



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

ESTÁGIO EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NA CUF ACADEMIC CENTER DO HOSPITAL CUF DESCOBERTAS

CAROLINA RODRIGUES GALINHA

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, 2024



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

ESTÁGIO EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NA CUF ACADEMIC CENTER DO HOSPITAL CUF DESCOBERTAS

Carolina Rodrigues Galinha

Orientadores: Professora Doutora Lúcia Maria Amaral Domingues; Investigadora Auxiliar

Convidada na NOVA Medical School

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, 2024

Agradecimentos

Quero agradecer à Dra. Ingrid Gouveia por todos os conselhos que me deu durante o Estágio. Não podia escolher melhor orientadora!

Muito obrigada à Professora Doutora Lúcia Domingues, que esteve sempre disponível para me ajudar e dar os melhores conselhos para a realização deste Relatório.

Ao Miguel Correia por ser das melhores pessoas que conheci na vida. Obrigada por todos os abraços e por estares sempre comigo. É um privilégio te poder chamar de amigo!

Ao João Medeiros pelo apoio que me deu desde o primeiro dia. És aquele amigo que toda a gente devia ter na vida!

Ao Miguel Pereira que, mesmo sem saber, me faz acreditar mais em mim, todos os dias. Nunca duvides da importância que tens na vida das pessoas e do amigo exímio que és!

À Céline Freitas por transbordar carinho e energias positivas. Sou muito mais feliz contigo na minha vida!

Quero agradecer também, às minhas companheiras desta aventura. Daniela Cravo e Mariana Peças, sem vocês não teria sido tão bom! Obrigada por estarem comigo em todos os momentos! Merecem tudo de bom!

À Mara Fernandes por todo o carinho e apoio na escrita deste relatório. És incrível!

À minha amiga de infância, Beatriz Silva, obrigada por estares comigo em todos os momentos. A Carolina e a Beatriz de há 20 anos estariam super orgulhosas dos nossos percursos. Nunca duvides do meu orgulho por ti, sempre!

À Diana Ferreira e à Carina Cerva, obrigada por todas as conversas até de madrugada, por todos os abraços, lágrimas e ataques de riso. Convosco é tudo muito mais fácil!

À Anastasia Bolfaciuc agradeço por todas as chamadas e mensagens de apoio. És incrível e terei sempre um gigante orgulho em ti, nunca duvides disso!

À Joana Valente, obrigada por estares comigo todos os dias, mesmo estando longe. É até sermos velhinhas!

Gostaria também de agradecer ao Dr. Manuel de Carvalho e à sua família porque sem eles a realização deste Mestrado não seria possível. Obrigada, de coração!

Por fim, o meu maior agradecimento vai para a minha família, especialmente aos meus pais e avó. Sou a pessoa mais sortuda por vos ter sempre comigo. Amo-vos!

Avô espero que estejas a ver o meu percurso e que estejas orgulhoso de mim! Amo-te!



Resumo

O presente Relatório descreve as atividades realizadas no âmbito do Estágio Curricular em Coordenação de Estudos Clínicos do Hospital CUF Descobertas inerentes ao Mestrado em Gestão de Investigação Clínica.

O Estágio teve como objetivo principal o desenvolvimento das competências práticas para a Coordenação de Estudos Clínicos de forma a conseguir trabalhar num ambiente real de trabalho.

Este Relatório está dividido em dois capítulos: o primeiro apresenta uma revisão bibliográfica que retrata as dificuldades no Recrutamento e Retenção de participantes em populações vulneráveis, focando na população pediátrica e o segundo apresenta a Instituição de Acolhimento onde o Estágio foi realizado e descreve as atividades realizadas no mesmo.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Abstract

This report describes the activities carried out as part of the Curricular Internship in Clinical Study Coordination at the CUF Descobertas Hospital, which is part of the Master's Degree in Clinical Research Management.

The main objective of the internship was to develop practical skills for the Coordination of Clinical Studies in order to be able to work in a real working environment.

This report is divided into two chapters: the first presents a literature review of the difficulties in recruiting and retaining participants in vulnerable populations, focusing on the pediatric and elderly populations, and the second presents the host institution where the internship took place and describes the activities carried out there.

Índice

Lista de Tabelas	17
Lista de Figuras	18
Lista de abreviaturas	19
Introdução	21
1. Capítulo I – Contextualização Teórica	22
1.1. Estudos Clínicos em Portugal.....	22
1.2. Os desafios e barreiras em Estudos Clínicos	25
1.3. Dificuldades no Recrutamento e na Retenção de Participantes em População Pediátrica	27
1.3.1. Estudos com população pediátrica.....	29
1.4. Estratégias para melhorar a inclusão de participantes em ensaios clínicos pediátricos	34
2. Capítulo II - Estágio Curricular em Coordenação de Estudos Clínicos na CUF Academic Center	37
2.1. Objetivos do Estágio.....	37
2.2. Instituição de Acolhimento.....	38
2.3. Atividades realizadas durante o Estágio Curricular	39
Acordo de Confidencialidade	45
Questionário de <i>Feasibility</i> (Exequibilidade)	46
Visita de Qualificação.....	46
Processo de Submissão dos Estudos Clínicos	47
Submissão às Entidades Internas da CUF.....	51
Visita de Início (SIV).....	53
Implementação e Condução do Estudo Clínico	54
Acompanhamento das visitas do Participante.....	56
Visitas de Monitorização (MOV)	65
Visita de Encerramento (COV).....	66
Discussão crítica	67
Conclusão	71
Bibliografia/ Referências bibliográficas.....	72
Anexos.....	77



Lista de Tabelas

Tabela 1 - Estudos Clínicos acompanhados durante o período de Estágio, com o Tipo e a Fase do Estudo correspondente.....	40
Tabela 2: Descrição das atividades realizadas durante o período de estágio.....	43
Tabela 3: Análise SWOT do Estágio	70

Lista de Figuras

Figura 1: Esquematização dos diferentes tipos de Estudos Clínicos (adaptado de (3,4))	22
Figura 2: Evolução do número de Ensaios Clínicos submetidos e autorizados e do tempo médio de decisão da aprovação dos mesmos (dados retirados de (13)).....	25
Figura 3: Número de doentes recrutados anualmente e em % do objetivo (retirado de (20))	27
Figura 4: Percentagem de Ensaios Clínicos pediátricos na Europa registados no EudraCT entre 2006 e 2016 (Fonte: EMA - 10-year Report to the European Commission) (40)	32
Figura 5: Áreas terapêuticas abordadas nos estudos clínicos que colaborei no Estágio Curricular.	39
Figura 6: Gráfico que compara o número de Estudos Clínicos das áreas Dermatologia e de Oncologia, com o número de participantes recrutados associado a cada área.....	40
Figura 7: Rede de interação entre o Coordenador de Estudos e os restantes elementos da equipa de investigação em Estudos Clínicos.....	42
Figura 8: Esquema representativo das fases do processo de Condução de um Estudo Clínico.....	45
Figura 9: Esquema das atividades de Coordenação inerentes às Visitas dos participantes	57



Lista de abreviaturas

AC: Autoridade Competente

AE: *Adverse Event* (Evento Adverso)

APIFARMA: Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

BI: Brochura do Investigador

CA: Conselho de Administração

CDA: *Confidential Disclosure Agreement* (Acordo de Confidencialidade)

CEC: Comissão de Ética Competente

CEIC: Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES: Comissão de Ética para a Saúde

CI: Consentimento Informado

COV: *Close Out Visit* (Visita de Encerramento)

CRF: *Case Report Form* (Caderno de Recolha de Dados)

CRO: *Contract Research Organization*

CTIS: *Clinical Trials Information System* (Sistema de Informação de Ensaio Clínicos)

CV: *Curriculum Vitae*

DAJ: Departamento Jurídico

DPO: *Data Protection Officer* (Departamento de Proteção de Dados)

EC: Ensaio Clínico

EFR: Entidade Financeira Responsável



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

EudraCT: *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*

FDA: *Food and Drug Administration*

FDF: *Financial Disclosure Form* (Formulário de Conflitos de Interesses)

GCP: *Good Clinical Practices* (Boas Práticas Clínicas)

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

IP: Investigador Principal

ISF: *Investigator Site File* (Dossiê do Investigador)

IVRS: *Interactive Voice Response System*

IWRS: *Interactive Web Response System*

ME: Medicamento Experimental

MEGIC: Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

MOV: *Monitoring Visit* (Visita de Monitorização)

PICs: Projetos de Investigação Clínica

RNEC: Registo Nacional de Estudos Clínicos

RWE: *Real World Evidence* (Evidência do Mundo Real)

SIV: *Site Initiation Visit* (Visita de Início)

SQV: *Site Qualification Visit* (Visita de Qualificação)



Introdução

O Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC) resulta da estreita colaboração entre a Universidade Nova de Lisboa (*NOVA Medical School*) e a Universidade de Aveiro que, no segundo ano dá a oportunidade aos alunos de realizarem um Estágio Curricular numa instituição de acolhimento. Este Estágio pode ser realizado em diversas áreas, entre elas, Coordenação de Estudos Clínicos, Monitorização ou até Assuntos Regulamentares e Ética.

O presente Relatório relata um Estágio Curricular que foi realizado na área de Coordenação de Estudos Clínicos na CUF *Academic Center*, do Hospital CUF Descobertas, tendo ocorrido entre o dia 2 de outubro de 2023 e o dia 4 de abril de 2024, perfazendo um total de 685 horas.

Este Relatório está dividido em dois capítulos:

O primeiro capítulo apresenta uma revisão bibliográfica acerca dos desafios inerentes aos Estudos Clínicos, tendo como foco a dificuldade no Recrutamento e na Retenção de participantes, particularmente em Estudos Clínicos com populações vulneráveis, neste caso, a população pediátrica.

No segundo capítulo é realizada a descrição do Estágio e dos seus objetivos e, também uma breve apresentação da Instituição onde o mesmo ocorreu. Serão também descritas e quantificadas todas as atividades realizadas, dividindo-as pelas várias fases de desenvolvimento de um Estudo.

1. Capítulo I – Contextualização Teórica

1.1. Estudos Clínicos em Portugal

A Investigação Clínica (IC) tem um papel crucial na melhoria dos cuidados de Saúde, não só através do desenvolvimento de novas terapêuticas, medicamentos ou dispositivos médicos, mas também com a introdução de tecnologias digitais (1). Atualmente, existe um interesse cada vez maior na utilização de dados do mundo real e da evidência do mundo real (Real World Evidence, RWE), onde os dados relativos ao estado de saúde do doente, aquando do uso de um produto ou prática médica, são recolhidos de forma rotineira (2).

Segundo a Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril, que aprova a Lei da Investigação Clínica, Estudo Clínico é definido como “qualquer estudo sistemático, conduzido no ser humano ou a partir de dados de saúde individuais, destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou serviços de saúde, através de aspetos biológicos, comportamentais, sociais ou organizacionais” (3). Os Estudos Clínicos dividem-se, mais comumente, em dois grandes grupos, os Estudos Clínicos sem intervenção e os Estudos Clínicos com intervenção associada, tal como representado na **Figura 1** (4,5).

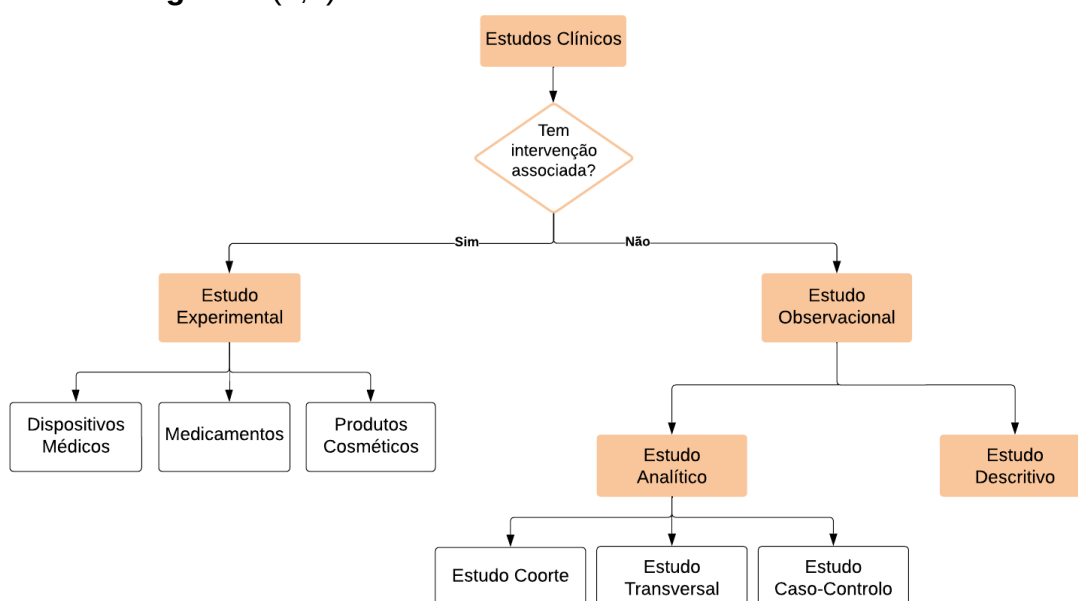


Figura 1: Esquematização dos diferentes tipos de Estudos Clínicos (adaptado de (3,4))

Nos Estudos Clínicos sem intervenção, também conhecidos como Estudos Observacionais, não existe aplicação de qualquer procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, baseando-se apenas na observação de uma variável de exposição e do seu *outcome* de acordo com a prática clínica corrente (3). Os Estudos Observacionais permitem avaliar se existe uma relação entre a exposição e o resultado (6).

Em contrapartida, os Estudos Clínicos com intervenção, também conhecidos como Estudos Experimentais, são aqueles que “preconizam uma alteração, influência, ou programação dos cuidados de saúde, dos comportamentos ou dos conhecimentos dos participantes ou cuidadores, com a finalidade de descobrir ou verificar efeitos na saúde” (3). Nesta categoria incluem-se os Ensaio Clínicos.

