dossier do Investigador (*Investigator Site File*)

**IVRS** – Sistemas Interativos de Resposta de Voz (*Interactive Voice Response System*)

**IWRS** – Sistemas Interativos de Resposta da Web (*Interactive Web Response System*)

**MRI** – Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*)

**PET-CT** – Tomografia Computadorizada por Emissão de Positrões

**PI** – Investigador Principal (*Principal Investigator*)

**PtCRIN** – Rede Portuguesa de Infraestruturas de Investigação Clínica  
(Portuguese Clinical Research Infrastructure Network)

**RECIST** – Critérios para Avaliação de Resposta de Tumores Sólidos  
(*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*)

**SIV** – Visita de Início do centro (*Site Initiation Visit*)

**SOPs** – Procedimento Operacional Padrão (*Standard Operating Procedures*)

**TACs** – Tomografias Computadorizadas

**UIC** – Unidade de Investigação Clínica

## **Lista de Figuras**

<b>Figura 1</b> – Evolução Cronológica da Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto.....	36
<b>Figura 2</b> – Organograma da UIC do IPO Porto.....	38
<b>Figura 3</b> – Circuito de um ensaio clínico no IPO Porto .....	39
<b>Figura 4</b> – Circuito do doente de ensaio, em tratamento, a cada visita de protocolo ao IPO Porto.....	49
<b>Figura 5</b> – Descrição das atividades de estágio .....	66

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Características de cada fase de um ensaio .....	23
<b>Tabela 2</b> – Principais diferenças entre ensaios da iniciativa do investigador e da indústria .....	27
<b>Tabela 3</b> – Critérios para obtenção da resposta global de um doente ...	55
<b>Tabela 4</b> – Escala de Deauville para avaliação de resposta metabólica em PET-CT.....	56
<b>Tabela 5</b> – Parâmetros da Escala de Performance ECOG.....	58
<b>Tabela 6</b> – Descrição dos graus dos AEs .....	59
<b>Tabela 7</b> – Classificação segundo o Tamanho, Nódulos linfáticos e Metástases .....	60
<b>Tabela 8</b> – Estadiamento de Lugano dos linfomas de Hodgkin e não Hodgkin.....	62
<b>Tabela 9</b> – Quantificação dos ensaios com contacto durante o estágio por clínica.....	67
<b>Tabela 10</b> – Descrição dos ensaios com colaboração durante o estágio .....	68
<b>Tabela 11</b> – Descrição de visitas de monitorização acompanhadas .....	70
<b>Tabela 12</b> – Descrição das atividades realizadas por ensaio .....	73
<b>Tabela 13</b> – Análise SWOT da experiência de estágio.....	78



## **Introdução**

O presente relatório foi realizado no âmbito da conclusão do mestrado em Gestão da Investigação Clínica da NOVA Medical School. O mesmo encontra-se organizado em duas partes essenciais: (1) com enfoque em ensaios da iniciativa do investigador, frisando também algumas generalidades sobre investigação clínica e (2) que aborda os processos implementados na Unidade de Investigação Clínica (UIC) do Instituto Português de Oncologia (IPO) do Porto, explicando conceitos que são empregues na rotina diária de um coordenador de estudos e descrevendo-se, por fim, as atividades realizadas na UIC do IPO Porto.

O estágio realizado na IUC do IPO Porto teve início a 20 de setembro de 2021 e foi finalizado a 31 de janeiro de 2022, tendo sido completadas mais de 520 horas de estágio. Durante estas horas de estágio, foram desenvolvidas atividades de coordenação de estudos clínicos nas várias clínicas integrantes da UIC do IPO Porto, que serão descritas e quantificadas detalhadamente ao longo deste relatório.

Adicionalmente, foi também possível contactar direta e frequentemente com um ensaio de iniciativa do investigador, promovido por um investigador do IPO Porto. Este ensaio de fase IB/II é dirigido a doentes com cancro do pulmão não cirúrgico em fase inicial ou cancro do pulmão localmente avançado de não pequenas células, consistindo na terapêutica com durvalumab seguido de quimioterapia e/ou radioterapia. O contacto com este ensaio começou aquando o início das atividades de coordenação do ensaio no centro, o que permitiu fazer um acompanhamento do estado do ensaio ao longo do período de estágio. Deste contacto, foi perceptível que existem ainda algumas dificuldades ao desenvolvimento deste tipo de ensaios e, por outro lado, que a realização dos mesmos é de extrema importância para a realização de investigação clínica de qualidade.

Perante isto, considerou-se de relevo aprofundar os conhecimentos sobre este tipo de ensaios, elaborando uma revisão bibliográfica sobre os mesmos e fazendo uma análise crítica sobre a experiência em coordenação deste tipo de ensaios.

## Parte I – Ensaio da Iniciativa do investigador

### 1. Enquadramento

A investigação clínica sucede a fase pré-clínica do desenvolvimento farmacêutico, que envolve testes laboratoriais e em animais, sendo sobretudo avaliadas a segurança e eficácia da molécula nos modelos em estudos. Não obstante, a investigação clínica envolve vários tipos de desenhos investigacionais. De uma forma genérica a investigação clínica pode ser de dois grandes tipos: investigação clínica não-intervencional, que engloba os estudos observacionais e investigação clínica intervencional, onde se inserem os ensaios clínicos. (1,2)

Os estudos observacionais seguem aquela que é a prática clínica não sendo adicionado nenhum procedimento à terapêutica que seria rotineiramente aplicada ao doente. De modo geral, os grupos de estudo são constituídos segundo os objetivos do estudo, e não há aleatorização dos participantes. (3)

Por outro lado, aquando da realização de ensaios clínicos há intervenção direta sobre o sujeito em ensaio que extravasa a prática clínica. Neste caso, ocorre a administração de um dado fármaco/procedimento, experimental, que está ligada à decisão, livre, voluntária e informada, do doente de participar no ensaio clínico. Existe também frequentemente o estabelecimento de grupos, de modo a se proceder à comparação do benefício terapêutico da nova prática em detrimento daquela que era utilizada como prática rotineira, ou ainda do maior benefício terapêutico aquando da junção das duas práticas. Para isto, recorre-se normalmente à aleatorização dos participantes. (1,4)

A distribuição dos participantes por grupos deve ter por base o princípio ético da *equipoise*, ou da incerteza médica, que deve ser ponderado aquando da inclusão de um sujeito num ensaio. Este princípio baseia-se no facto de não haver evidência científica de uma dada intervenção em detrimento da outra, normalmente, entre o grupo comparador e o experimental. Ou seja, não há

evidência científica, à altura da inclusão dos participantes no ensaio, que terão mais benefício terapêutico se alocados a um dado grupo. (5,6)

Quer os estudos intervencionais quer os estudos observacionais podem ser também classificados consoante o seu promotor. Entendendo-se por promotor, segundo a lei nº 21/2014, a pessoa, singular ou coletiva, o instituto ou o organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico. (7)

Por um lado, se o promotor for a indústria farmacêutica, como acontece na maioria dos estudos clínicos, os estudos são considerados da iniciativa da indústria. Se, por outro lado, os estudos são da iniciativa de um investigador médico, são considerados estudos da iniciativa do investigador, existem várias diferenças entre estes dois tipos de ensaios que serão evidenciadas posteriormente. (8)

Como evidenciado na tabela 1, os ensaios clínicos podem ser divididos em quatro fases distintas, que pretendem auxiliar a reunir dados que suportem a Autorização de Introdução no Mercado (AIM), e aumentar a evidência científica sobre as características do medicamento. (9,10)

Os ensaios clínicos de fase I, também chamadas de ensaios *first in human*, não têm objetivo terapêutico, estes ensaios apresentam como principais objetivos: avaliação inicial de segurança e tolerabilidade do novo fármaco e a avaliação do perfil farmacocinético e farmacodinâmico do fármaco. A população deste tipo de ensaio consiste em voluntários saudáveis e, por vezes, pode ainda incluir indivíduos com patologia grave, em que não é viável administrar os fármacos em estudo em indivíduos saudáveis. Isto acontece com alguns medicamentos oncológicos, que necessitam de aprovação de introdução no mercado, mas que pela sua toxicidade não é eticamente viável administrá-los a indivíduos saudáveis. O número médio de pessoas incluídas em ensaios deste tipo varia entre 20-80 pessoas, normalmente, e a duração são algumas semanas. (10)

Não obstante, os ensaios de fase II já possuem objetivo terapêutico, tendo que os ensaios desta fase como objetivos principais a avaliação da eficácia terapêutica, a determinação da dose e do regime terapêutico ideais, por análise

da relação dose/resposta e ainda a avaliação do perfil de segurança a curto prazo. Estes ensaios podem ainda ser divididos no subtipo IIa, que pretendem fazer uma avaliação terapêutica ou IIb, que pretendem estabelecer a dose terapêutica apropriada. A população destes ensaios restringe-se a um número limitado de doentes que possuam a patologia ou condição em estudo e que são selecionados por critérios rigorosos, sendo por isso uma população homogénea. Devido ao pequeno número de participantes desta fase e à preocupação principal com a segurança. (12)

Os ensaios de fase III possuem objetivos terapêuticos pré-AIM, pretendendo sobretudo demonstrar/confirmar o benefício terapêutico, tratando-se de ensaios de teor essencialmente comparativo. Este tipo de ensaios pretende ainda obter dados sobre a eficácia e segurança do fármaco e evidenciar significância estatística que sustente a obtenção de AIM. Estes ensaios têm como população toda a população-alvo à qual o fármaco será dirigido, sendo que neste tipo de ensaios são incluídas entre 200-10000 pessoas. Este tipo de ensaio pode ter a duração de meses ou anos. (13)

Os ensaios de fase IV têm lugar quando o medicamento já é detentor de AIM, mas ainda se encontra numa fase de monitorização mais apertada. Os objetivos centrais deste tipo de ensaios consistem na otimização do uso do medicamento, na avaliação de possíveis interações medicamentosas e ainda na deteção de efeitos adversos adicionais (avaliação da farmacodinâmica do fármaco). Adicionalmente, a descrição de padrão de uso do medicamento e a obtenção de estudos de suporte à participação do fármaco, são também objetivos deste tipo de ensaios. Estes ensaios têm a população geral como público alvo, uma vez que o medicamento já se encontra disponível no mercado. O número médio de pessoas incluídas neste tipo de ensaios pode variar entre as 1000 a milhões de pessoas. Este tipo de ensaios são também os mais prolongados durando, normalmente, anos. (14)

Em Portugal, predominam os ensaios de fase III, no entanto, tem havido um aumento expressivo do número de ensaios de fase I, realizados a nível nacional. Segundo dados do INFARMED IP, o número de ensaios de fase I cresceu de 2% em 2010 para 22% em 2021. (15)

**Tabela 1** – Características de cada fase de um ensaio (adaptado de [9])

	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Objetivos	Sem objetivos terapêuticos	Objetivos terapêuticos	Objetivos terapêuticos Pré-AIM	Otimização do uso do medicamento pós-AIM
População	Voluntários saudáveis e por vezes indivíduos com patologia grave	Número limitado de doentes, com a patologia ou condição em estudo	População-alvo	População
Número de voluntários	20-80 pessoas	25-100 pessoas	200-10000 pessoas	1000 a milhões de pessoas
Duração média	Semanas	Semanas a meses	Meses a anos	Anos

A realização de ensaios clínicos é essencial para o avanço e melhoria dos cuidados de saúde que são colocados ao dispor dos cidadãos a nível global. Por permitirem avaliar os benefícios clínicos das intervenções em estudo, os ensaios clínicos auxiliam na criação de evidência sobre terapias farmacológicas e não farmacológicas. Para isto, é muitas vezes avaliado o benefício clínico de uma dada terapêutica em detrimento daquela que seria utilizada por prática clínica no doente. (16)

Não obstante, para que se consiga generalizar a evidência obtida com a realização de ensaios clínicos, é de extrema importância que haja colaboração internacional, de modo que a evidência gerada seja o mais robusta, generalizada e credível possível. (17)

De acordo com estatísticas do ClinicalTrials.gov, o número de estudos clínicos registados tem tido um aumento progressivo, sendo que em agosto de 2022 o número de ensaios clínicos registados já ultrapassava o número do ano 2021. É ainda perceptível que, do total de estudos registados, a maioria dizem

respeito a estudos intervencionais, ficando os estudos observacionais com uma pequena percentagem do total de estudos clínicos registados. (18)

No entanto, existe ainda alguma desigualdade na realização de investigação clínica a nível global, uma vez que, existe um maior número de ensaios clínicos realizados nos países desenvolvidos em comparação com os realizados nos países em vias de desenvolvimento. Esta tendência deve ser contornada, devendo ocorrer uma maior aposta, essencialmente por parte da indústria, na realização de investigação clínica nos países mais pobres. Por forma a que estas populações tenham também acesso a novas opções terapêuticas e, por outro lado, para ajudar à sustentabilidade dos sistemas de saúde destes países. (19)

Em Portugal, em 2021 foram submetidos 175 pedidos ao INFARMED IP, para a realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano. Comparativamente ao ano de 2020 em que foram submetidos cerca de 187 pedidos ao INFARMED IP, ocorreu um ligeiro decréscimo. Quanto aos restantes dados já avaliados noutros anos, a maioria não apresentam alterações significativas. (20)

Adicionalmente, o número de pedidos de registo de 2020 representa o maior número de submissões realizadas num ano ao INFARMED IP desde 2006. Desta forma, no ano de início da pandemia, as solicitações para realização de ensaios clínicos aumentaram 30% em comparação com o ano anterior, 2019. (20,21)

Analisando outras estatísticas disponibilizadas pelo INFARMED IP, é perceptível que o tempo médio para obtenção de uma decisão por parte do INFARMED aumentou de 2020 para 2021. Este dado pode justificar, em parte, a diminuição do número de pedidos submetidos, uma vez que, os elevados prazos para obtenção de resposta do INFARMED IP tornam Portugal um país menos apelativo para a realização de investigação clínica. (20,22)

Por outro lado, cerca de 40% dos pedidos submetidos ao INFARMED IP estavam relacionados com ensaios clínicos na área da oncologia, o que denota a grande relevância da realização de investigação clínica desta área, para a oferta de novas opções terapêuticas aos doentes. Seguidamente à área

oncológica, foram os ensaios clínicos com terapêuticas dirigidas ao sistema nervoso que tiveram maior número de pedidos submetidos ao INFARMED IP. (20,23)

Adicionalmente, a maioria das submissões apresentadas a nível nacional foram realizadas pela indústria, cerca de 89% do total de submissões. Denotando-se aqui a grande disparidade no volume de ensaios da iniciativa da indústria e do investigador a nível nacional. (24)

De seguida, será realizado um enquadramento sobre ensaios da iniciativa do investigador, dando-se enfoque às características principais deste tipo de ensaio, bem como os principais entraves à sua realização e analisando-se ainda o estado da arte em Portugal.