Os Estudos Experimentais podem ser Estudos com medicamentos experimentais, dispositivos médicos e com produtos cosméticos. Os Ensaio Clínicos são qualquer investigação que seja realizada no ser humano, que por meio de novas terapias e medicamentos, seja destinada a avaliar a segurança e eficácia através da identificação dos seus efeitos medicamentosos (clínicos, farmacológicos e farmacodinâmicos) e reações adversas (3,7). Estudos com Dispositivos Médicos são aqueles que têm a finalidade de verificar o nível de desempenho de um dispositivo, identificar efeitos secundários indesejáveis e avaliar os possíveis riscos da sua utilização. Estudos com produtos cosméticos são aqueles onde são usadas substâncias em contacto com zonas superficiais do corpo humano com o intuito de as limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais (3).

Este Relatório irá focar-se nos Estudos Experimentais com medicamentos, mais precisamente nos Ensaio Clínicos.

Em Portugal, o processo de condução de Ensaio Clínicos foi alterado com a Implementação do Regulamento (EU) Nº 536/2014 que revoga a Lei nº 21/2014, de 16 de abril. Este regulamento permite uma maior harmonização e transparência nos processos inerentes aos ECs (8). Desta forma, a partir de 31 de janeiro de 2023 o processo de submissão e aprovação de novos Ensaio Clínicos da União Europeia é efetuado através

do Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS). A submissão numa única plataforma permite a centralização dos dados de Investigação Clínica, facilitando o acesso aos mesmos por parte dos profissionais, pacientes e do público em geral e diminui todo o processo inerente à submissão de EC, otimizando o tempo despendido neste processo (9,10).

Com a implementação do Regulamento (UE) N.º 536/2014, o processo de submissão e aprovação de ensaios clínicos em Portugal tornou-se centralizado e harmonizado a nível europeu, através do CTIS. A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) mantém a responsabilidade pela avaliação científica e técnica dos ensaios, incluindo a segurança e qualidade dos medicamentos experimentais, enquanto a CEIC (Comissão de Ética para a Investigação Clínica) foca-se na avaliação ética, assegurando a proteção dos participantes e a conformidade com as normas nacionais. A aprovação final de um ensaio clínico depende da avaliação positiva de ambos os órgãos (8,11).

Nos últimos anos, tem-se observado um crescimento significativo no que diz respeito ao número e à dimensão de Ensaios Clínicos a nível nacional abrangendo diversas áreas terapêuticas e Centros de Investigação (12). Segundo as Estatísticas de Avaliação de Ensaios Clínicos disponibilizadas pelo INFARMED (**Figura 2**) é possível verificar que, em Portugal, desde 2011 o número de EC submetidos e aprovados tem vindo a aumentar progressivamente, apesar do decréscimo em 2019, possivelmente devido à pandemia de COVID-19. Em contrapartida, esta evolução do número de EC tem provocado um aumento do tempo médio de decisão. (13)

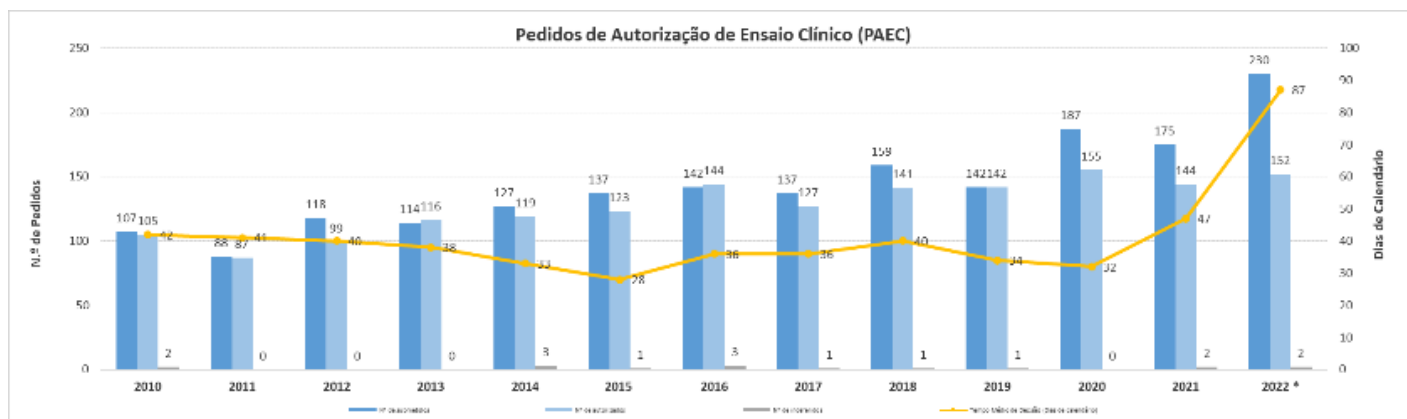


Figura 2: Evolução do número de Ensaios Clínicos submetidos e autorizados e do tempo médio de decisão da aprovação dos mesmos (dados retirados de (13))

1.2. Os desafios e barreiras em Estudos Clínicos

Como foi referido anteriormente, a Investigação Clínica tem tido uma evolução significativa na última década. Segundo dados do Despacho n.º 1739/2024, de 14 de fevereiro do Diário da República, na Europa são investidos, anualmente, mais de 30 mil milhões de euros em estudos de IC. No entanto, Portugal capta uma percentagem significativamente inferior ao seu potencial, considerando a capacidade que o sistema de saúde e o sistema científico têm para realizar ensaios clínicos, o que revela um elevado potencial de crescimento neste setor (14).

Em Portugal, a implementação de Estudos de Investigação Clínica enfrenta vários obstáculos, nomeadamente, a complexidade do enquadramento regulamentar, a baixa referenciação de doentes e a escassez de recursos humanos com tempo dedicado para a realização de investigação clínica. A falta de reconhecimento da relevância desta área e a escassez de incentivos financeiros para o seu desenvolvimento constituem, também, obstáculos significativos que limitam o seu progresso (1,15).

A nível nacional, a divulgação de informações sobre EC para a população constitui um desafio à implementação de Estudos. Se os doentes tivessem acesso aos ensaios clínicos que estão a decorrer para a sua doença, o recrutamento de participantes seria

potencialmente mais eficaz. Atualmente, a população consegue ter acesso a informação sobre os Ensaios Clínicos a decorrer em Portugal, através da plataforma de Registo Nacional e Ensaios Clínicos (RNEC) e do CTIS (1,16).

A implementação do Regulamento 536/2014, veio harmonizar os processos de submissão dos Ensaios Clínicos a decorrer na União Europeia e no Espaço Económico Europeu (EEE), através da submissão online numa única plataforma, o CTIS (8,11). Esta plataforma engloba dados sobre os ensaios clínicos e outros estudos de natureza clínica com medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal (16). Infelizmente, esta informação não é do conhecimento da maior parte da população. Apesar do sistema ficar mais uniformizado na Europa, é exigido um maior rigor no que diz respeito à transparência e à partilha de dados. O cumprimento destas novas exigências pode ser um obstáculo para instituições mais pequenas ou com menos experiência, tais como hospitais públicos ou universidades.

Apesar dos desafios identificados, tem-se verificado um aumento significativo na realização de estudos clínicos em populações adultas, visando responder às necessidades específicas dessa faixa etária. No entanto, o mesmo progresso não tem sido observado na população pediátrica, onde o número de ensaios realizados permanece consideravelmente mais reduzido.

O presente relatório irá ter como foco as dificuldades inerentes ao recrutamento e retenção de participantes na população pediátrica.

1.3. Dificuldades no Recrutamento e na Retenção de Participantes em População Pediátrica

O sucesso no processo de recrutamento e a capacidade de retenção dos participantes nos EC é uma das maiores adversidades que as Equipas de Investigação enfrentam (1,6).

No âmbito dos Ensaios Clínicos, o recrutamento refere-se ao processo de seleção de participantes que sejam representativos da população-alvo para determinado estudo (17) e a retenção ao processo de manter os participantes num determinado estudo (18). O recrutamento bem-sucedido e a manutenção de uma alta taxa de retenção são dos aspetos mais desafiadores no que diz respeito à condução de ensaios.

Em 2023, a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) publicou a tabela representada na **Figura 3**. Esta figura exhibe a percentagem anual de doentes recrutados em relação ao objetivo. Através dela consegue-se perceber que no ano de 2021 foi atingida uma maior percentagem de recrutamento. No entanto, a média dos 4 anos é de 47%, o que nos permite perceber que, em Portugal, foram recrutados menos de metade dos participantes planeados, evidenciado este problema (19).

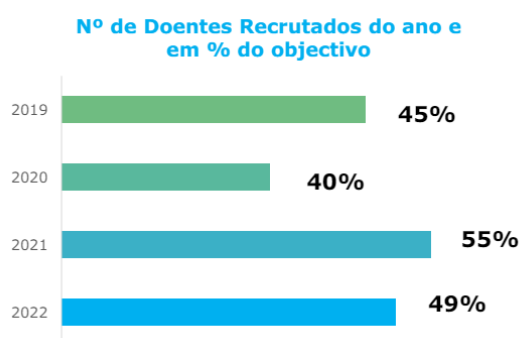


Figura 3: Número de doentes recrutados anualmente e em % do objetivo (retirado de (19))

Os fatores que mais influenciam a decisão dos participantes em aceitarem participar num EC incluem, principalmente, a complexidade do protocolo, a falta de informação sobre a Investigação Clínica, o receio de potenciais eventos adversos e a distância geográfica até

ao centro onde o ensaio decorre. Estudos demonstram que protocolos excessivamente complexos, que exigem muitas visitas ou procedimentos invasivos, podem desmotivar potenciais participantes. Além disso, a desinformação sobre os benefícios e os riscos dos ensaios clínicos, muitas vezes devido a percepções erradas sobre a segurança dos mesmos, leva muitos a não participar (18,20).

Outro fator determinante é a distância geográfica. Quando os Centros de Ensaio estão localizados longe da área de residência dos participantes, a necessidade de deslocamentos frequentes pode ser um obstáculo significativo, especialmente para pessoas com mobilidade reduzida ou limitações socioeconómicas. Este problema é agravado em ensaios que exigem visitas regulares ao centro, o que pode não ser compatível com a vida profissional ou familiar dos participantes. Como resultado, muitos optam por não participar, mesmo que o estudo em si seja de grande relevância para a sua condição de saúde (20).

Embora seja crucial que a Equipa de investigação tenha atenção a realizar um processo de recrutamento de participantes bem-sucedido e em conformidade com os Critérios de Elegibilidade do Estudo, é igualmente importante assegurar a permanência dos participantes no estudo (18). Isto porque a saída de participantes durante a condução de um Estudo pode pôr em causa a robustez e a validade dos resultados.

De acordo com o Regulamento, os participantes têm o direito de abandonar o estudo a qualquer momento, sem quaisquer consequências (8). A decisão de um participante em desistir de um EC pode resultar de vários fatores, muitos dos quais externos à própria condução do estudo. Fatores como a falta de apoio por parte dos seus familiares ou do próprio médico de família podem influenciar negativamente a motivação do participante em continuar. Além disso, a ausência de melhorias imediatas na sua condição pode levar o participante a questionar a eficácia da intervenção, contribuindo para a sua desistência (20).

A relação entre os participantes e a equipa de investigação desempenha um papel crucial na decisão da sua continuação. A ausência de uma abordagem centrada no paciente por parte da equipa, a falta de empatia e de uma comunicação eficaz com o Investigador Principal (IP) e com os outros membros e a falta de confiança com o processo de um ensaio

clínico pode aumentar o risco de desistência. Desta forma, é fundamental que se estabeleça uma relação de confiança e que seja prestado ao participante um acompanhamento contínuo e personalizado (1,20).

Outros fatores práticos, como a mudança de residência do participante para um local em que a distância até ao Centro de Estudo é maior e atrasos no reembolso de despesas relacionadas com a participação no estudo (transporte e alimentação) também podem causar insatisfação e desmotivação. A transparência e a regularidade nesses processos logísticos são cruciais para garantir que os participantes se sintam valorizados e devidamente apoiados durante todo o ensaio (1,21).

De seguida, irá ser realizada uma revisão bibliográfica no sentido de compreender melhor os estudos pediátricos e como o recrutamento e a retenção de participantes são influenciados neste tipo de população.

1.3.1. Estudos com população pediátrica

A Convenção sobre os Direitos da Criança, adotada pela Assembleia Geral da ONU em 20 de novembro de 1989, descreve que deve ser garantido “o melhor padrão possível de saúde e dos serviços destinados ao tratamento das doenças e à recuperação da mesma” (22). Para tal, é fundamental que a segurança e eficácia de novos tratamentos sejam avaliadas através da Investigação Clínica pediátrica.

De acordo com o Eurostat, no ano de 2022, a percentagem da população jovem (com idade até aos 19 anos) era de apenas 20% da população da União Europeia (23).

A população pediátrica está definida como “os indivíduos com idade compreendida entre o nascimento e os 18 anos” (24). Esta população abrange um grupo de faixas etárias com uma elevada heterogeneidade, apresentando uma grande variabilidade no que diz respeito ao desenvolvimento físico, cognitivo e psicossocial (25,26). Desta forma, o esquema proposto pela Diretriz E11 do *International Council for Harmonisation* (25) e aceite

pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a classificação etária da população pediátrica é a seguinte: (27)

- Recém-nascidos prematuros;
- Recém-nascidos (até aos 27 dias de vida);
- Lactentes (dos 28 dias aos 23 meses de vida);
- Crianças (dos 2 aos 11 anos);
- Adolescentes (dos 12 aos 17 anos).

De acordo com as Boas Práticas Clínicas (ou *Good Clinical Practices*, GCP), a participação de um indivíduo num Estudo Clínico requer a assinatura do Formulário de Consentimento Informado livre e esclarecido (CI) (8,28). A assinatura deste documento representa que o participante, ou o seu representante legal, de forma livre e voluntária concorda em participar no EC. É essencial que o mesmo antes da assinatura, seja informado sobre os objetivos, as intervenções, os benefícios e os riscos do Estudo, bem como o direito de se retirar do mesmo a qualquer momento, sem quaisquer consequências (3,28).