## **2. Ensaio clínico da Iniciativa do Investigador**

### **2.1. Principais diferenças entre ensaios da iniciativa da indústria e da iniciativa do investigador**

Como previamente mencionado, existem dois grandes tipos de ensaios clínicos, principalmente distinguidos pelo seu meio de financiamento: ensaios da iniciativa do investigador e ensaios da iniciativa da indústria. Não obstante, existem muitos outros pontos que distinguem estes dois tipos de ensaio, podendo-se destacar: os propósitos primários do ensaio, a forma de condução do ensaio e ainda os métodos de colheita e análise dos dados obtidos. (25)

Quanto ao propósito primário, nos ensaios da iniciativa do investigador o principal interesse é científico, e o foco final é frequentemente a publicação. Este tipo de ensaios foca-se ainda em avaliar questões não tão abordadas pela indústria, podendo-se salientar a comparação de eficácia entre medicamentos de diferentes empresas farmacêuticas, com indicações terapêuticas similares. Opostamente, os ensaios da iniciativa da indústria têm como objetivo final a submissão, pretendendo-se o desenvolvimento de um produto que é introduzido no mercado, permitindo obter retorno financeiro. (26)

O método de financiamento também é distinto, sendo que os ensaios da iniciativa do investigador, como já abordado, podem ter diferentes fontes de financiamento, por exemplo: fundos governamentais, instituições sem fins lucrativos, associações médicas, indústrias farmacêuticas ou ainda departamentos de marketing de empresas ligadas ao setor. Estas entidades financiadoras não têm influência direta na condução do ensaio. Já os ensaios da iniciativa da indústria, são suportados por empresas farmacêuticas de pesquisa ou com financiamento para a investigação/desenvolvimento farmacêutico. (26,27)

Durante a condução de ensaios da iniciativa do investigador, é responsabilidade dos investigadores assegurar que os ensaios decorrem em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (GCP – *Good Clinical Practices*) e com os Procedimentos Operacionais Padrão (SOPs – *Standard Operating Procedures*) das instituições. Adicionalmente, os avanços do ensaio estão fora do controlo das companhias que o financiam. Já nos ensaios da iniciativa da

indústria, é da responsabilidade do promotor do ensaio assegurar que os centros têm os meios necessários para a condução do ensaio e que cumprem com as GCP. (26,28)

A análise dos dados também ocorre de forma distinta. Nos ensaios da iniciativa do investigador é requerido um plano de ação e a definição dos pontos críticos deve ser realizada à partida. Os dados não estão disponíveis para as companhias financiadoras, sendo da total responsabilidade do investigador o tratamento dos mesmos. Por outro lado, em ensaios da iniciativa da indústria, a empresa é proprietária e tem acesso aos dados da fonte. A qualidade dos dados gerados é assegurada também pelo promotor, existindo uma base de dados de segurança disponível. (26,29)

**Tabela 2** – Principais diferenças entre ensaios da iniciativa do investigador e da indústria (adaptado de [26])

	Ensaio da Iniciativa do Investigador	Ensaio da Iniciativa da Indústria
<b>Propósito primário</b>	O principal interesse é científico Objetivo final é frequentemente a publicação Comparação da eficácia de medicamentos	Objetivo inicial é a submissão às autoridades regulamentares Objetivo final é obter o retorno financeiro da investigação
<b>Mecanismo de financiamento</b>	Vários possíveis: indústria farmacêutica, fundos governamentais, associações médicas, entre outros	Empresas farmacêuticas ou com financiamento para a desenvolvimento farmacêutico
<b>Condução do estudo</b>	Investigadores devem assegurar conformidade com as GCP e SOPs das instituições Progressão do ensaio fora do controlo do financiador	Responsabilidade do promotor do ensaio assegurar que os centros têm os meios necessários para o ensaio e cumprem com as GCP
<b>Colheita e análise dos dados</b>	Plano de ação e definição dos pontos críticos devem ser realizados à partida Dados não estão disponíveis para as companhias financiadoras	Empresa é proprietária e tem acesso aos dados da fonte, sendo responsável pela qualidade dos mesmos Base de dados de segurança está disponível

Segundo dados recentes, as universidades, as organizações de doença específicas e os hospitais são os promotores mais comuns de ensaios não comerciais, tendo que haver sempre, como já mencionado, um investigador médico qualificado, responsável por toda a condução do ensaio. (30)

## **2.2. Importância da realização deste tipo de ensaios**

Os ensaios da iniciativa do investigador têm como base de estudo produtos já comercializados, focando-se em questões como, por exemplo: o uso destes medicamentos em novas abordagens profiláticas, a comparação de procedimentos que usam medicamentos na busca do maior benefício terapêutico, a pesquisa dos biomarcadores responsáveis pela eficácia, após o uso de um medicamento específico para uma indicação específica. Este tipo de ensaios pode ainda focar-se no estudo das propriedades terapêuticas de novas moléculas que são clinicamente não atrativas para a indústria. (25,27)

Adicionalmente, os ensaios da iniciativa do investigador incluem também ensaios onde é testado o uso de medicamentos autorizados para adultos na população pediátrica, e ainda ensaios onde são testados dois medicamentos comercializados para a mesma indicação, para se perceber qual possui maior benefício terapêutico. Ensaios com enfoque nestas questões não são, comumente, conduzidos pela indústria, por não serem economicamente tão atrativos. (25)

Em suma, ensaios da iniciativa do investigador visam, sobretudo, fornecer provas sólidas sobre as opções terapêuticas existentes, bem como otimizar as terapêuticas atualmente disponíveis para populações de alto risco. Por responderem a questões muito distintas das levantadas em ensaios da iniciativa da indústria, é fundamental que se assegure a manutenção da realização de ensaios da iniciativa do investigador, para que a população continue a ter ao seu dispor as melhores opções terapêuticas, baseadas em evidência científica recente. (31)

Como anteriormente referido, apesar de serem ensaios da iniciativa do investigador, estes podem ser igualmente financiados pela indústria ou por outras entidades, desde que alguns requisitos estejam à partida assegurados.

Podendo-se destacar: a propriedade do investigador de todos os resultados obtidos nestes e que, por outro lado, não existe nenhum acordo que limite a publicação dos resultados obtidos, ou que permita a utilização dos dados para fins regulamentares ou de marketing pela entidade financiadora. Assim sendo, o desenho, a condução, a recolha e o reporte dos dados obtidos com a realização destes ensaios é da responsabilidade total do investigador, mesmo que o financiamento do ensaio seja assegurado por outrem. (30)

### **2.3. Áreas terapêuticas em destaque**

Em Portugal, a oncologia é a área com maior número de publicações decorrentes da realização de ensaios da iniciativa do investigador. No entanto, números semelhantes de publicações, decorrentes da realização de ensaios da iniciativa do investigador, são encontrados nas áreas da cardiologia e doenças infecciosas. (25)

### **2.4. Panorama mundial de ensaios da Iniciativa do Investigador**

Os ensaios da iniciativa do investigador são, usualmente, realizados em apenas um país, uma vez que a realização de ensaios multicêntricos acarreta encargos financeiros e burocráticos difíceis de sustentar com as verbas disponíveis para os investigadores. (19)

Quanto há prevalência deste tipo de ensaios entre países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento, há também uma tendência para haver uma maior percentagem de ensaios deste tipo nos países desenvolvidos, sendo o Porto Rico e a Nova Zelândia os países com maiores percentagens de ensaios clínicos deste tipo. (32)

Não obstante, nos países não desenvolvidos este é também o tipo de ensaio clínico mais prevalente, uma vez que, como já referido, não há muita aposta, por parte da indústria na realização de ensaios clínicos da iniciativa da indústria nestes países. No entanto, a percentagem destes ensaios nos países em vias de desenvolvimento é ainda muito baixa, visto não haver recursos financeiros que permitam apostar em investigação clínica, sendo muitas vezes

os cuidados de saúde colocados ao dispor da população muito rudimentares.  
(33)

Adicionalmente, na última década o número de ensaios da iniciativa do investigador realizados na Europa sofreu uma estagnação, principalmente aqueles que envolvem o uso de produtos farmacológicos. Posteriormente, serão abordados alguns dos entraves que poderão ter contribuído para esta tendência.  
(19,34)

## **2.5. Panorama Nacional de ensaios da iniciativa do investigador**

Em Portugal, segundo estatísticas do INFARMED IP, em 2021 foram submetidos ao Infarmed 8 pedidos para realização de ensaios da iniciativa do investigador. Comparativamente a 2020, em que foram registados 20 pedidos à mesma entidade para realização deste tipo de ensaios, é notória uma diminuição marcada do número de pedidos realizados em Portugal. (20)

Quando comparada a situação de Portugal com a realidade Europeia, apenas 5 países têm um número de ensaios da iniciativa do investigador mais reduzido do que Portugal. Isto denota que Portugal precisa de tomar medidas por forma a facilitar e promover que os investigadores realizem investigação clínica independente. (23,25)

O número de ensaios da iniciativa do investigador cada vez mais reduzido em Portugal, indicia a existência de dificuldades dos investigadores em promover investigação clínica independente. Por forma a combater este problema, que pode ter grande impacto nos cuidados de saúde que são colocados ao dispor da população, é de extrema importância que se aposte na capacitação e emancipação das equipas de investigação nacionais, e que se pense em soluções para contornar os principais entraves enfrentados pelos investigadores. (20,25)

## **2.6. Principais entraves ao aumento do número de ensaios da iniciativa do investigador**

Como foi possível verificar anteriormente, há uma tendência para a redução do número de ensaios da iniciativa do investigador realizados a nível global, este fenómeno pode ser explicado por alguns entraves que os investigadores têm que enfrentar quando se propõem à realização de ensaios clínicos da sua autoria, de seguida destacam-se alguns dos mais relevantes. (20,26)

Como já mencionado, este tipo de ensaios pode ter como entidade financiadora a indústria, no entanto, o facto de as empresas financiadoras terem controlo limitado nos resultados obtidos limita muitas vezes o financiamento deste tipo de ensaios. Isto leva a que hajam recursos financeiros escassos para o desenvolvimento deste tipo de investigação. (26)

Um dos maiores entraves que os investigadores enfrentam é a exigência burocrática existente para a realização de investigação clínica. Para que possa publicar os seus resultados, um investigador tem que obedecer aos mesmo requisitos legais e éticos de um promotor da indústria, o que dificulta bastante a publicação por parte dos investigadores e faz com que haja menos investigadores a querer desenvolver ensaios clínicos da sua iniciativa. (35)

Adicionalmente, o custo cada vez mais elevado para realizar ensaios clínicos e o pouco retorno muitas vezes obtido neste tipo de ensaios, faz com que haja cada vez menos financiamento e que os recursos financeiros disponíveis se tornem cada vez mais insuficientes. (36)

Outro dos entraves que pode ser mencionado, é a baixa taxa de publicação por parte dos investigadores, podendo isto dever-se à falta de tempo dos investigadores ou prioridade para o desenvolvimento deste tipo de investigação, uma vez que, muitas vezes são obtidos resultados considerados não importantes, levando a que estes trabalhos sejam rejeitados pelos jornais, acabando os mesmos por não ser publicados. Neste sentido, os custos para a realização de investigação deste tipo tornam-se insuportáveis, visto que os resultados da maioria dos ensaios realizados acabam por não ser publicados. (27)

Todos os entraves enunciados tornam evidente a necessidade de mudança na área da investigação clínica. A nível Europeu já estão atualmente a ser feitos esforços para que a legislação da área se torne mais apelativa à realização de ensaios clínicos, sobretudo através da harmonização da legislação. Adicionalmente, há ainda a necessidade que as infraestruturas que recebem ensaios da iniciativa do investigador se tornem mais capacitadas a nível financeiro e a nível de recursos humanos devidamente qualificados sobre a legislação aplicável e boas práticas, e que sejam conscientes da importância da realização de ensaios da iniciativa do investigador. (37)

## **2.7. Rede Europeia de Infraestruturas de Investigação Clínica**

Apesar dos entraves já mencionados, existem já algumas entidades que pretendem agilizar a realização de investigação clínica. Uma dessas entidades é a Rede Europeia de Infraestruturas de Investigação Clínica (ECRIN – European Clinical Research Infrastructure Network) que é uma organização sem fins lucrativos, que se esforça por harmonizar a investigação clínica a nível europeu. Portugal é um dos países membro da ECRIN, sendo a Rede Portuguesa de Infraestruturas de Investigação Clínica (PtCRIN – Portuguese Clinical Research Infrastructure Network) o parceiro científico/nacional centro do ECRIN em Portugal. (38)

Visto prestar apoio aos investigadores (e indústrias farmacêuticas), oferecendo os instrumentos de que necessitam para abordar questões regulamentares e éticas, para medir resultados e para avaliar o risco, a ECRIN permite que alguns dos entraves à realização de investigação clínica, essencialmente da iniciativa do investigador, sejam atenuados. Deste modo, as ferramentas oferecidas pela ECRIN, são fundamentais para o sucesso dos projetos de investigação clínica, especialmente quando operam num contexto multinacional onde a legislação e os requisitos locais podem variar muito. Sendo estas ferramentas de relevo acrescido na realização de ensaios da iniciativa do investigador, visto que por vezes estes não têm o conhecimento de todo o enquadramento legal nacional e multinacional da área. (39)

## **2.8. Análise Crítica da experiência de coordenação de um ensaio da iniciativa do investigador**

O contato direto com um ensaio da iniciativa do investigador em fase de implementação no centro, e direcionado para pacientes de cancro do pulmão, permitiu perceber também algumas das diferenças na coordenação deste tipo de ensaios em comparação com a coordenação de ensaios da iniciativa da indústria.