Consentimento Informado

Nos estudos pediátricos, o processo de obtenção do CI é de maior complexidade quando comparado com os estudos em adultos, já que as crianças possuem uma menor capacidade cognitiva para a compreensão dos benefícios e riscos da sua participação num determinado ensaio. Deste modo, são os pais, ou os seus representantes legais que têm a responsabilidade de zelar pelo bem-estar da criança (8,29).

Em Portugal, e em conformidade com as diretrizes da CEIC, o modelo de obtenção de Consentimento Informado em Ensaios Clínicos Pediátricos, deve ser realizado em consonância com as etapas do desenvolvimento moral dos menores (30). Desta forma, o processo de CI divide-se entre:

- **Participantes com idade menor a 5 anos:** A obtenção do CI é da responsabilidade dos pais/representantes legais. Caso seja aplicável, é necessário também o Assentimento Oral da criança;
- **Participantes dos 5 anos aos 15:** É obrigatório a obtenção de CI por parte dos pais ou representantes legais, e ainda, de um Assentimento Escrito pelo participante;
- **Participantes com idade menor ou igual a 16 anos:** A obtenção do CI deverá ser feita pelos pais/representantes legais e pelo participante. (3,30)

É importante ressaltar que, todo este processo também é um desafio para o Investigador Principal. Isto porque a linguagem e o discurso devem ser adequados, para que tanto os pais/representantes legais como o próprio menor, compreendam os objetivos, os riscos e benefícios, e os procedimentos do Estudo (30). Um outro ponto que também é fundamental que todas as partes percebam é os direitos do participante. Um deles é a liberdade de, em qualquer momento, poder recusar ou desistir da sua participação no EC, sendo que, caso o menor se recuse a participar no ensaio, e mesmo que os pais/representantes legais deem o seu consentimento, a decisão do menor é vinculativa (3,8).

A assinatura do CI deve ser decidida por acordo mútuo entre ambos os progenitores. Em casos de divórcio, as responsabilidades parentais continuam a ser exercidas pelos dois, salvo em situações de urgência manifesta, onde qualquer um dos progenitores pode agir sozinho, devendo informar o outro assim que possível (30).

A Investigação Clínica em população pediátrica ocorre em menor número em comparação com a população adulta (31). No entanto, a maioria dos estudos com adultos não pode ser diretamente generalizada à população pediátrica (32) já que existem doenças que são exclusivas da população pediátrica, a fisiologia das crianças é diferente dos adultos, o que leva a que as dosagens aplicadas devam ser apropriadas à sua idade (33). Assim sendo, existe uma lacuna de conhecimento no que diz respeito à segurança e eficácia dos medicamentos nesta população, o que leva a que a maioria dos medicamentos prescritos não estejam registados para uso pediátrico, sendo tratadas com base na extrapolação em adultos ou o seu uso seja *off label* (34,35), ou seja, administração de um

fármaco para uma faixa etária, indicação, dose ou via de administração diferente da qual foi aprovada pelas autoridades reguladoras, o que representa risco de ineficácia e/ou de reações adversas (36–38).

Segundo dados disponibilizados pela Comissão Europeia consegue-se verificar que ao longo dos anos tem existido uma maior aposta no que diz respeito à Investigação Clínica Pediátrica. Em 2007, a percentagem de EC pediátricos registados na base de dados *EudraCT* (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*) era de apenas 8.25%, tendo aumentado para 12.4% em 2016 (**Figura 4**) (39).

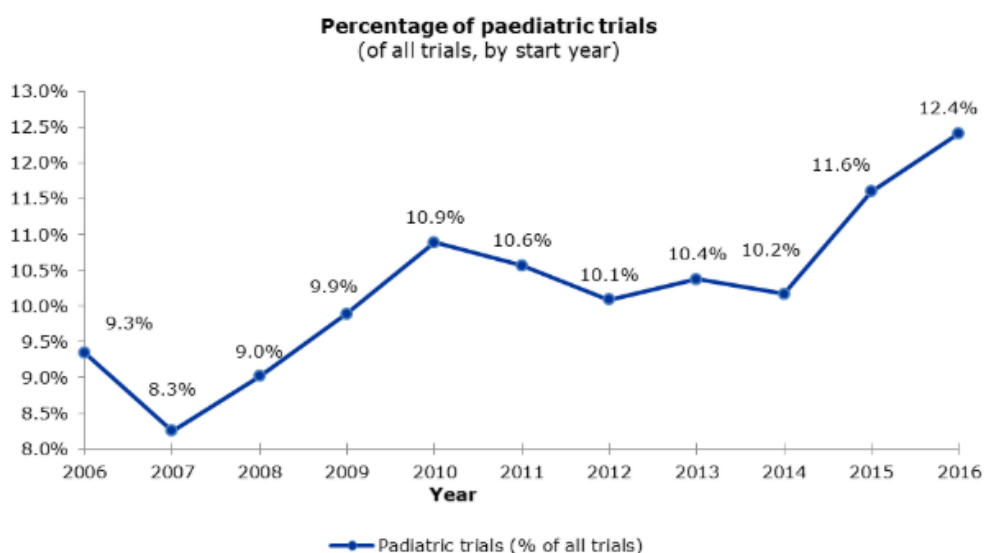


Figura 4: Percentagem de Ensaios Clínicos pediátricos na Europa registados no *EudraCT* entre 2006 e 2016 (Fonte: EMA - 10-year Report to the European Commission) (39)

Recrutamento e Retenção na População Pediátrica

Segundo dados disponibilizados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a dificuldade mais frequente durante a realização de estudos clínicos pediátricos diz respeito ao recrutamento de participantes (39). Esta dificuldade leva muitas vezes a atrasos na realização e na conclusão de Ensaios Clínicos (40).

Atualmente, o recrutamento em Ensaios Clínicos para esta população é um desafio. Um dos fatores que contribuem para tal é o facto das doenças pediátricas afetarem populações pequenas. A prevalência de doenças crónicas em crianças é consideravelmente reduzida, sendo, por exemplo, 0.7% em epilepsia, 0.17% em hipertensão, 0.35% na diabetes e 8.5% em asma, tornando o recrutamento mais desafiante (34).

O processo de recrutamento da população pediátrica é particularmente complexo e está dependente de diversos elementos: o menor, os pais ou representante legal, o investigador e o protocolo do Estudo, e da relação entre eles.

O sucesso do recrutamento nesta população é influenciado por fatores como, o grau de preocupação que os pais e a criança têm em relação à sua condição; a quantidade de desconforto ou inconveniência associada aos procedimentos do estudo; a perceção do paciente e dos pais dos benefícios e dos riscos associados e a maneira como o protocolo é apresentado. A aceitação em participar no EC é diretamente proporcional ao grau de relacionamento que o médico consegue estabelecer (41).

A preocupação e medo dos pais e da criança devem ser tomados em conta. Assim sendo, o IP deve demonstrar a sua preocupação genuína com o bem-estar do menor e adotar uma abordagem empática ao apresentar o protocolo aos pais e ao próprio participante, esclarecendo todas as suas dúvidas. O protocolo do estudo dever-lhes-á ser apresentado com sensibilidade e empatia (41,42).

O receio da existência de um braço placebo, a inconveniência dos procedimentos envolvidos no ensaio, como as visitas frequentes ao centro são, também, fatores que levam

à relutância da participação em EC. Muitas vezes, este desconforto pode estar relacionado com questões financeiras, físicas (como a dor), ou de tempo. Por exemplo, uma criança durante o período letivo pode não ter disponibilidade para realizar visitas prolongadas e frequentes ao Centro de Ensaio, especialmente se isso interferir significativamente com a sua rotina diária. Esta disponibilidade não depende apenas da criança, mas também dos pais ou representantes legais, cujos horários laborais e compromissos pessoais podem dificultar a participação (43).

No decorrer dos Estudos Clínicos, a Retenção de participantes é um fator desafiante. Na área de pediatria, há uma redução do número de participantes na ordem dos 20% no decorrer dos EC, o que compromete os seus resultados (34).

O reforço da investigação clínica pediátrica é essencial para que as crianças usufruam dos novos avanços médicos de forma semelhante à dos adultos (34).

1.4. Estratégias para melhorar a inclusão de participantes em ensaios clínicos pediátricos

A inclusão de participantes em EC com população pediátrica continua a ser um desafio. Para tal, devem ser implementadas estratégias de forma a que as barreiras existentes consigam ser ultrapassadas (34).

Como referido anteriormente, os ensaios clínicos pediátricos não envolvem só o participante, mas também a sua família. A inclusão de menores em EC exige uma gestão cuidadosa por parte do Investigador de forma a ter em conta a disponibilidade do menor e dos seus pais, ou representante legal, no que toca a horários escolares, responsabilidades profissionais dos progenitores e vida pessoal. Uma das estratégias mais eficaz para mitigar esta dificuldade é os Ensaios Clínicos Descentralizados. Este tipo de ensaios permite desenvolver estudos centrados no participante, diminuindo a necessidade da sua deslocação até ao Centro e, consequentemente, o impacto nas rotinas familiares. Além disso, facilita a participação de menores que residam longe do Centro de Ensaio. Estes

ensaios também contribuem para a redução dos custos associados ao processo de investigação, tanto a nível administrativo, como nas consultas e nos procedimentos clínicos, contribuindo para a retenção dos participantes (42,44).

Outra das estratégias para promover a Investigação Clínica Pediátrica é a criação de redes, também conhecidas como *networks*. Estas redes podem ajudar no sentido de identificar potenciais participantes de um EC, o que poderá levar ao cumprimento das taxas de recrutamento pelos Centros no tempo adequado, e no acesso a informação e aconselhamento (34). De seguida, serão enumerados alguns exemplos das mesmas:

Pediatric Trials Network

Como referido anteriormente, existe uma lacuna de informação no desenvolvimento de fármacos para uso pediátrico, o que leva a que sejam prescritos fármacos que não estão aprovados para o uso nesta população. Visto que os medicamentos não têm patente, as empresas não são obrigadas e não têm incentivo para testá-los em faixas etárias mais jovens, o que leva a uma lacuna (45).

No sentido de colmatar esta falha, o *Pediatric Trials Network* (PTN) realiza Ensaios Clínicos com medicamentos não patenteados e que carecem de dados em populações pediátricas.

Conect4children

Criada em 2018, a conect4children (c4c) é uma rede colaborativa europeia que procura criar uma infraestrutura europeia sustentável que facilite o desenvolvimento de novos medicamentos e outras terapias para toda a população pediátrica. Esta rede possui uma estreita associação entre os sectores académico e privado, abrangendo 36 instituições académicas e 10 industriais (46).

Stand4kids

A rede Stand4kids, criada para representar Portugal no consórcio europeu c4c, tem como objetivo principal, estabelecer uma rede nacional de ensaios clínicos pediátricos

académicos e comerciais, facilitando a realização dos mesmos em todas as fases. Isto é feito através de uma abordagem inovadora, que consiste no envolvimento de pacientes, familiares, crianças e jovens no desenho e implementação de EC. Esta abordagem tem permitido dar espaço para ouvir as opiniões dos menores e dos seus familiares, o que se traduz em melhores taxas de recrutamento e retenção (47).

Adicionalmente, a missão da Plataforma Internacional de Registo de Ensaios Clínicos da Organização Mundial de Saúde (*WHO International Clinical Trials Registry Platform*) é garantir que uma visão completa da investigação seja acessível a todos os envolvidos na tomada de decisões em saúde. Esta iniciativa visa melhorar a transparência da investigação e, em última análise, reforçar a validade e o valor da base de evidências científicas. O objetivo desta plataforma é aumentar a conscientização e facilitar o acesso a informações precisas, atualizadas e compreensíveis, relevantes para a realização de ensaios clínicos em crianças (48).

É de realçar que uma comunicação clara e cuidada por parte do médico para com a família do menor pode contribuir para um maior recrutamento e retenção de participantes. O médico tem de ser capaz de transmitir segurança e preocupação com o bem-estar do menor. O protocolo deve ser apresentado e toda as dúvidas devem ser esclarecidas tanto à criança como aos pais (41).

2. Capítulo II - Estágio Curricular em Coordenação de Estudos Clínicos na CUF Academic Center

2.1. Objetivos do Estágio

O Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC) resulta da estreita colaboração entre a Universidade Nova de Lisboa (NOVA Medical School) com a Universidade de Aveiro e dá a oportunidade aos alunos de, durante o segundo ano, realizarem um Estágio Curricular em Instituições de Acolhimento que tenham Acordo com ambas as universidades.

O Estágio pode ser realizado em diversas áreas, nomeadamente, Gestão de Projeto, Assuntos Regulamentares e Ética, Biobancos, Monitorização e Coordenação de Ensaios Clínicos.

O Plano de Atividades (**Anexo A**) para este Estágio tem como objetivos principais os que enumero de seguida:

- Acompanhamento diário das equipas de investigação;
- Identificar potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer no centro de ensaio;
- Completar Formulários de Recolha de Dados ou *Case Report Forms* (CRFs);
- Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso;
- Acompanhamento de Visitas de exequibilidades;
- Acompanhamento de Visitas de início;
- Acompanhamento de Visitas de encerramento;
- Reuniões com Promotores;
- Organizar e manter atualizados os Dossiês do Investigador ou *Investigator Site File* (ISF);
- Elaborar e submeter pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração / Comissão de Ética do centro de ensaio;

- Acompanhamento do recrutamento;
- Gestão de amostras biológicas.

2.2. Instituição de Acolhimento

Em 1945, Alfredo da Silva inaugurou o Hospital da CUF, atualmente Hospital CUF Infante Santo, de forma a dar acesso a cuidados de saúde aos colaboradores e familiares da Companhia União Fabril (49).