Primeiramente, foi perceptível que os e-CRF disponível para o preenchimento de dados para este tipo de ensaio possuía ainda algumas lacunas, aquando do início do preenchimento dos dados. Devido ao conhecimento adquirido no Mestrado em Gestão de Investigação Clínica, particularmente na cadeira de Gestão de Dados, foi possível dar algumas sugestões, por forma a torna o e-CRF mais *user friendly*, tendo sido a frequência destas cadeiras de extrema relevância para se conseguir analisar criticamente o e-CRF e apresentar soluções de melhoria.

Adicionalmente, a própria monitorização do ensaio também é dificultada, uma vez que este serviço também exige uma grande disponibilização de verbas, mais facilmente asseguradas pela indústria, o que permite que haja uma monitorização mais frequente nos ensaios da iniciativa da indústria do que nos da iniciativa do investigador. Isto exige maior cuidado por parte da equipa de coordenação para tentar manter sempre o ensaio atualizado, mesmo que não haja *feedback* de visitas de monitorização tão frequentemente.

Apesar de todos os constrangimentos descritos, há um esforço constante de toda a equipa do centro envolvida neste ensaio para que o mesmo decorra da melhor forma, sendo que os objetivos de recrutamento estão a ser cumpridos e todas as análises interinas de dados até ao momento, foram também realizadas no tempo esperado. Querendo com isto frisar que, mesmo com todos os entraves existentes atualmente à realização deste tipo de ensaios, com o apoio de toda a equipa do centro, que deve estar consciente da importância deste tipo de ensaios, é possível fazer investigação clínica nacional de grande qualidade, com obtenção de resultados relevantes para a melhoria dos cuidados de saúde prestados.



## **Parte II - Descrição das atividades realizadas no estágio realizado no IPO Porto**

### **1. Enquadramento entidade acolhedora**

Esta segunda parte do presente relatório pretende elucidar as atividades realizadas na UIC do IPO do Porto, durante a realização do estágio curricular no âmbito do mestrado em Gestão da Investigação Clínica da Universidade Nova de Lisboa.

A 17 de abril de 1974 foi inaugurado o Centro Regional do Norte do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. O IPO Porto tem como missão central: “a prestação de cuidados de saúde, em tempo útil, centrados no doente, não descurando a prevenção, a investigação, a formação e o ensino no domínio da oncologia com o objetivo de garantir elevados níveis de qualidade, humanismo e eficiência”. (40)

Os valores desta instituição representam o compromisso de que as decisões tomadas pelo IPO Porto servem o melhor interesse das pessoas a quem presta cuidados e emprega, focando-se estes assim na qualidade, na integridade, nas pessoas, na excelência e na comunidade. O IPO Porto é, atualmente, considerado um Centro de Oncologia com elevada dimensão e qualidade. (41,42)

Sendo um dos objetivos do IPO Porto o apoio e desenvolvimento da investigação na área da oncologia, esta instituição é constituída por vários grupos de investigação, de entre os quais há a destacar a Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto. Esta unidade foi criada no início de 2006 e os seus principais objetivos consistem em atrair para o IPO Porto os melhores Ensaios Clínicos mundiais, bem como apoiar na sua execução e zelar pelo cumprimento dos respetivos protocolos e procedimentos, promovendo o envolvimento do maior número possível de profissionais da instituição. (43)

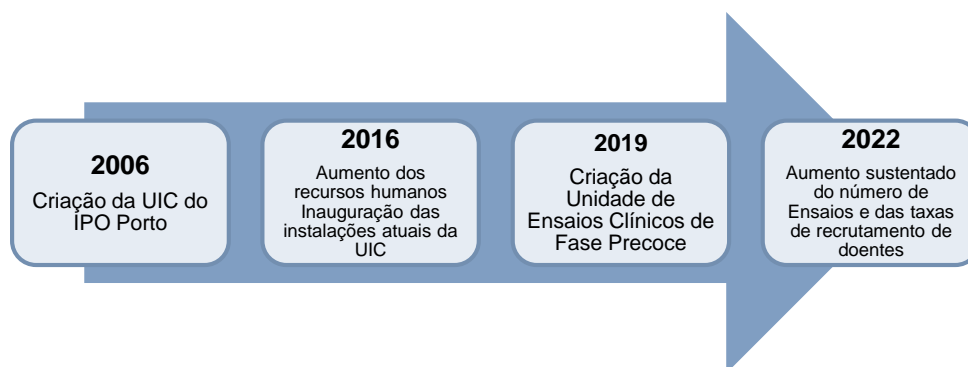
Durante estes anos tem sido registado um crescimento progressivo e sustentado do número de Ensaios Clínicos e de doentes recrutados no IPO Porto. Por estas razões, o IPO Porto é atualmente um centro de referência para

os Ensaio Clínicos realizados em Portugal, na maioria das patologias tratadas nesta instituição.

A presença marcada no universo dos Ensaio Clínicos exige grande rigor e dedicação de todos os profissionais, assim como uma equipa altamente coordenada e capacitada. A Unidade de Investigação Clínica destaca-se também pela sua versatilidade uma vez que recebe ensaios de fases mais precoces, havendo já uma unidade específica para este tipo de ensaios, bem como ensaios de fases mais avançadas, sendo que a ampla maioria dos ensaios coordenados pela unidade são ensaios de fase III.

A UIC tem vindo a sofrer uma grande evolução desde 2006, uma vez que começou com apenas duas coordenadoras, na sua fase formação, e neste momento já conta com mais de dez colaboradores. Esta evolução espelha o aumento do número de ensaios no IPO Porto, a maior complexidade destes mesmos ensaios e as elevadas taxas de recrutamento neste centro.

A unidade de investigação clínica é atualmente coordenada pelo Dr. José Dinis, que conta com o apoio direto e diário da Dr. Joana Maia, como gestora de Boas Práticas Clínicas da unidade.



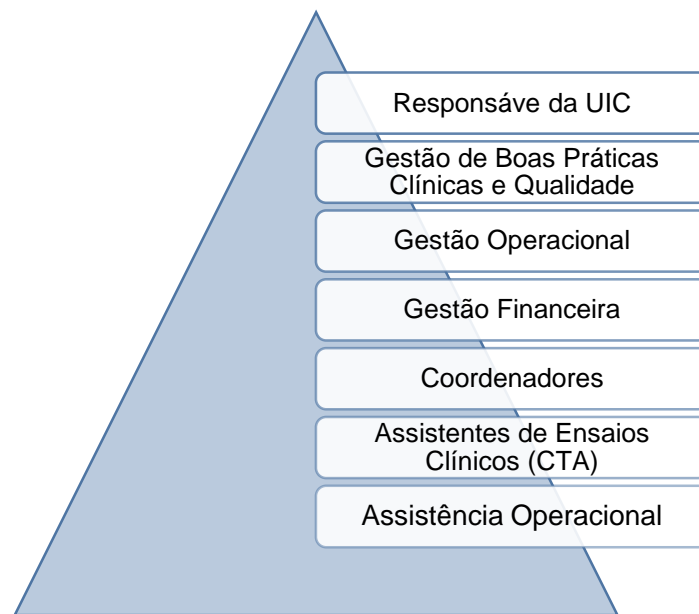
**Figura 1** – Evolução Cronológica da UIC do IPO Porto

## **2. Organização da Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto**

A UIC tem, atualmente, uma organização muito mais agilizada e um fluxo de trabalho muito melhor definido do que o que existia aquando da sua fundação. Como principais membros constituintes da UIC do IPO Porto podem-se destacar atualmente:

1. O responsável pela UIC – desde a inauguração da unidade que a sua coordenação é assegurada pelo Dr. José Dinis, Médico Oncologista no IPO Porto. Este é responsável por representar externamente o IPO-Porto perante promotores e outras entidades; coordena a UIC e propõe ao Conselho de Administração o Plano de Atividades da unidade e respetivo relatório.
2. A Gestora de Boas Práticas Clínicas é responsável por agilizar da fase de *Start-up* dos ensaios e, em paralelo, assegurar a conformidade com toda a legislação e Boas Práticas em vigor. Adicionalmente, a Dr<sup>a</sup> Joana Maia, atualmente detentora deste cargo, auxilia também diretamente o Dr. José Dinis em todo processo de gestão da unidade.
3. A Gestão Operacional consiste na agilização e gestão das atividades diárias da UIC e coordenação das atividades de cada membro da mesma. O gestor operacional participa ainda na avaliação dos elementos da unidade.
4. A gestão financeira é um cargo ocupado pela mesma pessoa em todos os grupos de investigação e não apenas da UIC. Este elemento é responsável pelo pagamento aos doentes de ensaio, bem como pela gestão dos recursos financeiros da unidade.
5. Os coordenadores de ensaio fazem a implementação dos ensaios clínicos no centro, desde a visita de início até ao fecho do ensaio. Coordenando também a comunicação entre toda a equipa de investigação, e servindo também como um elo de ligação entre estes e o promotor.
6. Os Assistentes de ensaios clínicos (CTA – Clinical Trials Assistant) auxiliam os coordenadores em várias das suas funções, como, por exemplo, no arquivo de documentos, no agendamento das visitas dos participantes e na preparação da agenda do coordenador para cada mês.

7. O assistente operacional é uma ponte de contacto entre a unidade e o restante hospital. As suas tarefas principais incluem a distribuição dos processos para cada clínica, aquando da visita dos participantes. Trazendo-os de volta à unidade, após a realização de todos os procedimentos da visita. Deste modo, estes colaboradores servem como ponte de contacto físico entre a unidade e o restante hospital. (44)



**Figura 2** – Organograma da UIC do IPO Porto

Atualmente, a unidade conta com a colaboração de um gestor de Boas Práticas Clínicas, um gestor operacional que acumula também funções de coordenador de estudos, possuindo a unidade um total de oito coordenadores de estudos (incluindo os coordenadores da unidade de Ensaios Precoces), cinco CTAs e dois assistentes operacionais.

### 3. Circuito do ensaio clínico dentro do IPO Porto

Decorre um longo processo desde o momento em que o promotor demonstra interesse em iniciar um dado ensaio no IPO Porto até que o ensaio é concretamente iniciado no centro. Após a abertura do ensaio no centro este entra em período de recrutamento de participantes e, por fim, é encerrado. Seguidamente, serão abordadas cada uma destas etapas de forma detalhada.



Figura 3 – Circuito de um ensaio clínico no IPO Porto

#### 3.1. Visita de exequibilidade

Previamente à visita de exequibilidade, são realizados questionários de exequibilidade que pretendem atestar as competências do centro para responder às especificações do ensaio que se pretende iniciar, competências estas que são posteriormente confirmadas com a ida de um responsável ao centro, delegado pelo promotor.

Assim, a visita de exequibilidade pretende avaliar a capacidade de um centro de receber um dado ensaio, respondendo a todas as suas exigências.

Da visita de exequibilidade podem destacar-se os seguintes processos fundamentais:

- Obtenção de Acordo de Confidencialidade;
- Envio do Protocolo;
- Apresentação da Brochura do Investigador e outros documentos que ajudem a confirmar os requisitos do protocolo;
- Envio prévio da agenda, com referência aos membros da equipa que deve estar presente e as *facilities* que precisam de ser visitadas.

### **3.2. Acordos financeiros entre promotor e IPO**

Antes do ensaio ser iniciado no centro, são realizados acordos financeiros entre o IPO Porto e o promotor, onde ficam contemplados os valores que serão cobrados pelo centro ao promotor e também o que é expectável que o centro retribua no que toca a obrigações para com o promotor, e o período de tempo em que as mesmas são vigentes.

### **3.3. Reunião de investigadores**

As reuniões de investigadores são organizadas pelo promotor do ensaio e nestas participam investigadores, coordenadores e monitores de todos os países que irão receber o ensaio clínico. Estas reuniões têm como principal objetivo informar os investigadores e restante equipa do ensaio acerca do medicamento em estudo e sobre informação clínica já conhecida e atualizada do composto. Não obstante, assegura-se ainda que todos compreendem o protocolo, o desenho do estudo e outros procedimentos do ensaio.

Devido ao clima atípico de pandemia que vivemos atualmente, estas reuniões deixaram de ser realizadas presencialmente e são agora conduzidas em formato online.

### **3.4. Visita de Início do Centro**

Quando são cumpridos todos os critérios de exequibilidade no centro e há um consenso, no que concerne aos acordos financeiros, é agendada a Visita de Início do Centro (*SIV – Site Initiation Visit*). Esta visita tem por objetivo dar início, oficialmente, ao processo de abertura do ensaio no centro. Assim sendo, o objetivo central desta visita é permitir que o ensaio seja aberto no centro e que, conseqüentemente, se possa iniciar o período de recrutamento de doentes.

A reunião de início é realizada pelo promotor do estudo, ou por alguém delegado por este, e pretende realçar os aspetos mais importantes do protocolo, sendo dirigida a toda a equipa que irá integrar o ensaio no centro.

Uma das etapas mais importantes desta visita é a recolha da documentação de todos os membros da equipa do ensaio. Assim sendo, deve ser recolhido de cada membro da equipa nesta visita:

- ✓ Currículo (*CV – Curriculum Vitae*): deve ser recolhido um CV atualizado de cada membro da equipa, corretamente assinado e datado;
- ✓ Certificados de *GCP*: é mandatório que cada um dos elementos seja detentor de um treino em Boas Práticas Clínicas;
- ✓ Declaração de ausência de conflitos de interesse (*FD – Financial Disclosure*): neste documento o Investigador Principal (*PI – Principal Investigator*), bem como os Co-Investigadores atestam que não têm qualquer conflito de interesse financeiro ou de outra natureza em participar no ensaio.