Atualmente, a empresa CUF está integrada no Grupo José de Mello, um dos maiores e mais diversificados grupos económicos portugueses. A CUF é o maior operador privado de cuidados de Saúde em Portugal, sendo composta por uma rede de vinte e quatro unidades de Saúde, designadamente, onze hospitais, doze clínicas e um Instituto (Instituto Porto CUF) (49,50).

Em 2014, foi constituída uma academia, a CUF Academic Center, que é responsável pela investigação desenvolvida no grupo CUF, quer seja através de Ensaios Clínicos ou Projetos de Investigação independentes. Esta academia é, atualmente, uma referência nas áreas de formação, investigação e simulação em saúde (51,52).

Disseminar as melhores e mais inovadoras práticas em saúde, a diferenciação dos seus profissionais, impactando na qualidade dos cuidados prestados e respetivos resultados, são alguns dos objetivos da CUF Academic Center (51).

O presente relatório relata todas as atividades realizadas durante o Estágio Curricular, que tive oportunidade de realizar na CUF Academic Center do Hospital CUF Descobertas, na área de Coordenação de Ensaios Clínicos. Este estágio foi realizado sob orientação da Dr^a Ingrid Gouveia e da Professora na NOVA Medical School, Professora Dr^a Lúcia Domingues.

2.3. Atividades realizadas durante o Estágio Curricular

Na CUF Descobertas, a coordenação de estudos tem uma estrutura bem definida e organizada, estando dividida entre Estudos Oncológicos e Estudos Não Oncológicos. A equipa é constituída por quatro coordenadores, sendo que dois deles estão com Estudos Oncológicos, um com Estudos Não Oncológicos e o quarto elemento com Estudos da Iniciativa do Investigador. Apesar da maioria dos Estudos Não Oncológicos presentes na CUF estarem ligados à área de Dermatologia, neste Centro decorrem também estudos nas áreas de neurologia, hematologia, psiquiatria, pneumologia, imunoalergologia e medicina interna (**Figura 5**).

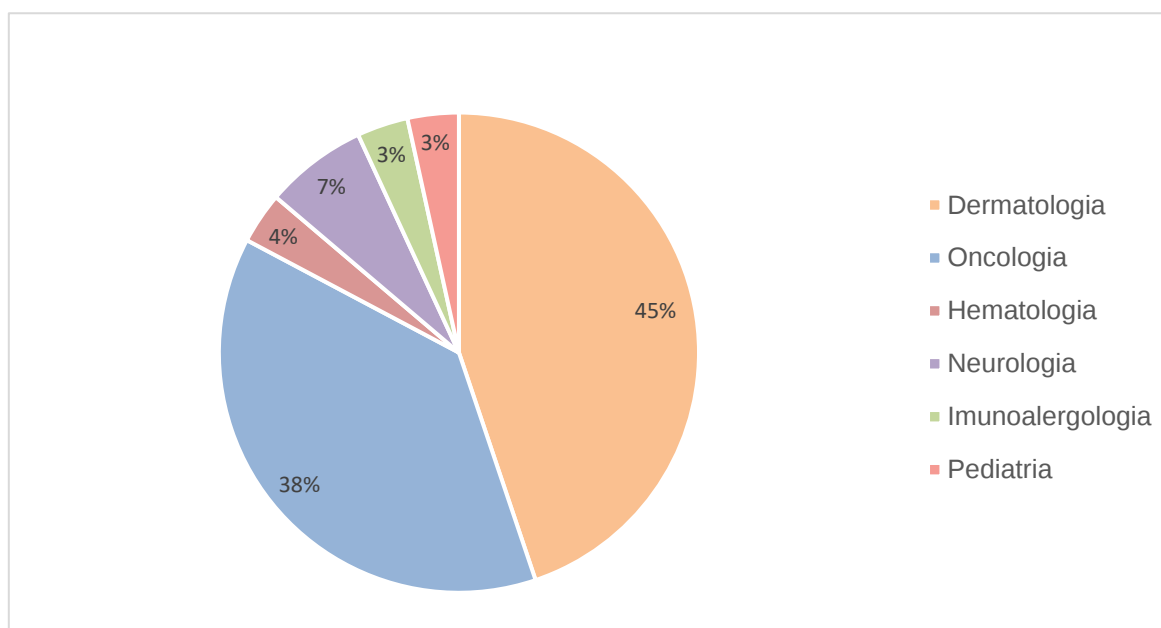


Figura 5: Áreas terapêuticas abordadas nos estudos clínicos que colaborei no Estágio Curricular

No presente Estágio tive a oportunidade de acompanhar, mais de perto, os Estudos na área de Dermatologia, estudos estes que apesar de ocorrerem em menor número, têm um maior número de participantes em comparação com os Estudos de Oncologia (**Figura 6**). A grande discrepância entre o número de participantes das duas áreas pode dever-se a fatores como, o desenho mais complexo dos estudos oncológicos e a menor restrição dos critérios de inclusão/exclusão de participantes em Estudos de Dermatologia.

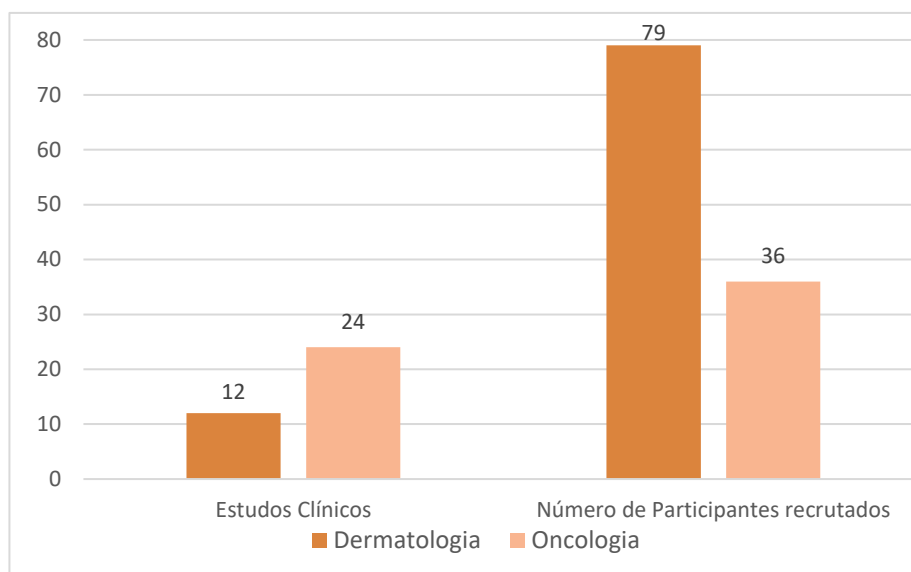


Figura 6: Gráfico que compara o número de Estudos Clínicos das áreas Dermatologia e de Oncologia, com o número de participantes recrutados associado a cada área

Durante o período de Estágio Curricular foi possível acompanhar os estudos apresentados na **Tabela 1**, caracterizando os mesmos consoante a área terapêutica em foco, o tipo de estudo (Ensaio Clínico, Estudo Observacional ou Estudo Clínico da Iniciativa do Investigador) e a fase em que o mesmo decorre.

Tabela 1 - Estudos Clínicos acompanhados durante o período de Estágio, com o Tipo e a Fase do Estudo correspondente

Área terapêutica	Estudo	Tipo de Estudo	Fase do Estudo
Dermatologia	AMG 142	Ensaio Clínico	III
Dermatologia	AMG 143	Ensaio Clínico	III
Dermatologia	AMG 146	Ensaio Clínico	III
Dermatologia	M18-891	Ensaio Clínico	III
Dermatologia	M22-000	Ensaio Clínico	III
Dermatologia	M23-696	Ensaio Clínico	III
Dermatologia	M23-698	Ensaio Clínico	III

Dermatologia	CERES	Observacional Prospetivo	N/A
Dermatologia	SUNNY	Ensaio Clínico	III
Dermatologia	APOLO	Observacional Retrospectivo	N/A
Dermatologia	DRI-17849	Ensaio Clínico	II
Dermatologia	ACT17967	Ensaio Clínico	II
Dermatologia	ALUMIS	Ensaio Clínico	III
Hematologia	PAIS	Observacional Transversal	N/A
Oncologia	DeLLphi-304	Ensaio Clínico	IV
Oncologia	EL1SSAR	Ensaio Clínico	III
Oncologia	CAMBRIA-1	Ensaio Clínico	III
Oncologia	MK 008	Ensaio Clínico	III
Oncologia	MK2475- 689	Ensaio Clínico	III
Oncologia	OBERON	Ensaio Clínico	III
Oncologia	PALOMA 3	Ensaio Clínico	III
Oncologia	TED	Ensaio Clínico	III
Oncologia	DESTINY-06	Ensaio Clínico	III
Oncologia	SERENA-4	Ensaio Clínico	III
Neurologia	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of AVP-786 for the treatment of agitation in patients with dementia of the Alzheimer's type (AVP-786)	Ensaio Clínico	III
Imunoalergologia	LOGOS	Ensaio Clínico	III

Neurologia	AL001-3	Ensaio Clínico	III
Oncologia	Pacific 9	Ensaio Clínico	III
Pediatria	ML-ORI-201	Ensaio Clínico	II
Validação do sistema C-mo		Estudo Clínico da Iniciativa do Investigador	N/A

Legenda: N/A: Não Aplicável

O coordenador de Estudos Clínicos representa um papel fulcral na condução de um Estudo, dado que é o ponto central de comunicação entre o Promotor do Ensaio, na pessoa do Monitor, e os restantes intervenientes da equipa de investigação, nomeadamente, IP, enfermeiros e farmacêuticos, tal como representado na **Figura 7**.

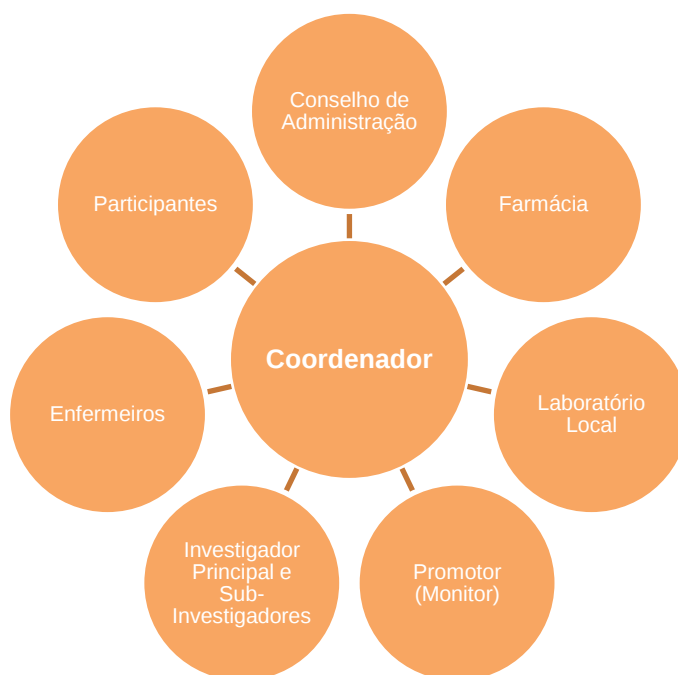


Figura 7: Rede de interação entre o Coordenador de Estudos e os restantes elementos da equipa de investigação em Estudos Clínicos

Na **Tabela 2** estão descritas todas as atividades que foram realizadas durante o Estágio na CUF Academic Center. Esta síntese vai de encontro aos objetivos enunciados no Plano de Atividades, sendo possível concluir que todas as atividades previstas foram desenvolvidas.

Tabela 2: Descrição das atividades realizadas durante o período de estágio

Estudo	Questionário de Exequibilidade	Visita de Qualificação	SIV	Marcação e Agendamento de visitas	Preparação de Visitas	Acompanhamento de Visitas	Processamento de Amostras	CRF	Resolução de queries	ISFS	Atualização da base de dados interna	Reembolso de despesas dos participantes	MOV	COV
AMG142				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
AMG 143				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
AMG 146				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
M18-891				✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	
M22-000				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
M23-696				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
M23-698				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
CERES				✓	✓	✓	N/A	✓	✓	✓	✓		✓	
SUNNY				✓	✓	✓					✓		✓	
APOLO											✓			✓
SPECIFI-PSO			✓											
PAIS														✓
Alumis	✓													
DeLLphi-304			✓								✓			
Elissar								✓	✓	✓	✓			
Cambria					✓	✓		✓	✓	✓	✓			
MK 008								✓	✓	✓	✓			
MK 689					✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Oberon						✓		✓	✓	✓	✓			
Paloma								✓	✓		✓		✓	
TED					✓	✓								
DESTINY Breast-06								✓	✓					
Serena-4					✓	✓		✓	✓		✓			
ML-ORI-201			✓											
AVP-786		✓												
LOGOS								✓	✓					
Alector								✓	✓					
Pacific 9								✓	✓					

Legenda: N/A: Não Aplicável

De forma a conseguir-se fazer uma análise mais pormenorizada das atividades realizadas no Estágio, a **Tabela 3** quantifica todas as tarefas efetuadas.

Tabela 3: Descrição e contabilização das atividades realizadas durante o período de estágio

Descrição da atividade	Número de vezes realizada
Acompanhamento do preenchimento do Questionário de Exequibilidade	1
Visitas de Qualificação	1
Acompanhamento da Submissão de PICs	1
Visitas de Início (SIV)	2
Preparação das Visitas dos Participantes	77
Presença nas Visitas dos Participantes	83
Processamento de amostras biológicas	73
Pedido de recolha de amostras biológicas	70
Preenchimento do CRF	135
Resolução de <i>Queries</i>	78
Organização do dossiê do Participante	56
Requisição de Kits de Estudos	4
Marcação e Agendamento de visitas	32
Reembolso das despesas aos Participantes	53
Visitas de Monitorização (MOV)	20
Visitas de Encerramento (COV)	2

A implementação de um Estudo Clínico decorre em diferentes fases (**Figura 8**). A equipa de coordenação tem o papel crucial de fazer com que estas fases decorram de forma eficiente e com o mínimo de erros possível.