Cabe ao CTA no decorrer da SIV fazer a recolha destas assinaturas e arquivar os documentos assinados de toda a equipa no Dossier do Investigador (*ISF – Investigator Site File*).

No final desta visita, cabe também ao CTA recolher de todos os elementos da equipa presentes na SIV:

- ✓ *Delegation of Authority log*: que pretende documentar as funções que cada elemento da equipa pode exercer no ensaio. Deste modo, neste documento encontra-se listada toda a equipa do estudo, bem como as respetivas funções dentro do estudo.
- ✓ *Training Log*: que pretende documentar que toda a equipa está devidamente treinada para participar no estudo, atestando que detém os conhecimentos necessários para exercer as suas funções dentro do estudo. A SIV é considerada como sendo o treino no protocolo inicial, não obstante, aquando do surgimento de novas versões do protocolo, a equipa deve realizar novos treinos, devendo estes estar devidamente documentados.

Posteriormente, também todos estes documentos são devidamente arquivados no ISF do estudo.

No IPO Porto a SIV é dividida por áreas, de forma a que cada parte da equipa do estudo tenha uma reunião mais direcionada para as funções que vão desempenhar. Desta forma, a agenda da visita de início é organizada por departamentos.

Após o término desta visita o centro deverá ficar ativo e poderá dar início ao recrutamento de participantes para o estudo.

### **3.5. Tempo de recrutamento de doentes**

O recrutamento de doentes para o ensaio clínico tem sempre um período delimitado e um objetivo de recrutamento, em termos de número de doentes incluídos. Não obstante, em algumas situações excecionais, como por exemplo quando não é atingido o objetivo de recrutamento no tempo delimitado, este período pode sofrer alterações.

Para a estimativa do período de tempo ideal de recrutamento e número de doentes a recrutar, são tidos em conta vários fatores dos quais se podem destacar: o tipo de população em estudo, a frequência do fenómeno na população em estudo e também a fase do estudo.

Cada centro pode planear uma estratégia de recrutamento aquando da abertura do estudo. No IPO Porto existe já uma estratégia de recrutamento delineada e paralela a praticamente todos os ensaios que são abertos no centro. Inicialmente, aquando da SIV, toda a equipa fica alertada para o tipo de participante que é pretendido para o ensaio. Além disto, semanalmente, em cada clínica, ocorre também a chamada consulta de grupo onde são avaliadas as alternativas terapêuticas para doentes, e onde são também ponderadas as alternativas terapêuticas de ensaios clínicos.

Nem sempre o objetivo de recrutamento é facilmente atingido, no entanto, existem também algumas soluções para tentar solucionar dificuldades no recrutamento. Uma delas, que é por vezes usada no IPO Porto, consiste em enviar emails a profissionais de outros hospitais, que pretendem dar a conhecer o ensaio para que também esses profissionais fiquem conscientes da existência da alternativa terapêutica para o caso que tenham doentes que possam ser elegíveis.

### **3.6. Treinos constantes nas novas versões do protocolo**

Como referido anteriormente, a cada nova emenda aprovada do protocolo, há a obrigatoriedade de treinar os elementos da equipa do estudo nas novas versões do protocolo. Todavia, nem todas as novas emendas do protocolo exigem o treino de toda a equipa, havendo uma análise das principais alterações ao protocolo e decisão de quais as equipas que devem ser novamente treinadas.

Nenhum elemento da equipa deve exercer qualquer função no estudo, se não estiver devidamente treinado na versão do protocolo em vigor, devendo este treino ser também documentado atempadamente.

### **3.7. Visita de Encerramento do Centro**

A Visita de Encerramento do Centro (*COV – Close Out Visit*) é realizada quando os *endpoints* primários e secundários do estudo são atingidos, esta visita tem como objetivo atestar que todos os procedimentos realizados durante o estudo se encontram devidamente documentados e arquivados, consistindo esta visita na análise da documentação arquivada e realização de relatórios finais, pelo respetivo monitor do estudo.

Antes do agendamento desta visita o centro deve receber um email, por parte do promotor, a confirmar o encerramento do estudo no centro. Cabe ao monitor verificar, durante esta visita, que toda a documentação do estudo se encontra devidamente arquivada, para consulta futura em caso de necessidade.

Após esta visita estar terminada, e se verificar que todos os documentos do estudo estão devidamente arquivados, estes devem ser mantidos no centro por um período mínimo de 5 anos, segundo a Diretiva 2005/28/CE de 8 de abril de 2005. Estes períodos poderão ser alargados, se assim for acordado entre o centro e o promotor. Por prática, no IPO Porto, estes registos costumam ser arquivados por um período entre 15 e 25 anos.

## **4. Descrição dos processos gerais de um doente incluído num ensaio clínico no IPO Porto e o papel do coordenador do estudo**

Neste capítulo, serão descritos os procedimentos principais de cada uma das visitas que um doente poderá ter de realizar enquanto inserido num ensaio clínico, bem como o papel do coordenador em cada uma das etapas do doente no estudo.

### **4.1. Consulta de pré-screening (não é transversal a todos os ensaios)**

Em ensaios oncológicos, muitas vezes, é assinado um Formulário de Consentimento Informado (ICF – *Informed Consent Form*) de pré-screening, uma vez que cada vez mais as terapêuticas são dirigidas, e por isso, em muitos ensaios, só se o paciente tiver uma dada mutação é que poderá ser elegível para o ensaio.

Assim, durante o pré-screening é avaliada a presença destas mutações de modo a que, caso os pacientes não as apresentem, não sejam desnecessariamente sujeitos aos vários testes necessários para se avaliar a sua elegibilidade para o ensaio.

Quando os ensaios envolvem esta visita, após o investigador finalizar a consulta com o potencial candidato, o coordenador deve colocar o candidato em pré-screening, recorrendo à plataforma apropriada.

### **4.2. Consulta de screening**

Esta consulta tem como objetivo principal a assinatura do ICF pelo doente e o esclarecimento de todas as suas dúvidas. Previamente a esta consulta, o doente vem ao centro para uma consulta em que lhe são fornecido(s) o(s) consentimento(s) do estudo para leitura e reflexão no domicílio. Para que tome uma decisão o mais informada, livre e esclarecida aquando da consulta de *Screening*.

Após esta consulta, no caso do o potencial participante assinar o ICF poderão iniciar-se os procedimentos de screening (realização de exames que irão permitir avaliar a elegibilidade do paciente para o ensaio).

Nesta visita, o coordenador deve colocar o paciente em screening na plataforma apropriada, deste modo, o promotor tem conhecimento que há um novo potencial participante e em qual centro, ficando também informado da data de início do período de screening do mesmo potencial participante.

### **4.3. Consulta de randomização**

Nesta etapa o potencial participante já realizou todos os procedimentos, referentes ao período de screening, e irá ser determinada a sua elegibilidade para o ensaio.

Em certos ensaios, em que não haja a necessidade de alocar o sujeito a um braço de tratamento este passo não se aplica. Nestes casos, é apenas avaliada a elegibilidade do sujeito para o estudo e, se for elegível, passa automaticamente para a fase de tratamento.

Na maioria dos ensaios há, no entanto, a necessidade de proceder à randomização do participante por forma a percebermos a que braço será alocado. Este passo é também realizado na plataforma apropriada, consistindo na seleção do sujeito na plataforma, utilizando o seu número de *screening* e confirmando alguns dados do mesmo. Seguidamente, a plataforma dá a indicação a qual braço o participante foi alocado, e também o seu número de randomização.

### **4.4. Screening Failure**

Caso durante qualquer fase do *screening* o sujeito retire o consentimento ou apresente algum critério de exclusão do estudo ou não cumpra algum critério de inclusão, é considerado um *screening failure* e termina a sua participação no estudo.

Nesta situação, o sujeito considerado inelegível para o ensaio deve ser dado como *screening failure* na plataforma apropriada. Cabe ao coordenador aceder à plataforma e registar o sujeito como um *screening failure*, após ocorrer documentação desta informação no documento fonte.

#### **4.5. Visitas de ciclo**

Seguidamente, o sujeito passa para a fase de tratamento, que normalmente é dividida em ciclos (que podem ter diferentes durações). As visitas são normalmente iniciadas com uma consulta de enfermagem em que são aplicados os questionários de qualidade de vida, quando aplicável, e colhidos os sinais vitais ao paciente. Não obstante, quando os questionários são realizados no tablet, ao invés de papel, é função dos CTAs da UIC aplicá-los ao doente.

O doente passa ainda pela central de colheitas, para recolha de análises locais e também centrais, quando requeridas por protocolo. Estes exames irão auxiliar na decisão dos próximos passos do doente no ensaio.

De seguida, o participante é avaliado em consulta médica, onde é realizado o exame físico, avaliação de Escala de Performance (ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*), registo de Eventos Adversos (AEs – *Adverse Event*) e medicação, entre outras atividades, que vão variando consoante os procedimentos inerentes a cada visita de protocolo. A consulta termina habitualmente com a prescrição da medicação por parte do médico.

Após isto, o coordenador faz atribuição da medicação via IWRS e envia a mesma para a farmácia, que por sua vez entrega a medicação ao paciente, caso se trate de medicação oral, ou a encaminha para o hospital de dia onde é realizada a infusão da mesma, no caso de medicação intravenosa. Não obstante, existem certos protocolos com ambas as exigências, isto é, os doentes recolhem a medicação oral na farmácia de ambulatório, e profundem a medicação intravenosa no hospital de dia.

Mediante as especificações de cada protocolo, o doente poderá ter que voltar novamente à central de colheitas, para colheita de análises pós-dose.

O circuito do doente dentro do IPO Porto, em cada visita de ciclo, será abordado mais detalhadamente posteriormente.

#### **4.6. Avaliação de resposta**

Um dos procedimentos muitas vezes realizado nas visitas de ciclo é a avaliação de resposta do doente. Os métodos de avaliação de resposta mais amplamente usados nos ensaios das clínicas às quais fui alocada são a Tomografia Computorizada (TACs) e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET-CT – *Positron Emission Tomography*), no caso de tumores líquidos, que mostram como está a evoluir a doença do participante, ao longo do tratamento com o produto experimental.

A informação das TACs e PET-CT deve ser devidamente inserida no Caderno Eletrónico de Recolha de Dados (e-CRF – *Electronic Case Report Form*) para que o promotor tenha acesso à situação clínica do doente. Posteriormente, neste relatório serão abordados os critérios de avaliação de resposta Critérios para Avaliação de Resposta de Tumores Sólidos (RECIST – *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*), bem como a avaliação de resposta de Linfomas.

#### **4.7. Visita de descontinuação**

Quando a avaliação de resposta evidencia que houve uma progressão da doença ou quando o tratamento provoca, no participante, toxicidade intolerável, pode optar-se pela descontinuação do participante do estudo.

Nesta visita, cabe ao coordenador colocar o sujeito como descontinuado, na plataforma apropriada, de forma a que o promotor tenha conhecimento que houve a retirada de um sujeito do estudo.

#### **4.8. Follow-up visits**

Follow-ups iniciais consistem em avaliar os efeitos dos pacientes à medicação e a sua sobrevivência. Havendo um período de *long term follow up* mais alargado, que pretende verificar a sobrevivência do sujeito a longo prazo.

Uma vez que muitos dos pacientes diagnosticados com neoplasias malignas têm uma esperança média de vida baixa, um fármaco consiga aumentar este tempo torna-se muito benéfico.

Este tipo de consultas podem ser realizadas presencial ou telefonicamente, dependendo das exigências de cada estudo. Incluem também, normalmente, questionários que pretendem avaliar a qualidade de vida do participante.

Após ser descontinuado do estudo, fica ao critério do participante se pretende ser contactado futuramente para continuar a ser avaliado, sendo o participante livre de retirar o seu consentimento para participação no estudo a qualquer momento. Esta retirada de consentimento informado deve ser devidamente registada no documento fonte, pelo investigador.

## 5. Circuito geral do doente no IPO Porto aquando de cada visita ao centro

Em cada visita programada ao centro, o doente dá entrada no IPO Porto e inicia-se o seu circuito de visita. Este circuito, tem etapas bem estipuladas e com uma organização específica, como ilustrado na figura 4. No entanto, mediante as especificações de cada ensaio clínico e de cada visita, o circuito pode sofrer alterações.



**Figura 4** – Circuito do doente de ensaio, em tratamento, a cada visita de protocolo ao IPO Porto

### 5.1. Consulta de enfermagem

A consulta de enfermagem de um doente de protocolo tem dois procedimentos principais: (1) a realização dos questionários de qualidade de vida e (2) a colheita dos sinais vitais do doente.

Antes de realizar qualquer outro procedimento do estudo, são aplicados ao participante os questionários requeridos, que variam dependendo do protocolo. Estes questionários têm como principal intuito avaliar a capacidade dos doentes para o desempenho das suas atividades diárias.

De entre os questionários de vida mais usados pode destacar-se o EQ-5D e também o QL-30, aplicados amplamente em doentes de ensaio de várias patologias.

Seguidamente, o doente realiza a colheita dos sinais vitais iniciais, isto porque muitos ensaios exigem a colheita dos sinais vitais do doente em vários pontos da visita, durante a administração de tratamentos intravenosos, colheita esta realizada pela equipa de enfermagem do hospital de dia.

## **5.2. Central colheitas**

Após a realização do questionário, o doente desloca-se até à central de colheitas, uma vez que, na maioria das visitas de ensaio os doentes realizam colheitas para análises, que variam consoante a visita e o estudo.

Estas análises podem, posteriormente, ser enviadas para laboratórios centrais ou serem diretamente processadas no IPO, dependendo das exigências do promotor e dos recursos disponíveis no centro. As análises de bioquímica e hematologia são as mais comumente realizadas em todas as visitas de ensaio no centro.