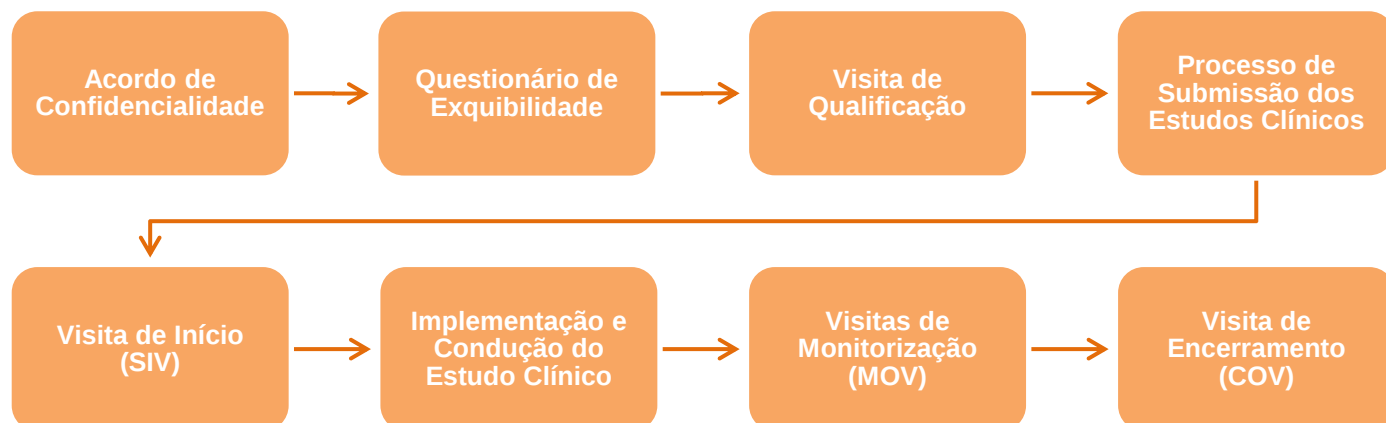


Figura 7: Esquema representativo das fases do processo de Condução de um Estudo Clínico

No presente Relatório serão descritas todas as fases e as atividades que foram realizadas durante o Estágio.

Acordo de Confidencialidade

Os Estudos Clínicos iniciam assim que o Promotor ou quem os representa, os Monitores, entram em contacto com o Centro de Investigação. Este contacto, feito diretamente com o IP e/ou com a equipa de coordenação, tem como objetivo, verificar se existe interesse na implementação e consequente condução do Estudo Clínico proposto.

Caso exista interesse, o promotor envia para o Centro o Acordo de Confidencialidade (ou *Confidential Disclosure Agreement*, CDA). O CDA é o documento que serve como prova para a não divulgação de qualquer informação, para que, posteriormente, o promotor possa enviar a documentação relativa ao estudo. Este documento terá de ser assinado pelo Investigador Principal ou pelos Administradores do Hospital (CDA Institucional) e pelo Promotor ou quem o representa.

Os Coordenadores de Estudos auxiliam neste processo, sendo o elo de ligação entre o Promotor e o IP, tendo como tarefas a recolha das assinaturas necessárias para o CDA e o envio do mesmo para o Promotor.

Questionário de *Feasibility* (Exequibilidade)

Depois do Acordo de Confidencialidade ser devidamente assinado, o Promotor envia o Protocolo ou a sua Sinopse, caso ainda não exista uma versão final do documento. Este documento descreve os objetivos, Critérios de Inclusão e Exclusão da população, o Medicamento Experimental (ME) ou a Intervenção em causa e os procedimentos do estudo. Juntamente com este documento é enviado para o Investigador Principal, o Questionário de Exequibilidade (ou Questionário de *Feasibility*), em formato eletrónico ou em papel.

Este questionário tem o intuito de avaliar a viabilidade de determinado Estudo no Centro de Investigação. Para tal, apresenta questões sobre as condições do Centro (existência de recursos humanos qualificados e, infraestruturas e equipamentos adequados), a experiência prévia do IP e da Equipa de Coordenação, o interesse do Centro em conduzir o Estudo, a existência de estudos competitivos e a estimativa de recrutamento prevista para o estudo associado.

O preenchimento deste Questionário é tarefa do IP, podendo ter a ajuda dos Coordenadores, que são quem o retorna para o Promotor.

Durante o período de estágio assisti ao preenchimento de um Questionário de Exequibilidade do estudo ALUMIS, um estudo de Dermatologia.

Visita de Qualificação

Depois de analisar as respostas, cabe ao Promotor decidir se o Centro é elegível ou não para o estudo. Caso a decisão seja favorável, o Coordenador procede ao agendamento da Visita de Qualificação (ou *Site Qualification Visit*, SQV), tendo em conta a disponibilidade de todos os membros da futura Equipa de Investigação do estudo (Equipa de Enfermagem, Serviços Farmacêuticos, Laboratório Local, entre outros).

Esta visita é realizada pelo Monitor, em representação do Promotor, tendo como objetivo confirmar as respostas dadas pelo Centro ao Questionário de Exequibilidade, quer a nível de infraestruturas, recursos humanos e equipamentos, e ainda apresentar o

protocolo do Estudo (critérios de elegibilidade, objetivos e os procedimentos a realizar nas visitas dos participantes).

Após esta Visita, o Promotor deve notificar o Centro, nas pessoas do IP ou Coordenador de Estudos se o Centro foi ou não selecionado, justificando caso não o seja.

Durante o estágio tive presente na Visita de Qualificação do estudo de dermatologia, AVP-786.

Processo de Submissão dos Estudos Clínicos

No caso de o Centro ser selecionado, é iniciado o Processo de Submissão dos Estudos Clínicos. Este processo começa pela submissão do estudo às Autoridades Competentes (AC) e, no caso das Unidades CUF, posteriormente às entidades internas da empresa.

Submissão às Autoridades Competentes

Em Portugal, as AC que deverão emitir o seu parecer, através do CTIS, sobre a submissão de um Ensaio Clínico ou de um Estudo de Intervenção com Dispositivos Médicos são a CEIC e o INFARMED.

O promotor ou a *Contract Research Organization* (CRO) que o representa, é o responsável pela submissão da documentação às AC. A equipa de coordenação de cada Centro deverá agilizar a correta recolha e fornecimento de toda a documentação enunciada de seguida:

- **Currículo Vitae (CV) do IP e Certificado GCP:** Documentos que comprova toda a sua experiência, incluindo em Estudos Clínicos prévios. O CV deve estar assinado e datado pelo próprio, tendo uma validade máxima de 2 anos. Nas Unidades CUF existe uma base de dados interna onde são armazenadas diversas documentações relativas à Investigação

Clínica e aos vários Estudos, sendo os CVs dos IP um desses documentos. Caso não esteja disponível ou tenha passado de validade, o Coordenador deve dar indicação para a atualização dos documentos em falta e recolher a assinatura dos mesmos, de forma a enviar ao Promotor.

- **Declaração de Interesses Financeiros:** Documento assinado pelo IP em que o mesmo declara se possui, ou não, interesses económicos ou pessoais suscetíveis de influenciar a sua imparcialidade e participação no Estudo.

- **Página de Assinatura do Protocolo:** Página que comprova que o IP concorda em conduzir o estudo conforme descrito no Protocolo. Sempre que houver atualizações e sejam desenvolvidas novas versões, os Coordenadores deverão articular com o IP a revisão das alterações e a assinatura do mesmo.

- **Brochura do Investigador (BI):** Documento que reúne todos os dados clínicos e não clínicos do ME relevantes para o ensaio. A página da assinatura da BI deve ser assinada pelo IP e sempre que existirem atualizações e sejam desenvolvidas novas versões, os Coordenadores deverão articular com o IP a revisão das alterações e a assinatura do mesmo.

- **Declaração de vínculo do Coordenador de Estudos:** Declaração que comprova que o Coordenador de Estudos faz parte da Equipa de Investigação do Hospital onde o Estudo irá decorrer e determinado Estudo e que respeita a confidencialidade dos dados a que tem acesso.

- **Declaração de condições do centro:** Documento assinado pelo Diretor do Serviço envolvido no Estudo em questão, que comprova que o seu Serviço dispõe de infraestruturas, equipamentos e de uma Equipa de Investigação adequadas para a correta condução do Estudo, respeitando as Boas Práticas Clínicas (ou *Good Clinical Practices*, GCP). Este documento identifica também a Equipa de Investigação que irá participar no Estudo.

- **Declaração dos Serviços Farmacêuticos e Circuito do medicamento**

experimental: Declaração assinada pelo Diretor dos Serviços Farmacêuticos do Centro de Ensaio, que comprova a existência das condições necessárias para a condução do estudo, nomeadamente o circuito do medicamento, ou seja, o modo de receção, armazenamento, preparação, dispensa, administração, contabilização e destruição ou devolução dos medicamentos a utilizar no EC. Neste documento também é descrita a Equipa Farmacêutica com responsabilidade no estudo. A equipa é composta por um conjunto de farmacêuticos que varia de acordo com o Estudo – nas Unidades CUF, existe uma equipa alocada aos Estudos Oncológicos e outra alocada aos Não-Oncológicos.

- **Contrato financeiro:** Documento que vincula o acordo celebrado entre o Promotor (ou CRO em sua representação), o IP e o CA do Centro de Investigação, no que concerne aos termos legais e financeiros no âmbito do estudo. O contrato tem o intuito de delinear os direitos e responsabilidades de cada uma das entidades envolvidas, o modo de distribuição de verbas pela Equipa de Investigação, os custos associados a cada procedimento do ensaio e o reembolso das despesas dos participantes, prazos para pagamentos entre outros aspetos relativos à condução do estudo.

Em primeiro lugar, o Promotor envia uma versão de rascunho do Contrato para os Coordenadores. Nas Unidades CUF, a avaliação e análise desta versão é da responsabilidade do Coordenador, do Departamento Jurídico (DAJ) e do Departamento Financeiro da CUF Academic Center. Para tal, o Coordenador envia o documento para o Departamento Financeiro, avaliando e propondo alterações à parte financeira. É da sua responsabilidade, enviar informações sobre a equipa de Investigação do estudo, certificando-se que esta é a que é apresentada na Declaração do Diretor de Serviço e até, sobre a distribuição do lucro remanescente do Estudo pelos elementos da Equipa. Cabe ao IP definir como será feita a distribuição de percentagem de valores entre ele próprio e os Sub-Investigadores. De seguida, o Contrato é enviado para análise do DAJ, de forma a que os valores e interesses legais da CUF sejam respeitados, negociando com o Promotor possíveis cláusulas com as quais possa não concordar.

Assim que a versão final do contrato estiver aprovada, as 3 partes, Promotor, IP e CA do Centro devem assinar e guardar o documento – uma cópia é enviada para o Promotor, outra é arquivada no ISF do respetivo Estudo e outra é guardada no CA do Centro.

A Equipa de Coordenação tem um papel fulcral neste processo, sendo o elo de ligação entre o Monitor e as restantes entidades envolvidas no processo. Os Coordenadores devem fornecer ao Departamento Financeiro e ao DAJ informações que estes solicitem, garantindo que todo este processo é célere para que o Centro seja ativado, mantendo uma atitude crítica, certificando-se que o está a ser negociado está de acordo com os valores da CUF.

No decorrer do estágio, foi possível acompanhar a recolha das assinaturas dos vários intervenientes e, posteriormente, o envio do Contrato para o Monitor do estudo ACT17967.

Para além destes documentos, o Promotor também solicita outros documentos de forma a poder dar início ao Estudo no Centro correspondente, nomeadamente:

- **CV de todos os elementos da Equipa de Investigação:** CV assinado e datado de cada membro da Equipa, seja, Sub-investigadores, coordenadores, enfermeiros, farmacêuticos, entre outros. Este documento deve ser atualizado, sendo que tem uma validade máxima de 2 anos;
- **Certificado de Boas Práticas Clínicas de todos os elementos da Equipa de Investigação:** Documento que comprova que toda a Equipa tem treino em GCP;
- **Certificados de calibração de todos os equipamentos necessários para o decorrer do Estudo:** Documentos que certificam que os equipamentos se encontram aptos para a realização do estudo no centro. Alguns exemplos destes equipamentos são termómetro, balança, centrífuga, frigorífico e arcas congeladoras;

- **Valores de referência do Laboratório Local:** Documento onde constam os valores de referência dos parâmetros analisados em análises laboratoriais no Laboratório do Centro;
- **Certificado IATA:** Documento necessário para os Coordenadores das Unidades CUF, visto que são eles os responsáveis pelo processamento e envio de amostras biológicas.

Submissão às Entidades Internas da CUF

Nas Unidades CUF, todos os estudos têm de ser aprovados por entidades internas, sendo elas, a Comissão de Ética para a Saúde (CES), o Departamento de Proteção de Dados (ou *Data Protection Officer*, DPO), o Departamento Jurídico (DAJ), se aplicável, e o Conselho de Administração (CA), para verificarem se um Estudo cumpre os requisitos éticos e se se enquadra com os valores da rede CUF. Este processo decorre em simultâneo com o de negociação do Contrato Financeiro, sendo que os estudos só iniciam quando têm o parecer favorável destas entidades.

A Submissão dos documentos é feita através do ClipOne, uma plataforma interna, que permite que a submissão para a CES e para o DPO ocorra de forma simultânea, e que nela sejam respondidas as questões levantadas pelas duas entidades. Para tal, deve-se clicar em Novo *Workflow* e seleccionar a opção que diz "Submissão de Estudos Clínicos", introduzindo o nome do estudo que irá ser avaliado. De seguida, deverá ser anexada a documentação necessária para análise.