## **5.3. Exames (se aplicável)**

São também comumente realizados em visitas de ensaio exames, que podem ser de diversos tipos e ter finalidades variadas.

Dos exames mais realizados pode destacar-se o eletrocardiograma, que permite avaliar a função cardíaca do participante e se existem oscilações da mesma durante o estudo.

Um outro exame crucial para os doentes de ensaio da área de oncologia são as TACs, estas permitem avaliar a resposta ao tratamento do doente, permitindo saber se o medicamento está a ter efeito na regressão da doença do doente, pela comparação das medidas das lesões em vários *timepoints* do ensaio. Muitas vezes este exame tem que ser realizado num local exterior ao IPO e antes da visita de ensaio no centro.

#### **5.4. Consulta com o Investigador**

Após todos estes procedimentos o participante terá a consulta com o seu médico assistente. Depois de avaliar a relevância clínica de todas as análises e exames realizadas pelo doente, bem como a relevância dos eventos adversos reportados pelo mesmo, o médico decide se é viável ou não administrar o tratamento. Sendo que na maioria dos protocolos há a possibilidade de o investigador optar por omitir/atrasar a toma da medicação do estudo na presente visita, ou ainda fazer uma redução da dose, sempre no sentido do maior benefício para o doente.

#### **5.5. Tratamento, quando reunidas as condições necessárias**

Se a decisão do médico for favorável à administração do tratamento ao doente, é feita a prescrição do tratamento pelo clínico e a atribuição de medicação pelo coordenador. Depois que esta informação chega à farmácia é iniciado o processo de preparação da medicação. Seguidamente, se o doente estiver sob terapêutica intravenosa segue para o hospital de dia, caso o tratamento seja oral, o doente recolhe a medicação para o período até à próxima visita na farmácia de ambulatório, como já explicado.

#### **5.6. Central de colheitas (se aplicável)**

Mediante as especificações de cada protocolo, após a perfusão do tratamento o doente poderá ter que se dirigir novamente à central de colheitas para realização de colheitas pós-dose.

## **6. Circuito de um doente que se encontra em *Follow-up***

Não obstante, quando o doente já terminou a sua participação no estudo e passa para a fase de *Follow-up* as visitas ao centro tornam-se mais simplificadas e espaçadas.

Normalmente, continuam a ser realizados os questionários de qualidade de vida ao doente, para se apurar sobre a sua qualidade de vida a longo prazo após o tratamento. Nas primeiras visitas de *Follow-up* dos doentes, também designadas de visitas de segurança, são também realizadas análises e exames complementares, como ecocardiogramas e eletrocardiogramas, por forma a avaliar os efeitos tardios eventualmente relacionados com o fármaco.

Quanto às avaliações imagiológicas, se o doente descontinua por outro motivo que não progressão de doença, usualmente por toxicidade, o calendário imagiológico é mantido com a mesma regularidade, até progressão. Caso o doente descontinue o tratamento devido a progressão de doença, verificada imagiologicamente, não são realizadas mais avaliações imagiológicas.

O doente em fase de *Follow-up* poderá passar também pela consulta de enfermagem, se assim requerido por protocolo. Após isto, o doente é visto pelo médico assistente que avalia a sua situação. Nas avaliações iniciais, são normalmente recolhidos novos AEs experienciados pelo doente, bem como novas medicações iniciadas. Por outro lado, as visitas de *Follow-up* a longo prazo têm especial enfoque na sobrevivência do doente e no início de novas linhas terapêuticas anti-neoplásicas.

Por vezes, as consultas de *Follow-up* são também realizadas através de contactos telefónicos, ficando esta possibilidade previamente contemplada no protocolo ou em acordos realizados entre o centro e o promotor. Neste tipo de visita, o médico avalia a situação atual do doente de forma remota e sem haver a necessidade de deslocação do doente ao centro, este tipo de procedimento é normalmente mais aplicado em doentes que se encontram em fase de *Follow-up* por um longo período de tempo.

## 7. Critérios para avaliação de Resposta de Tumores Sólidos

Previamente, já havia sido referida a necessidade de avaliação da evolução das lesões durante o ensaio para a tomada de decisão. Os critérios RECIST v1.1 permitem medir a redução tumoral e determinar a progressão da doença, de acordo com um método único. Os critérios RECIST têm como objetivo simplificar e harmonizar os critérios de avaliação da resposta tumoral à terapêutica. (45)

Primeiramente, no momento da *baseline*, os tumores/nódulos linfáticos são classificados como mensuráveis ou não mensuráveis. Para que os tumores sejam considerados mensuráveis tem que cumprir uma das três características: pelo menos 10 mm avaliados através de TAC ou Ressonância Magnética (MRI – Magnetic Resonance Imaging), ou 10 mm medidos através de exame clínico, ou 20 mm medidos através de raio-X.

Por outro lado, os nódulos linfáticos para serem considerados mensuráveis devem possuir um eixo curto maior ou igual a 15 mm, quando avaliados através da TAC. Existem ainda outras lesões que são consideradas lesões verdadeiramente não mensuráveis, de que são exemplo as ascites, efusão pericárdica ou pleural, massas abdominais entre outras.

Para fazer a comparação do diâmetro das lesões durante o estudo devem ser consideradas, no máximo, cinco lesões alvo, que devem ser eleitas segundo a facilidade de medição e de avaliação no decorrer do estudo. As lesões remanescentes devem ser consideradas como não alvo.

Para proceder à avaliação de resposta é avaliada a resposta das lesões alvo, a resposta das lesões não alvo e o aparecimento de novas lesões. Da conjugação de todas estas respostas obtém-se uma resposta global (*overall response*).

### **7.1. Resposta Lesões Alvo**

A resposta das lesões alvo pode ser classificada como: resposta completa, quando há uma redução completa de todas as lesões alvo, ou no caso de nódulos linfáticos quando ocorre a redução destes para uma medida inferior a 10 mm. Adicionalmente, constata-se resposta parcial quando há uma redução de pelo menos 30% na soma do diâmetro das lesões alvo, tomando como referência a soma de diâmetros da *baseline*.

Por outro lado, a progressão de doença ocorre há um aumento na soma do diâmetro das lesões alvo de pelo menos 20%, tomando como referência a menor soma no estudo (nadir), incluindo o somatório da *baseline*. Já a doença estável é assumida quando não existem critérios para classificação de resposta parcial mas também não há evidência para assumir progressão de doença, tomando como referência a *baseline*.

### **7.2. Resposta Lesões Não Alvo**

Não obstante, a avaliação de resposta das lesões não alvo pode classificar-se como: resposta completa, quando há o desaparecimento de todas as lesões não alvo, ou no caso de nódulos linfáticos terem o seu tamanho reduzido para menos de 10 mm.

A não progressão de doença/não resposta completa ocorre quando há a persistência de uma ou mais lesões não alvo e/ou manutenção dos níveis dos marcadores tumorais abaixo dos limites normais. Por último a progressão de doença é assumida quando há uma progressão inequívoca das lesões não alvo existentes.

### **7.3. Novas lesões**

A ocorrência de novas lesões malignas denota a progressão de doença. Para a classificação de uma lesão como maligna, são usados os critérios de classificação de lesões como mensuráveis ou não mensuráveis, já previamente relatados.

## 7.4. Resposta Global

A conjugação da resposta das lesões alvo com a resposta das lesões não alvo e ainda com a ocorrência de novas lesões permite calcular a resposta global. Como demonstrado na tabela 3, a conjugação de respostas das lesões alvo e não alvo permite a obtenção de diferentes respostas globais.

De salientar que qualquer aparecimento de novas lesões indica uma resposta global de progressão de doença e, por outro lado, para obtenção de uma resposta completa ao tratamento é necessário que as lesões alvo e não-alvo tenham resposta completa e que não haja o aparecimento de novas lesões.

**Tabela 3** – Critérios para obtenção da resposta global de um doente (adaptado de [45])

Lesões Alvo	Lesões Não Alvo	Novas Lesões	Resposta Global
RC	RC	Não	RC
RC	Não-RC/Não PD	Não	RP
RC	Não avaliado	Não	RP
RP	Não-PD ou Não avaliado	Não	RP
DE	Não-PD ou Não avaliado	Não	DE
Não todas avaliadas	Não PD	Não	Não avaliado
PD	Qualquer	Sim ou Não	PD
Qualquer	PD	Sim ou Não	PD
Qualquer	Qualquer	Sim	PD

RC= Resposta Completa; RP= Resposta Parcial; DE= Doença Estável; PD = Progressão de Doença;

Quando a avaliação global da resposta ao tratamento constata a progressão de doença, e em caso de não benefício terapêutico, o doente é descontinuado do ensaio. No caso de haver benefício terapêutico o doente poderá continuar no ensaio, se assim permitido por protocolo. Não obstante, quando o participante está alocado ao braço de controlo, aquando da progressão há ainda alguns protocolos que permitem o *cross over* do doente, para que este passe a ser tratado com o medicamento experimental.

## 8. Avaliação de resposta de Linfomas

Os Critérios de Lugano são os mais amplamente utilizados para avaliação de resposta tumoral em linfomas. Estas diretrizes foram desenvolvidas em 2014 e tinham como intuito refinar as diretrizes da *International Harmonization Project on Lymphoma* de 2007. Estas novas diretrizes foram elaboradas com o intuito de reduzir a ambiguidade e conseguir avaliações de resposta terapêutica mais consistentes no tratamento de linfomas. (46,47)

Deste modo, segundo os Critérios de Lugano a avaliação de resposta ao tratamento de linfomas é baseada quer na resposta imagiológica advinda de TAC, quer na resposta metabólica advinda da PET.

### 8.1. Avaliação da Resposta da Tomografia Computorizada por Emissão de Positrões

Os critérios de Lugano utilizam um sistema de avaliação de resposta em PET, baseado no Score de Deauville, que tem por base uma escala de cinco pontos de acordo com a intensidade de captação de Fluorodesoxiglucose (FDG), como evidenciado na tabela 4.

**Tabela 4** – Escala de Deauville para avaliação de resposta metabólica em PET-CT (adaptado de [47])

Pontuação	Descrição
1	Sem captação
2	Captação inferior à captação do mediastino
3	Captação superior à do mediastino mas inferior ou igual à do fígado
4	Captação moderadamente superior à do fígado em qualquer localização
5	Captação marcadamente superior à do fígado, em qualquer localização ou aparecimento de novas lesões.
NE	Não avaliado
X	As áreas de captação provavelmente não relacionadas com linfoma

Segundo a escala de Deauville, se todas as lesões previamente captantes de FDG apresentarem Score Deauville  $\leq 3$  atribui-se um critério de resposta metabólica completa.

Por outro lado, se houver alguma lesão inicial com um Score Deauville  $\geq 4$  atribui-se um critério de não resposta/persistência de doença.

Por fim, se o Score Deauville 5 for justificado pelo aparecimento de novas lesões, previamente não descritas em PET inicial, atribui-se um critério de progressão de doença.

## **8.2. Avaliação da resposta da Tomografia Computarizada**

A avaliação da resposta da TAC, tem por base a avaliação das lesões alvo e das lesões não alvo. Sendo que para lesões alvo são utilizadas as seis maiores lesões nodais, massas nodais ou outras lesões linfomatosas, passíveis de serem medidas em dois diâmetros. Estas lesões devem ser identificadas em diferentes partes do corpo, de forma a espelhar a carga de doença do participante. Aquando da baseline, para que sejam classificadas como lesões alvo, as lesões alvo nodais devem ter diâmetro longo superior a 1.5 cm, e as lesões extranodais devem ser maiores de 1.0 cm.

As restantes lesões do doente devem ser consideradas como lesões não alvo, podendo estas incluir também grupos de lesões. A conjugação da resposta das lesões alvo e das lesões não alvo, bem como a avaliação do aparecimento de novas lesões permite obter a resposta global ao tratamento.

Na avaliação por TAC, à semelhança do que acontece em tumores sólidos, os critérios de resposta podem dividir-se em: resposta completa, resposta parcial, não resposta/doença estável ou progressão de doença.

## 9. Escala de Performance

Em ensaios clínicos oncológicos, é importante avaliar a capacidade para a realização das atividades diárias dos doentes. Para tal, a escala mais amplamente utilizada é a Escala de Performance (ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*). Esta escala varia de 0 a 5, como descrito na tabela 5, em que o 5 corresponde à morte e, de forma oposta, o 0 traduz a capacidade total de realização das atividades diárias. É comum que um dos critérios para a entrada de um potencial participante num ensaio clínico seja um nível na escala de ECOG entre o 0-1. (48)

Aquando de cada visita do doente ao centro, cabe ao investigador fazer a avaliação da ECOG do doente, que é posteriormente transmitida ao promotor através do e-CRF.

Desta forma, esta escala permite avaliar o estado geral do participante, e a evolução do mesmo durante o decorrer do ensaio.

**Tabela 5** – Parâmetros da Escala de Performance ECOG (adaptado de [48])

ECOG	Descrição
0	Totalmente ativo, capaz de realizar sem restrição todas as atividades como previamente ao surgimento da doença
1	Restrição à atividade física extenuante, mas capaz de realizar trabalho de natureza leve ou sedentário, por exemplo, trabalho doméstico ligeiro, trabalho de escritório
2	Capacidade para realizar as suas atividades de vida diária, mas sem capacidade de realizar atividades relacionadas com o trabalho; levantado mais de 50% das horas de vigília
3	Capacidade limitada para realizar as suas atividades diárias; confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília
4	Completamente incapaz; incapacidade de realizar qualquer atividade de vida diária; totalmente confinado à cama ou cadeira
5	Morte

## 10. Critérios de Terminologia Comuns para Eventos

### Adversos

Os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) consistem num conjunto de critérios harmonizados, que têm por objetivo uniformizar o reporte de AEs. A escala de classificação (gravidade) é fornecida para cada evento adverso listado. (49)

Assim sendo, os AEs reportados pelo doente, ou observados pelo médico assistente, devem ser transcritos em documento fonte, pelo investigador, segundo a terminologia e graduação do CTCAE. A versão atualmente em vigor é a CTCAE 5.0, no então deve ter-se em atenção a versão que cada protocolo recomenda como orientação, visto que alguns protocolos ainda se baseiam em versões anteriores para o reporte de AEs durante o ensaio.