No caso da submissão de Ensaios Clínicos ou Estudos Observacionais da Indústria, o Coordenador deve submeter a seguinte documentação:

- Identificação completa do Promotor e dados de contacto;
- Declaração das Condições do Centro;
- Declaração da Farmácia e Circuito do Medicamento Experimental, se aplicável;

- Curriculum Vitae do Investigador Principal;
- Protocolo e Sinopse do Ensaio;
- Brochura do Investigador e Resumo das Características do Medicamento (SmPC), se aplicável;
- Caderno de Recolha de Dados (CRF);
- Consentimento Informado Livre e Esclarecido;
- Documentos fornecidos aos doentes, caso seja aplicável;
- Processo de Submissão à CEIC e INFARMED e respetivas aprovações, caso estejam disponíveis e caso seja aplicável;
- Seguro, se aplicável;
- Fluxo de tratamento de dados preenchido.

Caso sejam Estudos da Iniciativa do Investigador, é da responsabilidade do IP submeter a documentação enumerada de seguida:

- Formulário de submissão de Projeto de Investigação Clínica (PIC);
- Declaração de Diretor de Serviço;
- Curriculum Vitae do Investigador Principal;
- Protocolo e Sinopse do PIC;
- Caderno de recolha de dados;
- Consentimento Informado;
- Seguro, se aplicável.

Assim que a CES der um parecer favorável ao Estudo e que o DPO aprove o mesmo, os Coordenadores serão notificados e a decisão fica acessível no ClipOne.

No momento em que as Autoridades Competentes Nacionais e as Autoridades Internas das Unidades CUF dão a sua aprovação, pode dar-se início ao Estudo.

Visita de Início (SIV)

Depois da aprovação do Estudo pelas Autoridades mencionadas anteriormente, é realizada a Visita de Início (ou *Site Initiation Visit*, SIV), com o objetivo de treinar os elementos da Equipa de Investigação no protocolo do estudo. Esta visita é conduzida por um Monitor (em representação do Promotor ou de uma CRO).

Como é crucial que toda a Equipa de Investigação responsável pelo estudo esteja presente, é função do Coordenador que o seu agendamento seja feito tendo em conta a disponibilidade de todos os elementos. Na eventualidade de algum dos elementos da Equipa não puder comparecer ou entre para a equipa a posteriori, é necessário que este seja treinado por um monitor ou outro elemento da equipa que tenha marcado presença na SIV.

Antes da SIV ocorrer, o Promotor deve enviar o material necessário para determinado estudo, por exemplo, dossiês dos participantes e ISF, kits para a recolha de amostras biológicas, manuais de laboratório, e equipamentos como telemóveis ou tablets para a realização dos questionários. Alguns Promotores requerem que antes da SIV ocorrer sejam assinados documentos como:

- **Formulário de Conflitos de Interesses (ou *Financial Disclosure Form*, FDF)**
 - Documento que declara se o IP ou Sub-Investigadores têm interesses financeiros com a instituição Promotora do Estudo e com o próprio produto em investigação;
- **Formulário de Proteção de Dados Pessoais;**

Durante a SIV, o Monitor aborda vários tópicos, tais como, contextualização da área terapêutica e do ME/Dispositivo Médico em estudo, apresentação dos critérios de inclusão/exclusão dos Participantes, procedimentos a realizar nas visitas, explicação das plataformas que irão ser utilizadas no Estudo, tal como, CRF, Sistemas de Aleatorização (Sistemas de Resposta Interativa por Voz (IVRS) e o Sistemas de Resposta Interativa por

web (IWRS)) e a plataforma para acesso aos relatórios do laboratório central, também é feita a explicação plano de monitorização.

No final desta Visita é necessário que o monitor recolha as assinaturas de alguns documentos, que o Coordenador de Estudos posteriormente deverá arquivar no ISF (Investigator Site File). Estes documentos são os que enumero de seguida:

- **Registo de Delegação de Responsabilidades (ou *Delegation log*)** - Documento onde são registados todos os elementos da Equipa de Investigação e funções a cada um alocadas;
- **Registo de Treino (ou *Training log*)** - Documento de registo de todos os membros da Equipa de Investigação que receberam treino no Estudo e nos seus procedimentos.

Depois da SIV, o Centro fica ativo e dá-se início ao recrutamento de participantes para o respetivo estudo.

No decorrer do Estágio, foi possível acompanhar Visitas de Início de dois estudos, um de Dermatologia, SPECIFI-PSO e outro de oncologia, DeLLphi-304.

Implementação e Condução do Estudo Clínico

Recrutamento de Participantes

O recrutamento de participantes é das etapas mais desafiadoras da condução de um Estudo Clínico, já que em alguns deles o período de recrutamento é relativamente curto e os critérios de elegibilidade são restritos.

A identificação de potenciais participantes pode acontecer de diversas formas, por exemplo: através da identificação de participantes nas consultas de prática clínica da especialidade em causa; por referência do IP do estudo para o Centro ou; através da apresentação e discussão dos estudos nas reuniões dos Serviços Clínicos, levando à referência por parte de outros médicos, que não fazem parte da equipa de investigação, da mesma ou de diferentes especialidades.

A equipa de coordenação tem um papel fulcral neste processo, acompanhando os investigadores na seleção de potenciais participantes, através da revisão e confirmação do cumprimento dos critérios de elegibilidade.

Screening

Os potenciais participantes que cumprem todos os Critérios de elegibilidade são abordados pelos investigadores durante as consultas de rotina ou através de contacto telefónico, onde o Estudo é explicado, de forma sucinta e, caso exista interesse, o Coordenador, em articulação com o médico do Estudo, é responsável por agendar uma Visita de Screening.

Na visita de Screening, o Estudo é explicado com um maior detalhe, sendo dever do IP esclarecer todas as dúvidas que o potencial participante possa ter e elucidar sobre todos os seus direitos, dando o tempo necessário para que este possa refletir sobre a sua participação. Caso o potencial participante, ou o seu representante legal, aceite participar deve proceder à assinatura de duas cópias do Formulário do Consentimento Informado Livre e Esclarecido, para que uma seja entregue ao participante ou ao seu representante legal e a outra seja armazenada no Centro do Estudo, no Dossiê do Participante.

Assim que o processo de obtenção do Consentimento Esclarecido estiver concluído, é iniciada a fase de *Screening*, que normalmente tem a duração de 28 dias, onde é confirmada a elegibilidade do participante. Nesta Visita, também lhe é atribuído o seu número de participante (*Subject Number*), para que lhe seja garantida a confidencialidade dos seus dados. O *Subject Number* é obtido através do Sistema IWRS. Esta plataforma servirá também para a randomização dos participantes, para a dispensa da medicação e, caso seja necessário, para a descontinuação da participação do indivíduo no Estudo.

Os procedimentos habituais que se realizam no período de Screening são:

- Recolha de dados demográficos;
- Recolha de informações relativas ao historial médico;

- Recolha de hábitos tabágicos e de consumo de álcool;
- Recolha da medicação concomitante;
- Execução de exame físico;
- Medição de sinais vitais;
- Colheita de amostras biológicas (sangue e/ou urina);
- Realização de testes de gravidez, caso seja aplicável;
- Exames complementares de diagnóstico.

Assim que os resultados de exames e análises estiverem disponíveis, o IP deverá verificar a elegibilidade do participante. Caso o participante cumpra todos os Critérios de Inclusão e nenhum de Exclusão, definidos no Protocolo do Estudo, poderá iniciar a fase de tratamento. Caso tal não aconteça, o indivíduo é considerado como *Screening Failure*. Existem estudos em que é possível realizar um *Rescreening*, durante um determinado período descrito em protocolo, para que seja possível reavaliar os Critérios de Elegibilidade e decidir a sua participação no Estudo.

Acompanhamento das visitas do Participante

De forma a que as Visitas decorram de acordo com o estipulado no Protocolo, é função da equipa de coordenação, a preparação e o acompanhamento das Visitas dos participantes.

Na **Figura 9** encontram-se enumeradas as atividades de Coordenação que devem ser realizadas anteriormente, durante e posteriormente cada Visita.

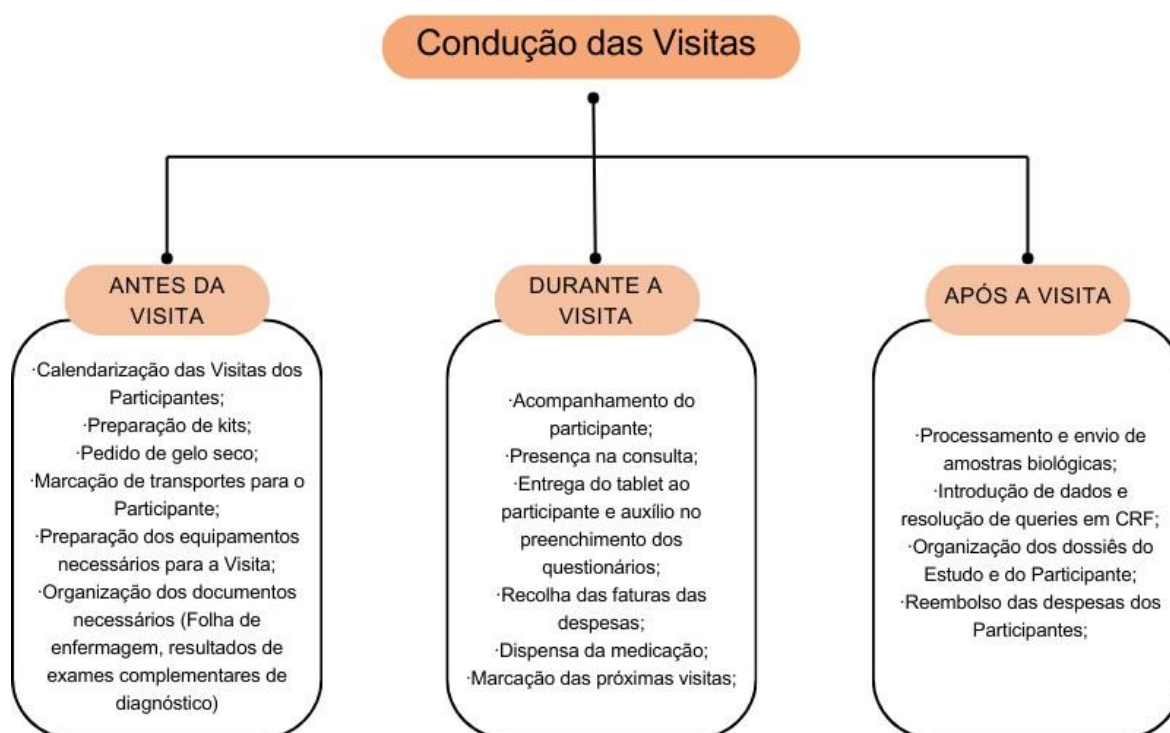


Figura 8: Esquema das atividades de Coordenação inerentes às Visitas dos participantes

Antes da Visita do Participante

A equipa de coordenação deve assegurar uma preparação cuidadosa de cada Visita, já que os procedimentos que irão ser realizados variam de acordo com o Estudo e do tipo de Visita, para que tudo funcione de forma eficiente, prevenindo desvios ao Protocolo. Antes das Visitas, as tarefas que devem ser desempenhadas são:

- **Calendarização das Visitas dos Participantes**

A calendarização de cada Visita deve ser realizada tendo em conta as janelas temporais definidas pelo Protocolo, sendo função da equipa de coordenação fazer com que tal aconteça. Para tal, a equipa deve verificar a disponibilidade do participante, do IP e dos restantes membros da Equipa de Investigação que sejam necessários.

De forma a facilitar e otimizar todo este processo, a equipa de coordenação do Hospital CUF Descobertas tem um documento partilhado onde são registadas, para cada Estudo Clínico, as visitas agendadas e os intervalos permitidos, de acordo com os protocolos, para as marcações das visitas e procedimentos seguintes.

Nos hospitais CUF, os procedimentos que se realizem no âmbito dos Estudos Clínicos, como consultas ou exames, têm de estar associados à Entidade Financeira Responsável (EFR) do respetivo promotor, de forma a que seja este a pagar e evitando que sejam cobradas despesas aos participantes.

De seguida, a equipa de coordenação informa o participante sobre a data e hora dos procedimentos que deve realizar durante a visita, através de contacto telefónico ou por e-mail. Neste contacto, o coordenador também deverá lembrar que leve o tablet ou telemóvel do estudo e, em casos que o Participante tome a medicação em casa, deve lembrá-lo que deve fazer a devolução dos frascos do ME, e entregar os documentos de registo diário da toma de medicação. O coordenador deverá, também, informar os membros da Equipa de Investigação que intervirão na Visita correspondente sobre a data e hora da mesma.

- **Preparação de kits e envio de amostras biológicas**

O coordenador responsável tem a responsabilidade de preparar o kit para a visita correspondente. Para tal, deverá perceber qual é o kit associado, tendo em conta o tipo de visita e estudo associado, identificando os tubos (de colheita e de transporte) com o número do participante e preencher as folhas de requisição (que vêm dentro do kit), com a data e hora da colheita do material biológico, número do Participante, identificação da visita, assinatura e contacto do membro da equipa que está a completar o formulário.

A colheita é feita pela equipa de enfermagem do serviço do estudo ou no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital. Nas Unidades CUF, o processamento das amostras é feito pela equipa de coordenação, e é feito tendo em conta os procedimentos descritos no manual de laboratório do estudo em causa. Depois de processadas, o coordenador deve

garantir que as amostras são armazenadas as condições descritas no Manual do Laboratório, podendo ficar armazenadas em temperatura ambiente ou em gelo.

De seguida, procede-se ao envio das amostras para Laboratório Central. No caso de as amostras serem enviadas em temperatura ambiente, faz-se um contacto para que exista a recolha pela transportadora, tendo em conta, que devem ser enviadas no próprio dia de formas a evitar uma possível danificação da amostra. Nesta chamada, o Coordenador deve indicar o código presente na carta de porte, a morada da recolha, as horas e o número de telemóvel associado ao agendamento. No caso de serem enviadas amostras congeladas, as amostras ficam armazenadas no Laboratório de Patologia Clínica da CUF, até que o estafeta da transportadora vá buscar as amostras em gelo seco. Coloca-se as amostras biológicas em caixas de envio para o Laboratório Central, anexando as cartas de porte contendo informações sobre o remetente e o destinatário.

Durante o estágio, foi possível preparar kits e proceder ao envio de amostras biológicas de diferentes Estudos, entre eles, AMG142, AMG143, AMG146, M18-891, DRI-17849 e M23-698.

- **Pedido de gelo seco**

Como referido anteriormente, o envio das amostras congeladas requer que as amostras sejam enviadas para o Laboratório Central em gelo seco. Desta forma, o Coordenador terá de solicitar gelo seco e agendar o pedido de entrega das amostras.

- **Marcação de transportes para o Participante**

Alguns Promotores de Ensaaios Clínicos fornecem um serviço de transporte, de forma a facilitar a deslocação e evitar que os participantes tenham custos. Este serviço engloba o transporte do local de residência até ao Centro e o seu regresso.

O Coordenador deve agendar o transporte, contactando a empresa de táxis contratada pelo promotor fornecer informações como, o nome e número do Estudo associado, número do participante e o seu contacto telefónico e as moradas de origem e de destino.

- **Preparação dos equipamentos necessários para a Visita**

Algumas Visitas necessitam de equipamentos fornecidos atempadamente pelo promotor, tais como tablet, medidor de sinais vitais, eletrocardiógrafo, entre outros. A equipa de coordenação deve confirmar o bom funcionamento dos equipamentos com a devida antecedência.

- **Organização dos documentos necessários**

Anteriormente a uma Visita, o Coordenador deve imprimir as análises e exames das Visitas anteriores que ainda não tenham sido arquivadas, e completar o cabeçalho dos documentos que serão preenchidos durante a Visita (por exemplo, *Checklist* de Critérios de Elegibilidade ou questionários) arquivando tudo no dossiê do Participante.

Também, é função do coordenador imprimir uma folha de registo de enfermagem, documento-fonte, onde a equipa de enfermagem delegada no respetivo Estudo deve registar os sinais vitais, horas de colheita de amostras biológicas e de toma da medicação e, indicar se o participante se encontra em jejum, entre outras informações. As Unidades CUF têm um formato universal para este documento, para que seja desenvolvido de forma transversal a todos os Estudos. Neste documento consta, o nome do Estudo, o número da visita, o nome e número do Participante e/ou o código interno do mesmo no Hospital.

Acompanhamento das visitas do Participante

Durante as visitas as atividades desempenhadas pelo Coordenador são as que enunero de seguida:

- Acompanhar o participante durante a recolha de amostras biológicas, realização de exames, etc.;
- Estar presente na consulta, de forma a se certificar que toda a informação necessária fica registada em Processo Clínico;
- Entregar o tablet ao participante para que responda aos questionários necessários;

- Recolher a Medicação Experimental devolvida pelo participante e entregar à farmácia do Centro para que seja feita a verificação e comunicação da *compliance*;
- Marcação das consultas seguintes;
- Recolher as faturas das despesas.
- Dispensa e Contabilização do Medicamento Experimental

Durante a visita do participante e, após ser realizada a avaliação física e clínica do mesmo, o IP procede à dispensa da Medicação Experimental através do sistema IVRS ou IWRS. A prescrição é feita pelo IP através da plataforma adequada, sendo necessário confirmar diversos dados do participante, tais como, número do Participante; número da visita, data de nascimento e peso. Depois do IP e do coordenador confirmarem estas informações, o sistema atribui automaticamente o lote do ME ao participante e envia o pedido de dispensa ao farmacêutico delegado. O coordenador recebe o ME devidamente armazenado e, confirma o número do lote e do participante na requisição, assinando a mesma.

Nos estudos em que a medicação é administrada no Centro, os Serviços Farmacêuticos procedem à contabilização e validação das embalagens utilizadas, preparando as mesmas para que o Coordenador entregue o ME à Equipa de Enfermagem e seja administrada ao participante.

Caso a medicação seja realizada de forma ambulatoria, o participante deverá preencher os documentos de registo diário da toma de medicação, onde é registada a data e hora da toma da medicação, e devolver as embalagens do ME ao Coordenador, para que o mesmo as leve para os Serviços Farmacêuticos do Centro. Neste local, é realizada a contabilização da medicação e verificada a *compliance*, um indicador de adesão a terapêutica em causa. Caso seja detetado que o participante não toma medicação de acordo com o descrito no Protocolo do Estudo, o Coordenador e o IP são informados, podendo até ser descontinuado do Estudo.

Durante o período de Estágio foi possível acompanhar o processo de dispensa e contabilização do ME da maioria dos Estudos de Dermatologia acompanhados, sendo estes AMG142, AMG143, AMG146, M18-891, DRI-17849 e M23-698.

Após a Visita do Participantes

- **Introdução de dados e Resolução de queries em CRF**

O *Case Report Form* (ou CRF) é uma plataforma adaptada ao protocolo de cada Estudo Clínico, que permite recolher os dados dos participantes para que o Promotor tenha acesso à informação e faça a respetiva análise dos dados. O CRF pode apresentar-se em dois formatos, em papel ou em formato eletrónico (ou *Electronic Case Report Form* - eCRF), sendo que, atualmente, é o último que tem sido usado maioritariamente, já que a qualidade dos dados e a sua análise estatística são significativamente mais vantajosos.

O Coordenador deverá preencher o CRF com base na informação que consta nos documentos-fonte, sendo estes, a folha de enfermagem, o processo clínico do participante, os resultados dos exames e análises de laboratório local. Os dados introduzidos em CRF são, por exemplo, dados demográficos, História Médica do Participante, datas dos procedimentos (assinatura do CI e Visitas de seguimento), resultados laboratoriais, Medicação Concomitante e Eventos Adversos (AEs). Apesar de variar tendo em conta o Promotor, o tempo de preenchimento deve ocorrer no prazo máximo de 5 dias, a contar a partir da data da visita sendo que este tempo funciona como um medidor de desempenho do Centro.

Durante o processo de preenchimento do CRF, caso o Coordenador perceba que existem informações em falta no processo clínico, deve avisar o IP, de forma a que acrescente esta informação, realizando uma adenda ao processo.

Todos os dados inseridos em CRF são alvo de verificação por parte do próprio sistema, pelos *Data Managers* do Promotor e pelos Monitores do Estudo. Caso sejam detetados desvios ao Protocolo ou alguma inconformidade na introdução de dados, são

emitidas *queries*, com o problema identificado. O Coordenador deve responder às *queries* com a maior brevidade possível.

Durante o período de Estágio foi possível o contactar com diversas plataformas de CRF, entre elas, Medidata, ORACLE e VEEVA.

- **Organização dos dossiês do Estudo e do Participante**

Cada participante de um Estudo tem um dossiê, onde o Coordenador coloca os documentos fonte associados a cada um deles. Esses documentos são os seguintes:

- Consentimento Informado assinado e datado;
- Processo clínico de cada visita assinado e datado pelo IP;
- Folha de Enfermagem assinada e datada pelo Enfermeiro;
- ECG avaliado, assinado e datado pelo Investigador, se aplicável;
- Exames adicionais (tais como, relatórios imagiológicos);
- Folha de dispensa assinada e datada pelo IP e Farmacêutico;
- Análises clínicas assinadas e datadas pelo IP;
- Folha de requisição do gelo seco;
- Carta de porte.

A correta organização dos dossiês é responsabilidade do Coordenador de Estudos Clínicos.

- **Reembolso das despesas dos Participantes**

Segundo a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, que aprova a Lei da Investigação Clínica (LIC), em Portugal não podem ser concedidos quaisquer incentivos ou benefícios financeiros aos participantes (3), no entanto deve ser feito o reembolso das despesas que advêm da sua participação num Estudo Clínico.

Para tal, o participante deverá guardar e entregar todas as faturas das despesas que tenha tido ao Coordenador. As despesas podem ser de transporte, combustível, portagens,

estacionamento, alimentação e até perdas salariais por ter de ir ao Centro, durante o seu período de trabalho, realizar procedimentos do Estudo.

Durante a assinatura do CI é explicado ao participante de que forma será feito o reembolso, podendo ser efetuado por transferência bancária ou através de um cartão pré-pago.

Caso o reembolso seja feito por transferência bancária, o coordenador deve enviar as faturas, devidamente anonimizadas, para o Monitor, para que este envie ao promotor do Estudo de forma a proceder à validação das despesas. Assim que são validadas, o Departamento Financeiro do grupo CUF emite uma fatura ao Promotor com o montante definido para que o promotor efetue a transação. Esta fatura é enviada para o Coordenador, que juntamente com a informação bancária do participante, envia para o Departamento de Tesouraria. Assim que o Promotor efetue o pagamento ao Centro, este Departamento procede à retribuição do montante ao participante.

Uma outra forma de se proceder ao reembolso das despesas é pelo carregamento de um cartão pré-pago. Neste caso, o participante terá de consentir com a partilha de alguns dados pessoais, assinando um CI destinado para o efeito. O Coordenador submete os recibos das despesas, devidamente anonimizadas, numa plataforma escolhida pelo Promotor, e assim que a despesa seja aprovada pelo Promotor, é carregado o cartão com o valor associado.

Nos estudos de Dermatologia, o processo de reembolso de despesas mais adotado pelos Promotores é através de um cartão pré-pago. Desta forma, durante o estágio o processo que mais vezes efetuei foi a submissão dos recibos das despesas através da plataforma *Greenphire*, para Estudos como AMG 142, AMG 143, AMG 146, M18-891 e M23-696.

Visitas de Monitorização (MOV)

Ao longo do decorrer de um Estudo, o Monitor, designado pelo Promotor ou CRO, desloca-se ao Centro de Investigação, de forma a monitorizar a atividade do Centro, verificando se o Estudo está a ser conduzido de acordo com o seu Protocolo, cumprindo com os requisitos Regulamentares e Legais e com as GCP. A estas visitas dá-se o nome de Visitas de Monitorização (ou *Monitoring Visit*, MOV).

O agendamento das Visitas de Monitorização é da responsabilidade do Coordenador do Estudo, que deve ter em conta a disponibilidade do Monitor e dos elementos da Equipa de Investigação com quem o Monitor necessita de reunir. As visitas podem ocorrer de forma presencial ou remota, cumprido a periodicidade estipulada no Plano de Monitorização, que foi apresentado na SIV.

Antes da MOV ocorrer, o Coordenador deve certificar-se que o CRF está atualizado e que não existem *queries* por responder, e também, confirmar se toda a documentação-fonte do Estudo está atualizada e arquivada no Dossiê do participante e no ISF.

Durante a MOV, o monitor deverá rever os documentos-fonte presentes nos dossiês, certificando-se que a informação presente nestes documentos está coerente com os dados introduzidos em CRF. No caso dos Ensaios Clínicos, o Monitor poder-se-á, também, reunir com os Serviços Farmacêuticos do Centro. Nesta visita, o Monitor procede à verificação da informação arquivada no Dossiê da Farmácia (*Pharmacy File*), desde contabilização do Medicamento Experimental, revisão dos registos de temperatura dos locais de armazenamento da Medicação e verificação dos comprovativos do sistema IVRS e IWRS.

Depois da MOV, é dever do Monitor enviar a *Follow-up Letter* para o Coordenador do Estudo. Neste documento são mencionados os assuntos que foram resolvidos e os pendentes que ficam por resolver da Visita. O Coordenador deve resolve-los até à MOV seguinte.

Durante o período de Estágio foram acompanhadas Visitas de Monitorização, remotas e presenciais, dando apoio aos restantes Coordenadores na resolução de pendentes nos estudos AMG142, AMG 143, AMG146, M18, M23 e ainda, MK008.

Visita de Encerramento (COV)

A Visita de Encerramento (ou *Close Out Visit*, COV) marca o término de um determinado Estudo num Centro, sendo a última visita do Monitor ao Centro. O término de estudo pode acontecer devido:

- Ao prazo de acordo com o Protocolo;
- Por decisão do Promotor, devido à falta de participantes recrutados ou caso seja comprovada ineficácia do ME através de análises interinas;
- Por decisão das Autoridades Competentes, por exemplo, devido à falta de segurança e/ou eficácia do ME.

Antes da Visita acontecer, o Coordenador deverá fazer o seu agendamento, tendo em conta a disponibilidade da Equipa de Investigação. É, também, dever do Coordenador garantir que todos os pendentes das Visitas de Monitorização foram resolvidos, os dossiês estão organizados e que o CRF está completo e sem *queries* por resolver.

Durante a COV, o Monitor deverá proceder à recolha das assinaturas pendentes, revisão e arquivo de toda a documentação nos dossiês apropriados, revisão de todos os dados introduzidos em CRF e todas as queries resolvidas e verificação de todos os AEs reportados.

Segundo o Regulamento Europeu relativo aos Ensaio Clínicos, os dossiês do Estudo devem ser arquivados durante, pelo menos, 25 anos após a conclusão do Ensaio Clínico e, 5 anos caso seja um Estudo Observacional. Para tal, são colocadas etiquetas nos dossiês, com o nome e código do Estudo, ano de encerramento do mesmo e o contacto do Promotor.

No Estágio foi possível estar presente em duas COV de Estudos de Dermatologia, uma do estudo PAIS, presencialmente, e a do Estudo APOLO, remotamente.

Discussão crítica

No início do Estágio Curricular foi estabelecido um Plano de Atividades, tal como está exposto no Anexo A. Neste documento estão descritas todas as tarefas a serem realizadas durante o estágio, prevendo-se que no final do Estágio existisse uma autonomia na realização das mesmas por parte do estudante.

Os objetivos enunciados no Plano foram cumpridos, com exceção da “identificação de potenciais participantes para os Estudos Clínicos que estariam a decorrer no Centro de Ensaio”. Este ponto não foi realizado já que nas Unidades CUF, a identificação de potenciais participantes é da responsabilidade dos Investigadores dos respetivos Estudos, podendo esta ser feita através da referenciação interna ou externa e através da análise da base de dados interna do grupo CUF. Contudo, é importante realçar que, durante o período de Estágio, foi possível acompanhar os Investigadores durante a identificação e verificação da elegibilidade dos potenciais Participantes identificados.