A transmissão destes AEs no e-CRF é crucial para o bom desempenho do centro, visto que este é um dado crucial para o promotor aferir sobre questões de segurança das moléculas em estudo. De notar que os SAEs devem ser reportados ao promotor, ou a outra entidade delegada por este, eletronicamente, em papel ou de ambas as formas, no prazo de 24 horas após o conhecimento e com o máximo de informação disponível.

**Tabela 6** – Descrição dos graus dos AEs (adaptado de [49])

ECOG	Descrição
1	Leve; assintomático ou com sintomas ligeiros; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; intervenção não indicada
2	Moderado; indicação de intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades instrumentais diárias adequadas à idade
3	Grave ou clinicamente significativo, mas sem risco de vida imediato; indicação de hospitalização ou prolongamento de hospitalização; incapacidade; limitação das atividades diárias de cuidado pessoal
4	Completamente incapaz; incapacidade de realizar qualquer atividade de vida diária; totalmente confinado à cama ou cadeira
5	Morte relacionada com AE

## 11. Sistema de Estadiamento TNM para tumores sólidos

O sistema TNM é utilizado no estadiamento da doença usando 3 critérios: o tamanho do tumor primário (T), o envolvimento dos gânglios linfáticos próximos do local primário (N) e a presença ou não de metástases em locais distantes do primário (M). (50,51)

Como evidenciado na tabela 7, a cada um destes parâmetros é atribuída uma classificação, sendo que a junção das três classificações T, M e N permite aferir sobre o estadiamento do tumor. Este sistema é usado a nível global para estadiamento tumoral.

**Tabela 7** – Classificação segundo o Tamanho, Nódulos linfáticos e Metástases (adaptado de [50])

Classificação	Descrição
<b>TX</b>	Não é possível avaliar
<b>T0</b>	Não há evidência de tumor
<b>Tis</b>	Tumor localizado
<b>T1, T2, T3 e T4</b>	Escala do tumor (quanto maior o número, maior o tamanho)
<b>Nx</b>	Não é possível avaliar os gânglios linfáticos
<b>N0</b>	Ausência de metástases nos gânglios linfáticos
<b>N1, N2, N3 e N4</b>	Escala de comprometimento dos gânglios linfáticos (quanto maior o número, maior o tamanho)
<b>MX</b>	Não é possível avaliar a presença de metástases
<b>M0</b>	Ausência de metástases
<b>M1</b>	Presença de metástases

## **12. Estadiamento de Linfomas**

O estadiamento de Linfomas é mais complexo do que o utilizado para tumores sólidos. Um dos sistemas de classificação amplamente usado é o sistema de estadiamento de Lugano. Este sistema é um refinamento da Escala de Ann Arbor que consiste na caracterização da distribuição das adenopatias através de 4 estádios (52).

Segundo esta escala, o estágio I indica envolvimento de um único local extranodal e, no caso de envolvimento extranodal contíguo limitado, recai no estágio II. Considera-se como estágio IV quando há envolvimento de locais extranodais não contíguos.

Não obstante, os estádios do linfoma não Hodgkin também podem ser classificados por A, indicando ausência, ou B, indicando presença de sintomas sistêmicos (perda ponderal, febre ou sudorese noturna). A tabela 8 esquematiza este sistema de estadiamento.

**Tabela 8** – Estadiamento de Lugano dos linfomas de Hodgkin e não Hodgkin (adaptado de [52])

<b>Estadio</b>		
<b>Estadio Limitado</b>		
<b>Estadio</b>	<b>Envolvimento</b>	<b>Status Extranodal (E)</b>
<b>I</b>	Adenopatia única ou grupo de adenopatias na mesma localização (Estadio I)	Lesão extranodal única, sem envolvimento de outras lesões adenopáticas. (Estadio I-E)
<b>II</b>	Adenopatias em duas ou mais regiões nodais no mesmo lado do diafragma (Estadio II)	Estadio I e II com lesão extranodal única contígua A região nodal envolvida. (Estadio II-E)
<b>II Bulky</b>	Estadio I ou II associado a lesão bulky	Não aplicável
<b>Estágio avançado</b>		
<b>III</b>	Adenopatias acima e abaixo do diafragma OU adenopatias acima do diafragma e envolvimento do baço. (Estadio III)	
<b>IV</b>	Envolvimento extranodal não contíguo a regiões nodais envolvidas (p.ex., medula óssea, pulmões, fígado) (Estadio IV)	

NOTA: doença Bulky – lesão de 10cm de diâmetro ou com diâmetro  $\geq$  a 1/3 do diâmetro torácico em qualquer nível vertebral.

### 13. Electronic Case Report Forms

Uma das atividades fulcrais e diárias de um coordenador de estudos é proceder ao preenchimento dos dados de cada doente em ensaio e-CRF (53)

Existem vários tipos de e-CRFs, cada um deles direcionado para as exigências do ensaio para o qual foi concebido. Assim sendo, a cada visita do participante ao centro, devem ser transcritos os dados requeridos pelo protocolo para cada doente em estudo. É essencial conhecer as *guidelines* de preenchimento de cada e-CRF, de modo a que o preenchimento seja realizado da forma expectada pelo promotor.

A inserção de dados no e-CRF deve também cumprir as métricas previamente acordadas entre o promotor e o centro, que podem ser distintas para cada ensaio. Sendo que é essencial para o promotor que os dados sejam inseridos no e-CRF no tempo expectado, para que a equipa tenha acesso, em tempo útil, à informação clínica dos doentes em ensaio.

## 14. Sistemas de resposta interativa

Os Sistemas Interativos de Resposta da Web (IWRS – *Interactive Web Response System*) e os Sistemas Interativos de Resposta de Voz (IVRS – *Interactive Voice Response System Interactive Web Response System*), são as duas tecnologias que se enquadram no termo genérico Tecnologia de Resposta Interativa (IRT). (54)

O IVRS foi a primeira tecnologia de resposta interativa a ser desenvolvida, tendo permitido que as equipas de ensaio dos centros pudessem inserir informações dos participantes remotamente. Por outro lado, o IWRS é uma tecnologia mais moderna e funciona de forma muito similar ao IVRS, no entanto, com esta ferramenta é possível fazer a gestão dos participantes através de um computador ao invés de um telemóvel, como acontecia anteriormente.

Este tipo de tecnologia, pode ter várias empregabilidades no âmbito dos ensaios clínicos de entre as quais se pode destacar:

- Gestão de participantes (visita de *screening*, randomização, entre outras)
- Gestão da medicação do estudo (permitindo controlar o stock de medicamentos e também a atribuição de medicação ao paciente)
- Acesso a documentação e relatórios (permite ter acesso a relatórios automatizados do sistema)
- Integração com outros sistemas (permite integrar várias plataformas onde são inseridas informações do ensaio, sendo possível fazer o cruzamento de informação de fontes distintas)

Embora a tecnologia possa parecer simples, é uma peça crítica de todos os ensaios clínicos. Ao procurar um novo sistema, é importante encontrar um que tenha a funcionalidade necessária para economizar tempo, manter seus dados organizados e economizar nos custos de fornecimento de medicamentos.

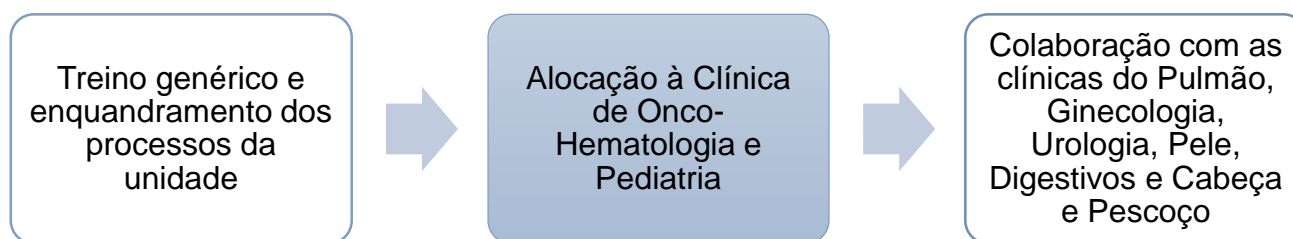
## **15. Descrição do estágio na Unidade de Investigação Clínica do IPO Porto**

Após contextualização da unidade acolhedora, nesta secção serão descritas as atividades realizadas na mesma unidade, durante o período de estágio, compreendido entre setembro de 2021 e janeiro de 2022.

### **15.1. Objetivos do estágio**

- Desenvolver competências e experiência na de coordenação de estudos clínicos;
- Contactar com a realidade da coordenação de estudos clínicos da área da oncologia, bem como compreender as especificidades da coordenação nesta área;
- Aplicar de forma prática os conceitos teóricos adquiridos durante a frequência do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica;
- Perceber a dinâmica do centro de investigação ao qual fui alocada (IPO Porto), bem como a dinâmica dos processos adotados na unidade;
- Compreender como analisar protocolos de investigação clínica;
- Adquirir autonomia para exercer funções de coordenação de estudos clínicos com autonomia;
- Entender as etapas principais do processos e preparação de uma auditoria;
- Integrar e compreender todas as fases da coordenação de estudos clínicos na área da oncologia, nomeadamente as vigentes no IPO Porto;
- Aprofundar competências interpessoais de trabalho em equipa e entreajuda, como base para um bom desempenho profissional na área de coordenação de estudos clínicos;
- Contribuir para a evolução da investigação clínica na UIC do IPO Porto;
- Ampliar a rede de contactos profissionais e promover a troca de experiências.

## 15.2. Atividades Realizadas



**Figura 5** – Descrição das atividades de estágio

De forma resumida, o estágio em relato consistiu num treino inicial, em que foram abordados os aspetos cruciais dos processos adotados na UIC, como também o enquadramento desta dentro do IPO Porto.

Neste treino inicial, foram abordados os processos fulcrais do dia-a-dia de um coordenador da UIC, podendo dentro destes destacar-se:

1. A atribuição de medicação, após a consulta do doente com o investigador;
2. A preparação de guiões de consulta, para orientação do investigador sobre o que é expectável em cada vinda do doente ao centro;
3. A colocação da informação de visita no CRF;
4. A preparação de visitas de monitorização no centro;
5. O processo atualização do estado do doente no ensaio, nas plataformas interativas, já previamente referidas
6. A preparação de SIVs e COVs;
7. O reporte de Eventos Adversos Sérios (SAEs – *Serious Adverse Events*)

Após o treino genérico nos vários processos anteriormente enunciados, ocorreu a alocação à Clínica de onco-hematologia e pediatria, onde houve o primeiro contacto com os protocolos desta clínica. Após um treino breve em cada protocolo, dado pela coordenadora destas clínicas, começaram a ser desenvolvidas tarefas diárias de coordenação.

Posteriormente, em dezembro ocorreu uma nova alocação às clínicas do pulmão, urologia e ginecologia. Ocorrendo novamente o treino nos protocolos destas clínicas, passando a contactar-se mais com tumores sólidos. Ainda neste mesmo mês, foi iniciado também o contacto com as clínicas de cabeça e pescoço, digestivos e pele. Tendo o restantes estágio sido desenvolvido nas últimas seis clínicas referidas.

### 15.3. Descrição e quantificação das atividades realizadas

Como evidenciado na tabela 9, durante o estágio realizado na UIC do IPO Porto contactou-se com 38 ensaios, sendo mais adiante detalhadas as atividades realizadas em cada um deles.

Adicionalmente, a clínica de hematologia foi a clínica com maior número de ensaios com contacto, um total de 10. Seguidamente, contactou-se também com um grande número de ensaios da área de cancro do pulmão e tumores digestivos, patologias cada vez mais prevalentes e sobre as quais há a necessidade de se obter tratamentos alternativos, como melhores benefícios clínicos para os doentes.

**Tabela 9** – Quantificação dos ensaios com contacto durante o estágio por clínica

Clínica	Número de ensaios
Primário desconhecido	1
Pele	3
Cabeça e Pescoço	4
Digestivos	5
Ginecologia	2
Hematologia	10
Mama	2
Pulmão	6
Urologia	4
Pediatria	2
<b>Total de ensaios</b>	<b>38</b>

Não obstante, a maioria dos ensaios contactados são ensaios de fase III, também chamada de fase de avaliação de eficácia e segurança, como evidenciado na tabela 10. Uma vez que, como já referido, dentro da UIC do IPO Porto existe uma subunidade mais voltada para ensaios clínicos de fase precoce.

Na tabela 10, é ainda possível constatar as elevadas taxas de recrutamento do IPO Porto. Sendo na grande generalidade dos ensaios, os objetivos de recrutamento acordados com os promotores transgredidos durante o período de recrutamento. Este facto é de especial relevância uma vez que, cada vez mais, é assumida como uma das medidas para a sustentabilidade do SNS a aposta na investigação clínica e, por consequência, no aumento do número de doentes em ensaios clínicos.

**Tabela 10** – Descrição dos ensaios com colaboração durante o estágio

<b>Clínica</b>	<b>Ensaio</b>	<b>Objetivo de recrutamento</b>	<b>Número de doentes recrutados</b>	<b>Tipo de ensaio</b>	<b>Fase</b>
<b>Cabeça e Pescoço</b>	2020-000743-31	11	11	Ensaio Clínico	III
<b>Cabeça e Pescoço</b>	2019-004770-25	3	6	Ensaio Clínico	III
<b>Cabeça e Pescoço</b>	2020-000377-25	4	6	Ensaio Clínico	III
<b>Cabeça e Pescoço</b>	2017-003302-40	5	8	Ensaio Clínico	III
<b>Digestivo</b>	2020-004559-34	4	0	Ensaio Clínico	III
<b>Digestivo</b>	2020-001178-31	4	1	Ensaio Clínico	III
<b>Digestivo</b>	2019-002345-37	8	1	Ensaio Clínico	III
<b>Digestivo</b>	2018-000519-26	6	5	Ensaio Clínico	III
<b>Digestivo</b>	2019-002006-51	7	1	Ensaio Clínico	III
<b>Ginecologia</b>	2019-004682-40	6	3	Ensaio Clínico	III
<b>Ginecologia</b>	2019-003509-80	3	0	Ensaio Clínico	III
<b>Hematologia</b>	2014-004689-11	2	11	Ensaio Clínico	II/III
<b>Hematologia</b>	2008-008202-52	3	6	Ensaio Clínico	III
<b>Hematologia</b>	2016-003202-14	3	2	Ensaio Clínico	III
<b>Hematologia</b>	2020-002464-31	2	2	Ensaio Clínico	Ib/II
<b>Hematologia</b>	2014-002476-92	3	0	Ensaio Clínico	III

<b>Hematologia</b>	2017-001418-27	1	2	Ensaio Clínico	III
<b>Hematologia</b>	2019-00413-36	2	0	Ensaio Clínico	III
<b>Hematologia</b>	2012-004225-24	3	3	Ensaio Clínico	III
<b>Hematologia</b>	2020-004287-26	3	1	Ensaio Clínico	III
<b>Hematologia</b>	2017-003190-34	2	1	Ensaio Clínico	III
<b>Mama</b>	2020-000119-66	3	9	Ensaio Clínico	III
<b>Mama</b>	2018-004234-15	2	9	Ensaio Clínico	II
<b>Pediatria</b>	2018-002697-45	2	1	Ensaio Clínico	II
<b>Pediatria</b>	2014-001633-84	2	1	Ensaio Clínico	Ib/II
<b>Pele</b>	2020-000917-34	2	3	Ensaio Clínico	III
<b>Pele</b>	2018-001423-40	4	11	Ensaio Clínico	III
<b>Pele</b>	2016-002482-54	5	3	Ensaio Clínico	III
<b>Primário Desconhecido</b>	2017-003040-20	12	5	Ensaio Clínico	II
<b>Pulmão</b>	D133FR00150	15	12	Corte Transversal	
<b>Pulmão</b>	2019-002884-90	30	6	Iniciativa do investigador	Ib/II
<b>Pulmão</b>	2020-000743-31	2	6	Ensaio Clínico	III
<b>Pulmão</b>	2019-002463-10	2	3	Ensaio Clínico	III
<b>Pulmão</b>	2020-000100-11	3	2	Ensaio Clínico	III
<b>Pulmão</b>	2019-004773-29	6	0	Ensaio Clínico	III
<b>Urologia</b>	2018-001967-22	4	19	Ensaio Clínico	III
<b>Urologia</b>	2017-003295-31	2	3	Ensaio Clínico	III
<b>Urologia</b>	2020-000348-77	3	1	Ensaio Clínico	III
<b>Urologia</b>	2020-002964-29	3	3	Ensaio Clínico	III

Segue-se a descrição das atividades específicas realizadas em cada ensaio, começando por falar dos tipos de visitas de monitorização acompanhadas. Como já anteriormente referido, existem três tipos principais de visitas de monitorização no centro: a SIV, aquando da abertura do ensaio, as visitas de seguimento, para analisar o estado do ensaio e dos doentes incluídos e a COV, que ocorre aquando do fecho do ensaio no centro.

Como relatado na tabela 10, as visitas de seguimento do estado do ensaio foram as mais acompanhadas, visto que a maioria dos ensaios se encontravam em fase de recrutamento aquando do período de estágio. Foram ainda acompanhadas algumas visitas de início durante o período de estágio, tendo-se percebido que é de especial importância acompanhar o ensaio desde esta fase inicial, de forma a se ter ideia de algumas especificações do protocolo e possíveis dificuldades de recrutamento, que são abordadas e debatidas aquando da SIV.

Por último, durante o período de estágio houve também a possibilidade de acompanhar uma visita de COV, que permitiu perceber a importância desta visita de fim, para que a documentação do ensaio esteja toda devidamente assinada e arquivada, de modo a que o ensaio seja encerrado em conformidade com o expectável.

**Tabela 11** – Descrição de visitas de monitorização acompanhadas

Ensaio	SIV	Visitas De Monitorização Periódicas	COV
2020-000743-31		X	
2019-004770-25		X	
2020-000377-25		X	
2020-004559-34		X	
2017-003302-40		X	
2020-004559-34	X		
2020-001178-31		X	
2019-002345-37		X	
2018-000519-26		X	
2019-002006-51		X	
2019-004682-40		X	
2019-003509-80	X		
2014-004689-11		X	
2008-008202-52		X	X
2016-003202-14		X	

<b>2020-002464-31</b>		X	
<b>2014-002476-92</b>		X	
<b>2017-001418-27</b>		X	
<b>2019-00413-36</b>		X	
<b>2012-004225-24</b>		X	
<b>2020-004287-26</b>	X		
<b>2017-003190-34</b>		X	
<b>2020-000119-66</b>		X	
<b>2018-004234-15</b>		X	
<b>2018-002697-45</b>		X	
<b>2014-001633-84</b>			
<b>2020-000917-34</b>		X	
<b>2018-001423-40</b>		X	
<b>2016-002482-54</b>		X	
<b>2017-003040-20</b>		X	
<b>D133FR00150</b>		X	
<b>2019-002884-90</b>		X	
<b>2020-000743-31</b>		X	
<b>2019-002463-10</b>	X	X	
<b>2020-000100-11</b>		X	
<b>2019-004773-29</b>		X	
<b>2018-001967-22</b>		X	
<b>2017-003295-31</b>		X	
<b>2020-000348-77</b>		X	
<b>2020-002964-29</b>		X	

Na tabela 12 encontram-se descritas as atividades realizadas, em cada ensaio. Como já anteriormente mencionado, a cada vinda do doente ao centro existe um circuito que deve ser seguido. Primeiramente, é preparado um guião de consulta que auxilia o investigador sobre informações importantes a recolher durante a consulta. De seguida, se o paciente reunir as condições necessárias é atribuído o seu tratamento e, após a visita, os dados necessários devem ser inseridos no e-CRF.

Como já anteriormente referido, o estágio em relato foi iniciado nas clínicas de onco-hematologia e pediatria e, por isso, nos ensaios destas clínicas as funções desempenhadas foram menores, consistindo essencialmente: na inserção de dados, reporte de AEs e SAEs e também no envio de amostras, muitas vezes necessário para atestar a elegibilidade do doente no período de *Pré-Screening/Screening*.

Após a alocação as clínicas do pulmão, ginecologia e urologia, foram desempenhadas funções mais diretamente relacionadas com a coordenação do ensaio: como a preparação de guiões de consulta e gestão da vinda do doente ao centro. Nestes ensaios, foi já possível acompanhar atividades de coordenação de todas as etapas do circuito do doente no centro.

Foi possível também acompanhar os processos de *Screening*, Randomização e descontinuação de pacientes de vários protocolos, sendo este acompanhamento crucial para se perceber que, apesar de serem processos comuns, têm especificações diferentes em cada ensaio, mostrando a importância do conhecimento das exigências de cada protocolo.

Durante todo o período de estágio, houve também contacto com ensaios de outras clínicas. Uma vez que, devido à grande afluência de trabalho da unidade por vezes houve necessidade de dar auxílio noutras clínicas, o que se mostrou de extrema importância para contacto de protocolos de todas clínicas. Percecionando-se que cada protocolo e e-CRF, por consequência, têm exigências específicas, que devem ser detalhadamente analisadas antes de cada procedimento do doente.

**Tabela 12 – Descrição das atividades realizadas por ensaio**

Ensaio	Screening	Randomização	Preparação de guiões	Descontinuação	Preenchimento de CRFs	Notificação de SAEs	Envio de amostras	Atribuição de medicação	Aplicação de Questionários
2020-000743-31					X	X			
2019-004770-25					X	X			
2020-000377-25					X	X			
2017-003302-40					X	X			
2020-004559-34									
2020-001178-31					X	X			
2019-002345-37					X	X			
2018-000519-26					X	X			
2019-002006-51					X	X			
2019-004682-40	X	X	X		X	X		X	
2019-003509-80									
2014-004689-11					X	X	X	X	
2008-008202-52									
2016-003202-14					X	X	X		
2020-002464-31	X				X	X	X		X
2014-002476-92					X	X	X		
2017-001418-27					X	X	X		X
2019-00413-36					X	X	X		
2012-004225-24					X	X	X		

<b>2020-004287-26</b>									
<b>2017-003190-34</b>					X	X	X		X
<b>2020-000119-66</b>					X	X	X		
<b>2018-004234-15</b>					X	X	X		
<b>2018-002697-45</b>							X		
<b>AMGEN</b>							X		
<b>2020-000917-34</b>	X	X			X	X	X		
<b>2018-001423-40</b>	X	X		X	X	X			
<b>2016-002482-54</b>					X	X			
<b>2017-003040-20</b>	X	X	X	X	X	X		X	
<b>D133FR00150</b>					X				
<b>2019-002884-90</b>	X	X	X		X	X			
<b>2020-000743-31</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	
<b>2019-002463-10</b>	X	X	X	X	X	X		X	
<b>2020-000100-11</b>	X	X	X	X	X	X		X	
<b>2019-004773-29</b>									
<b>2018-001967-22</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	
<b>2017-003295-31</b>	X	X	X	X	X	X			
<b>2020-000348-77</b>	X	X	X	X	X	X			
<b>2020-002964-29</b>	X	X	X	X	X	X		X	

Após a descrição e quantificação de todas as atividades realizadas durante o estágio, considerou-se relevante dar enfoque a dois ensaios, que foram especialmente importantes para o crescimento profissional durante este período de tempo.

Por um lado, há a destacar um ensaio da iniciativa do investigador da área do pulmão, promovido por um investigador do IPO Porto. O contacto com este ensaio foi a inspiração para o tema da revisão bibliográfica anteriormente apresentada no presente relatório. A coordenação deste ensaio, permitiu perceber muitos dos problemas que os investigadores enfrentam aquando da implementação, pela primeira vez, de um ensaio no centro, podendo-se destacar: erros na recolha de dados do e-CRF, procedimentos específicos que não podem ser realizados no centro como planeado por protocolo, janelas de protocolo que por lapso não foram definidas, entre outros. Neste contacto, percebeu-se também a importância de cadeiras lecionadas no mestrado de Gestão da Investigação Clínica, que auxiliam no processo de resolução destes problemas. Por exemplo, devido a conteúdos abordados na cadeira de Gestão de Dados, foi possível apresentar soluções de como redesenhar o e-CRF, de forma a que se tornasse mais *user friendly* e alinhado com as informações que se pretendia recolher.

Por outro lado, há a frizar também o contacto com um ensaio da clínica de urologia, de fase III e destinado a doentes com cancro da bexiga não musculoinvasivo. Neste ensaio o IPO Porto é um dos centros com maiores taxas de recrutamento a nível mundial. O elevado número de doentes recrutados, bem como a complexidade de todos os procedimentos exigidos pelo ensaio, foi um desafio constante durante todo o período de estágio, para que todas as métricas acordadas fossem cumpridas. O contacto próximo com este ensaio permitiu constatar a necessidade de entreaajuda entre toda a equipa do ensaio e investigadores, de modo a que todos os potenciais doentes sejam devidamente identificados e acompanhados em conformidade com as exigências do protocolo, por forma a evitar desvios e cumprir métricas.

## 16. Análise SWOT do estágio

A SWOT foi criada por Kenneth Andrews e Roland Cristensen, professores na Harvard Business School, esta análise estuda a competitividade de uma organização tendo em consideração quatro variáveis: Forças (*Strengths*), Fraquezas (*Weaknesses*), Oportunidades (*Oportunities*) e Ameaças (*Threats*). O objetivo do emprego desta análise consiste em relacionar as oportunidades e ameaças, presentes no ambiente externo, com as forças e fraquezas, percebidas num dado ambiente interno. A tabela 13 emprega a análise SWOT para avaliação da experiência do estágio em descrição. (55)

Começando pela análise interna, as principais forças identificadas consistem na alocação a várias clínicas dentro da unidade, para realização de tarefas distintas, o que permitiu contactar com ensaios de vários tipos de patologias oncológicas. Adicionalmente, o contacto com as metodologias de trabalho utilizadas por cada coordenador, permitiu perceber quais as mais eficazes e rentáveis. O estágio num centro com altas taxas de recrutamento permitiu o acompanhamento de vários processos de forma sistemática: consultas de screening, randomização de participantes, descontinuação de participantes, acompanhamento de SIVs, entre outros, o que se revelou crucial para o aumento da experiência na área. Este acompanhamento de várias SIVs permitiu ainda o contacto com o ensaio desde a sua abertura no centro podendo-se acompanhar e auxiliar todo o processo de recrutamento, possibilitando ainda o acompanhamento dos participantes desde a sua inclusão no estudo.

Frisando agora as fraquezas identificadas, pode salientar-se que não ocorreu uma grande consolidação nos protocolos da clínica de onco-hematologia, uma vez que ocorreu a alocação a outras clínicas. Por outro lado, visto a dimensão da unidade e a organização, já mencionada, não houve muito contacto com a fase de *Star-up* dos ensaios clínicos, havendo, desta forma certas tarefas do trabalho diário de um coordenador que não foram rotineiramente realizadas. Por este mesmo motivo de organização, houve ainda outras tarefas, fora da área de *Star-up*, que em centros de menor dimensão estão alocadas ao coordenador e que na UIC já não são realizadas pelos mesmos,

podendo-se realçar: aplicação de questionários aos participantes, o envio de amostras, entre outras. No entanto, numa fase inicial do estágio houve permissão para se poder contactar com estas tarefas.

Seguidamente, foi realizada uma análise externa, realçando as oportunidades e ameaças advindas deste estágio no enquadramento do mundo do trabalho e perspetivas futuras.

Quanto às oportunidades, pode destacar-se que o presente estágio foi realizado numa das unidades de maior prestígio a nível Nacional e Europeu, o que se prevê que seja de extrema relevância a nível de oportunidades futuras. Este facto, permitiu também o contacto com uma unidade com processos altamente agilizados e organizados e, por consequência, muito eficazes permitindo a criação de hábitos e formas de trabalho produtivos. Futuramente, a a experiência adquirida durante este período permitirá ainda a extrapolação de ideias para novos desafios profissionais. Consequentemente, o grande volume de trabalho da unidade ajuda também ao desenvolvimento de uma das características mais basilares da área de coordenação de ensaios clínicos, a organização e priorização do trabalho. Por último, a compreensão prática dos processos abordados teoricamente permitiu o aumento e consolidação da experiência na área.

No que toca às possíveis ameaças, o facto de esta ser uma unidade voltada exclusivamente para ensaios do âmbito oncológico, não possibilitou o contacto com ensaios fora deste âmbito, o que poderá ser um fator limitador a nível curricular. Adicionalmente, o contacto reduzido com a fase de *Star-up* dos ensaios clínicos e a não realização de outras tarefas, já mencionadas, que fazem parte das tarefas diárias de um coordenador em centros de menores dimensões, poderá consistir numa limitação a nível curricular e de experiência laboral.

**Tabela 13 – Análise SWOT da experiência de estágio**

S FORÇAS	W FRAQUEZAS	O OPORTUNIDADES	T AMEAÇAS
<p>1. Contacto com ensaios clínicos de vários tipos de patologias oncológicas;</p> <p>2. Contacto com vários coordenadores com processos de trabalho distintos;</p> <p>3. Experiência de estágio num centro com altas taxas de recrutamento;</p> <p>4. Participação em várias SIVs, acompanhando os ensaios desde a sua fase inicial.</p>	<p>1. Experiência em protocolos de Onco-hematologia não muito consolidada;</p> <p>2. Pouca experiência na fase de Star-up de ensaios clínicos;</p> <p>3. Não houve contacto com algumas funções de coordenação, devido à organização da unidade.</p>	<p>1. Estágio num centro de referência na área de oncologia;</p> <p>2. Experiência uma unidade com processos altamente agilizados e organizados;</p> <p>3. Grande volume de trabalho: gestão de prioridades, recursos, entre outros</p> <p>4. Aumento da compreensão prática dos processos abordados teoricamente.</p>	<p>1. Experiência de coordenação apenas de ensaios clínicos oncológicos;</p> <p>2. Pouca experiência na fase de Star-up de ensaios clínicos;</p> <p>3. Pouco contacto com tarefas de coordenação que já não são realizadas por coordenadores na UIC.</p>

## 17. Conclusões

A realização do estágio em relato foi de extrema produtividade para o desenvolvimento de competências basilares a nível profissional e também pessoal. Durante o decorrer do mesmo, foi possível contactar na prática, e compreender mais profundamente, processos que foram abordados teoricamente durante o Mestrado em Gestão da Investigação Clínica.

O contacto contínuo com as atividades diárias de um coordenador de ensaios clínicos, foi de extrema relevância para se perceber o papel crucial do coordenador no desenvolvimento de investigação clínica de qualidade. Adicionalmente, a possibilidade de colaboração com uma unidade com uma taxa de recrutamento tão elevada como a UIC do IPO Porto, e com processos tão agilizados, foi também muito vantajosa no balanço final do estágio.

Adicionalmente, o contacto com protocolos de ensaios clínicos de várias patologias da área oncológica, pelo seu grau de complexidade e especificidades, permitiu que a experiência de estágio se tornasse ainda mais desafiante e enriquecedora.

A par disto, foi também perceptível a importância e necessidade de realização de ensaios da iniciativa do investigador nos centros. Uma vez que, estes tentam responder a questões que não são o foco da pesquisa da indústria por norma, mas que são de extrema relevância para a prestação dos melhores cuidados de saúde aos doentes.

Foi ainda possível concluir que ainda existem muitos entraves à realização de ensaios da iniciativa do investigador a nível global, que devem ser contornados de modo a que este tipo de investigação clínica não se torne cada vez mais escassa. Em Portugal, constatou-se a mesma tendência, assistindo-se a um decréscimo do nível de ensaios da iniciativa do investigador a nível nacional, sendo também de extrema importância que sejam criadas medidas a nível nacional de apoio a este tipo de investigação.

Em suma, todos os objetivos que foram *à priori* estipulados foram atingidos durante o período de estágio, sendo o balanço final do estágio extremamente positivo.



## 18. Referências

1. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Medica*. 2014;24(2):199–210.
2. Vale M do C. ESTUDOS OBSERVACIONAIS [Internet]. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57508/Estudos+Observacionais/fa30f2e7-3686-4588-aeb7-83423a908d53>
3. Boccia S, Rothman KJ, Panic N, Flacco ME, Rosso A, Pastorino R, et al. Registration practices for observational studies on ClinicalTrials.gov indicated low adherence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;70:176–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.09.009>
4. INFARMED IP. Ensaios clínicos [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>
5. Freedman B. *Equipoise and the Ethics of Clinical Research*. 2010;
6. Benzel E. *Clinical Equipoise*. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc; 2021;153:xiii. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.07.008>
7. Assembleia R da. Lei da investigação clínica Lei n . ° 21 / 2014 - Diário da República n . ° 75 / 2014 , Série I de 2014-04-16. 2021;1–25.
8. Donnan GA, Davis SM, Kaste M. Recommendations for the relationship between sponsors and investigators in the design and conduct of clinical stroke trials. *Stroke*. 2003;34(4):1041–5.
9. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: A narrative review. *Postgrad Med*. 2011;123(5):194–204.
10. Roche. Fases dos ensaios clínicos [Internet]. Available from: <https://www.corporate.roche.pt/pt/artigos-roche/inovacao-e-desenvolvimento/ensaios-clinicos/ensaios-clinicos-para-profissionais-de-saude/fases-dos-ensaios-clinicos.html>
11. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase i cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):708–20.
12. Yan F, Thall PF, Lu KH, Gilbert MR, Yuan Y. Phase I-II clinical trial design: A state-of-the-art paradigm for dose finding. *Ann Oncol*. 2018;29(3):694–9.
13. Buyse M. Phase III design: Principles. *Chinese Clin Oncol*. 2016;5(1):1–13.
14. Zhang X, Zhang Y, Ye X, Guo X, Zhang T, He J. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: A status report from the ClinicalTrials.gov registry. *BMJ Open*. 2016;6(11):1–9.

15. Apifarma. Número de ensaios clínicos realizados diminui em 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.apifarma.pt/media/noticias/numero-de-ensaios-clinicos-realizados-diminui-em-2021/>
16. Pang T, Terry RF, The PLoS Medicine Editors. Who/PLoS Collection “No Health Without Research”: A Call for Papers. *PLoS Med.* 2011;8(1):1–3.
17. Correction Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu AM, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet.* 2014;383(9912):156–65.
18. ClinicalTrials.gov. Trends, Charts, and Maps [Internet]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>
19. Atal I, Trinquart L, Porcher R, Ravaud P. Differential globalization of industry- and non-industry-sponsored clinical trials. *PLoS One.* 2015;10(12):1–17.
20. INFARMED IP. Indicadores 1T 2022 (PT) [Internet]. 2022. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%252Fasset\\_publisher%252Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=https%253A%252F%252Fwww.infarmed.pt%252Fweb%252Finfarmed%252Fentidades%253Fp\\_auth%253](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%252Fasset_publisher%252Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%253A%252F%252Fwww.infarmed.pt%252Fweb%252Finfarmed%252Fentidades%253Fp_auth%253)
21. Branco E. Ensaios clínicos: a nova realidade pós-pandemia [Internet]. 2022. Available from: <https://www.dn.pt/opiniao/ensaios-clinicos-a-nova-realidade-pos-pandemia-14825234.html>
22. Carvalho M, Cunha De Eça R, Gomes I, Gonçalves M, Lopes A, Lopes D, et al. Clinical trials in Portugal: How can we improve? *Acta Med Port.* 2021;34(2):80–3.
23. Portugal Clinical Trials. Portugal Clinical Trials: Advancing Healthier Together [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://www.portugalclinicaltrials.com/pt>
24. AICIB. Portugal atinge recorde de pedidos de ensaios clínicos para novos medicamentos! [Internet]. 2021. Available from: <https://aicib.pt/2021/05/10/portugal-atinge-recorde-de-pedidos-de-ensaios-clinicos-para-novos-medicamentos/>
25. Andrade MP, Matias D, Batuca J, Gouveia N, Mota-filipe H, Monteiro EC, et al. Autoria Portuguesa dos Ensaios Clínicos Publicados : Diferenças entre Ensaios Clínicos Iniciados pela Indústria e por Investigadores Portuguese Authorship in Published Clinical Trials : Differences in Industry and Investigator Initiated Trials. 2021;733–40.
26. Bergmann L, Berns B, Dagleish AG, von Euler M, Hecht TT, Lappin GL, et al. Investigator-initiated trials of targeted oncology agents: Why independent research is at risk? *Ann Oncol.* 2010;21(8):1573–8.
27. Nury E, Bischoff K, Wollmann K, Nitschke K, Lohner S, Schumacher M, et al. Impact of

- investigator initiated trials and industry sponsored trials on medical practice (IMPACT): Rationale and study design. *BMC Med Res Methodol. BMC Medical Research Methodology*; 2020;20(1):1–15.
28. Blümle A, Wollmann K, Bischoff K, Kapp P, Lohner S, Nury E, et al. Investigator initiated trials versus industry sponsored trials - translation of randomized controlled trials into clinical practice (IMPACT). *BMC Med Res Methodol. BMC Medical Research Methodology*; 2021;21(1):1–20.
  29. Figer B, Sapra K, Gogtay N, Thatte U. A comparative study to evaluate quality of data documentation between investigator-initiated and pharmaceutical industry-sponsored studies. *Perspect Clin Res.* 2020;11(1):13–7.
  30. Madeira C, Santos F, Kubiak C, Demotes J, Monteiro EC. Transparency and accuracy in funding investigator-initiated clinical trials: A systematic search in clinical trials databases. *BMJ Open.* 2019;9(5):1–8.
  31. Georgias C, Grunow A, Olderog M, May A, Paulus U. Academic investigator-initiated trials and the challenge of sponsor responsibility: The Cologne Sponsor Model. *Clin Trials.* 2012;9(6):781–7.
  32. Evans JA, Shim JM, Ioannidis JPA. Attention to local health burden and the global disparity of health research. *PLoS One.* 2014;9(4).
  33. Viergever RF, Li K. Trends in global clinical trial registration: An analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open.* 2015;5(9).
  34. Remuzzi G, Schieppati A, Boissel JP, Garattini S, Horton R. Independent clinical research in Europe. *Lancet.* 2004;364(9446):1723–6.
  35. Mayor S. Squeezing academic research into a commercial straitjacket. *BMJ.* 2004;328(7447):1036.
  36. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: New estimates of drug development costs. *J Health Econ.* 2003;22(2):151–85.
  37. OECD. Facilitating International Cooperation in Non-Commercial Clinical Trials. *OECD Glob Sci Forum.* 2011;(October).
  38. ECRIN. European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. [cited 2022 Jun 26]. Available from: <https://ecrin.org/>
  39. Madeira C, Pais A, Kubiak C, Demotes J, Monteiro EC. Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN). *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;4:141–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conctc.2016.08.002>

40. IPO PORTO. História [Internet]. [cited 2005 Feb 20]. Available from: <https://ipoporto.pt/nos-ipo/institucional/historia/>
41. IPO PORTO. Valores e Missão [Internet]. Available from: <https://ipoporto.pt/nos-ipo/institucional/missao-valores-e-objetivos/>
42. IPO PORTO. Plano Estratégico [Internet]. Available from: <https://ipoporto.pt/nos-ipo/institucional/triangulo-estrategico/>
43. IPO PORTO. Unidade de Investigação Clínica [Internet]. Available from: <https://ipoporto.pt/ensino-investigacao/unidade-de-investigacao-clinica-2/>
44. Teixeira M. REGULAMENTO INTERNO DO CENTRO DE INVESTIGAÇÃO DO IPO PORTO. 2022;0–14.
45. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;45(2):228–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
46. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–67.
47. Van heertum ronald, scarimbolo robert, Wolodzko J, Klencke B, Messmann richard, Tunc F, et al. Drug Design, Development and Therapy Dovepress lugano 2014 criteria for assessing FDg-PeT/ cT in lymphoma: an operational approach for clinical trials. 2014;11–1719. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S136988>
48. Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Vol. 5, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 1982. p. 649–55.
49. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0. *Cancer Ther Eval Progr* [Internet]. 2017;155. Available from: <http://upen.terengganu.gov.my/index.php/2017>
50. Rosen; RD, Sapra A. TNM Classification. *StatPearls*. 2022;
51. Ministério da Saúde. Intorabilidade [Internet]. Available from: <https://www.ctc.min-saude.pt/2018/11/13/tnm/>
52. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(February):v69–82.

53. Pharmaceutical Technology. Electronic Case Report Form (eCRF) for Pharmaceutical Clinical Trials [Internet]. Available from: <https://www.pharmaceutical-technology.com/contractors/clinical-trials/clindox-pharma/>
54. antidote. Interactive Web Response Systems (IWRS) and Interactive Voice Response Systems (IVRS) [Internet]. Available from: <https://www.antidote.me/what-are-iwrs-and-irt-in-clinical-research>
55. Silva AA, Silva NS, Barbosa VA, Henrique MR, Baptista JA. A Utilização da Matriz Swot como Ferramenta Estratégica – um Estudo de Caso em uma Escola de Idioma de São Paulo. SEGeT - VIII Simpósio Excel em Gestão e Tecnol [Internet]. 2011;11. Available from:  
<http://eng.aedb.br/seget/artigos11/26714255.pdf><http://www.aedb.br/seget/arquivos/artigos11/26714255.pdf><http://www.economia.aedb.br/seget/artigos11/26714255.pdf>