Apesar da maior parte do tempo enquanto estagiária ter sido dedicada aos estudos na área de Dermatologia, área essa que, na CUF, tem o maior número de participantes em Estudos, foi, também, possível contactar com Estudos de outras áreas terapêuticas. O contacto com diversos elementos da Equipa de Investigação de várias especialidades, permitiu contactar com vários modelos de trabalho e perceber quais são as diferenças na condução de Estudos de acordo com os diferentes serviços.

Durante o Estágio foi possível acompanhar todas as fases dos Estudos Clínicos (Fase de Exequibilidade, Submissão, Implementação e Condução e Encerramento), permitindo adquirir um maior conhecimento sobre todos os processos inerentes à Investigação Clínica.

Através do contacto com os diferentes Estudos foi possível perceber que os maiores obstáculos durante a sua condução são relativos ao Recrutamento e à Retenção dos participantes, desafios esses que são ainda mais perceptíveis nos Estudos Pediátricos, como é o caso do estudo ML-ORI-201. Na CUF Descobertas foram realizadas seis visitas de Screening para este estudo, sendo que nenhum dos menores e dos seus representantes

legais aceitou a entrada no Estudo. Esta problemática fez-me tentar compreender o porquê de tal acontecer com maior magnitude nos Estudos pediátricos, tendo feito a revisão bibliográfica relativamente a este tema.

De forma a realizar uma análise crítica sobre o funcionamento do Estágio no Hospital CUF Descobertas foi desenvolvida uma análise SWOT, esquematizada na Tabela 3. O objetivo desta análise consiste em analisar no ambiente interno, as forças e fraquezas, e num ambiente externo, as oportunidades e ameaças, de forma a identificar o que correu bem e o que pode ser melhorado no futuro.

Segundo a análise do ambiente interno, as principais forças identificadas consistem no reconhecimento que o Grupo CUF, e os Investigadores que nele trabalham, proporcionam à Investigação Clínica, tornando-se um Centro de referência nas áreas de formação, ensino e investigação em Saúde. Também é importante ressaltar que todos os Estudos Clínicos que se realizam nesta Instituição ocorrem em conformidade com a legislação aplicável e com as Boas Práticas Clínicas. Apesar de muitas vezes o recrutamento ser um grande obstáculo à realização de Estudos, devido à grande limitação que os critérios de elegibilidade colocam, o Centro onde o Estágio foi realizado tem altas taxas de recrutamento. Uma força reconhecida durante o Estágio foi a elevada experiência e competência da Equipa de Coordenação.

É possível identificar algumas fraquezas reconhecidas durante o Estágio, sendo elas, o facto de que na CUF, os Estudos terem de ser aprovados pelas Entidades Internas mesmo que já exista um parecer favorável pela CEIC ou pelo INFARMED para a realização de um Estudo. Na CUF Descobertas, existiam 3 estagiárias, que ficaram alocadas a um Coordenador de Ensaios, cada um responsável por diferentes áreas (um em Estudos Oncológicos do pulmão, outro em Estudos Oncológicos da mama e o terceiro em Estudos de Dermatologia). Durante o Estágio, apesar de todas as estagiárias terem tido a oportunidade de contactar com as várias especialidades, não houve total rotatividade entre os Coordenadores, o que resultou numa menor diversidade, limitando a experiência e o contato com esses estudos. Também é de realçar que, durante o Estágio, existiu pouco

contacto com os Estudos da Iniciativa do Investigador, o que também é identificado como uma fraqueza. Isto porque este tipo de estudos proporciona um conhecimento mais aprofundado relativamente ao processo de desenvolvimento de protocolos de investigação e de estudos observacionais a nível da instituição e a implementação de projetos multicêntricos - uma componente essencial na geração de conhecimento em investigação clínica.

De seguida, irá ser realizada uma análise ao ambiente externo enumerando as oportunidades e as ameaças do presente Estágio.

Relativamente às oportunidades, a CUF promove a sua articulação com diversas Universidades, como é o caso da Nova Medical School e da Faculdade de Medicina de Lisboa, o que permite a captação e o desenvolvimento de talento nesta Instituição. O aumento da capacidade de trabalho em equipa, aliada à comunicação com os diferentes elementos da Equipa de Investigação e com profissionais de diferentes áreas terapêuticas, e o aumento da capacidade de organização e de espírito crítico são fulcrais para uma correta gestão de tempo e de recursos no dia-a-dia de um Coordenador em contexto real de trabalho, constituindo oportunidades passíveis de serem exploradas. O grupo CUF também fomenta a criação de sinergias com Centros de Investigação, que realizem Investigação fundamental em Biologia Molecular, como é o caso do Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (IMM), o que constitui uma mais valia no sentido de aumentar a inovação e competitividade, enquanto facilita o desenvolvimento de tratamentos personalizados, gerando avanços na Saúde.

Foram identificadas como ameaças, o elevado tempo de aprovação pelas Autoridades Nacionais (CEIC e INFARMED), o baixo financiamento no desenvolvimento da Investigação Clínica e a falta de financiamento contínuo em Estudos da Iniciativa do Investigador a nível nacional.

Tabela 3: Análise SWOT do Estágio

Strenghts (Forças)	Weaknesses (Fraquezas)
• Centro de referência nacional e internacional na formação, ensino e investigação em Saúde; • Reconhecimento, pelo Grupo CUF e pelos investigadores, da importância da IC; • Realização de Estudos Clínicos em conformidade com as Boas Práticas Clínicas; • Estágio num Centro com altas taxas de recrutamento; • Equipa de Coordenação qualificada e com vasta experiência em EC;	• Inexistência de tempo alocado exclusivamente à IC, por parte dos Investigadores; • Os Estudos Clínicos têm de ser aprovados pela CEIC e pelo INFARMED, mas também, pelas Autoridades Internas; • Falta de rotatividade entre estagiários nas diversas especialidades; • Pouco contacto com Estudos da Iniciativa do Investigador;
Opportunities (Oportunidades)	Threats (Ameaças)
• Articulação com Universidades o que promove a captação e o desenvolvimento de talento; • Desenvolvimento da capacidade de trabalho em equipa e da comunicação com os diferentes elementos da Equipa de Investigação; • Organização e espírito crítico para a correta gestão de tempo e de recursos; • Criação de sinergias com Centros de Investigação;	• Tempo de aprovação das Autoridades Nacionais elevado; • Investimento financeiro reduzido para o desenvolvimento da IC; • Falta de financiamento contínuo em Estudos da Iniciativa do Investigador;

Conclusão

O Estágio Curricular, etapa final do meu percurso no âmbito do Mestrado em Gestão de IC, foi fundamental para consolidar os conhecimentos teóricos que foram assimilados durante o próprio Mestrado e desenvolver as competências profissionais para exercer a atividade de Coordenação de Estudos Clínicos.

Durante o decorrer do Estágio, foi possível contactar com o dia-a-dia de um Coordenador e experienciar o quotidiano de um cargo dinâmico, permitindo o desenvolvimento da capacidade de comunicação e de trabalho em equipa com os diversos elementos da Equipa de Investigação e profissionais de variadas especialidades. A grande quantidade de tarefas e a imprevisibilidade diária deste cargo permitiu o desenvolvimento da capacidade de adaptação, gestão de tempo e também, autonomia.

Desta forma, o Estágio teve um balanço bastante positivo, onde todos os objetivos definidos inicialmente foram cumpridos com sucesso.

Neste Relatório foi possível primeiramente, contextualizar sobre as dificuldades no Recrutamento e na Retenção de Participantes em População Pediátrica, e numa segunda parte descrever as atividades do quotidiano de um Coordenador de Estudos Clínicos em ambiente real de trabalho, assim como os estudos para os quais estas atividades ocorreram.

Em suma, as competências adquiridas durante o Estágio permitiram uma evolução tanto a nível profissional, como pessoal. O Mestrado em Gestão da Investigação Clínica foi uma experiência enriquecedora que contribuiu significativamente para a minha formação na Coordenação de Estudos Clínicos, sublinhando o papel crucial da Investigação Clínica no avanço científico e na melhoria contínua da qualidade de vida da população.

Bibliografia/ Referências bibliográficas

1. NOVARTIS. “Em Portugal, os ensaios clínicos têm tido uma evolução positiva nos últimos anos, mas existe ainda um elevado potencial de crescimento” [Internet]. 2021 [cited 2024 May 6]. Available from: <https://www.novartis.com/pt-pt/stories/em-portugal-os-ensaios-clinicos-tem-tido-uma-evolucao-positiva-nos-ultimos-anos-mas-existe-ainda-um-elevado-potencial-de-crescimento>
2. AICIB. Estudos clínicos sem intervenção e dados da vida real [Internet]. [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/estudos-clinicos-sem-intervencao-e-dados-da-vida-real/>
3. Assembleia Da República. Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16. Lisboa (Portugal): Diário da República no . 75/2014, Série I.; 2014 [cited 2024 Mar 14]. p. 2450–65 Lei n.º 21/2014, de 16 de abril que aprova a lei da investigação clínica. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-B1_Lei_21_2014_1alt.pdf
4. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: The lay of the land [Internet]. Vol. 359, Lancet. Elsevier B.V.; 2002 [cited 2024 May 1]. p. 57–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11809203/>
5. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. Biochem Med (Zagreb) [Internet]. 2014 [cited 2024 May 1];24(2):199–210. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083571/>
6. Hulley SB., Cummings SR., Browner WS., Grady Deborah, Newman TB. Designing clinical research. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 367 p.
7. Maria do Carmo Jardim Pereira do Vale. ESTUDOS OBSERVACIONAIS [Internet]. [cited 2024 Aug 19]. Available from: lwar1jtKgt7UWSosaNf4Tq8m0DQE575H5cConA6M9_F8YxDhjrSCD4LwFIgUg
8. União Europeia. Regulamento (UE) N.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 relativo aos Ensaios Clínicos de medicamentos para uso humano [Internet]. Jornal Oficial da União Europeia; 2014 [cited 2024 Apr 11]. 1–76 p. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
9. EMA. CTIS key benefits [Internet]. 2021 [cited 2024 May 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ctis-benefits-sme-and-academia-clinical-trials-information-system-ctis-training-fsweeney-ema_en.pdf
10. Adapting to the Evolving European Clinical Trial Regulatory Scenario: An Overview of the Current State of the European Clinical Trials Regulation and Clinical Trials Information System [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://acrpnet.org/2022/02/adapting-to-the-evolving-european->

clinical-trial-regulatory-scenario-an-overview-of-the-current-state-of-the-european-clinical-trials-regulation-and-clinical-trials-information-system/

11. Novo Regulamento Europeu de Ensaaios Clínicos [Internet]. [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://www.informed.pt/web/informed/novo-regulamento-europeu-de-ensaaios-clinicos>
12. Portugal Clinical Trials. Como implementar Estudos Clínicos em Portugal [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.portugalclinicaltrials.com/pt/como-implementar-estudos-clinicos-em-portugal/>
13. INFARMED IP. Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Informed [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.informed.pt/web/informed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaaios-clinicos/estatisticas>
14. Diário da República n.º 32/2024 SI de 2024 02 14, páginas 90 92. Despacho n.º 1739/2024, de 14 de fevereiro [Internet]. [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/1739-2024-848804841>
15. Borges-Carneiro F, Torre Souto M, Silva I, Leão Moreira P, Ferraz de Oliveira P, Lopes DJ, et al. Clinical Trials in Portugal: Past and Future. Position Paper from the Colleges of Clinical Pharmacology and Pharmaceutical Medicine. Acta Med Port [Internet]. 2024 Jul 31; Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/21371>
16. RNEC [Internet]. [cited 2024 Aug 16]. Available from: https://www.rnec.pt/pt_PT
17. Gul RB, Ali PA. Vol. 19, Journal of Clinical Nursing . 2010 [cited 2024 May 7]. p. 227–33 Clinical trials: The challenge of recruitment and retention of participants. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2702.2009.03041.x>
18. Page SJ, Persch AC. Recruitment, retention, and blinding in clinical trials. In: American Journal of Occupational Therapy. 2013. p. 154–61.
19. Apifarma. Ensaaios em Portugal [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 30]. Available from: https://apifarma.pt/wp-content/uploads/2023/10/Ensaaios-clinicos-em-Portugal_vf.pdf
20. Kadam R, Borde S, Madas S, Salvi S, Limaye S. Challenges in recruitment and retention of clinical trial subjects. Perspect Clin Res [Internet]. 2016 [cited 2024 Sep 3];7(3):137. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936073/pdf/PCR-7-137.pdf>
21. Poongothai S, Anjana RM, Aarthi R, Unnikrishnan R, Venkat Narayan KM, Ali MK, et al. Strategies for participant retention in long term clinical trials: A participant -centric approaches [Internet]. Vol. 14, Perspectives in Clinical Research. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2023 [cited 2024 Sep 3]. p. 3–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10003583/pdf/PCR-14-3.pdf>

22. Assembleia Geral das Nações Unidas. Convenção sobre os Direitos da Criança [Internet]. 1989 Nov [cited 2024 Apr 28]. Available from: https://www.unicef.pt/media/2766/unicef_convenc-a-o_dos_direitos_da_crianca.pdf
23. Eurostat. Demography of Europe – 2023 edition [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/interactive-publications/demography-2023#ageing-population>
24. Comissão Europeia. Regulamento (CE) N.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico [Internet]. Jornal Oficial da União Europeia; 2006 [cited 2024 May 7]. 1–19 p. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901>
25. EMA. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11(R1) [Internet]. 2017 [cited 2024 May 7]. p. 1–23. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf
26. Kern SE. Challenges in conducting clinical trials in children: Approaches for improving performance [Internet]. Vol. 2, Expert Review of Clinical Pharmacology. 2009 [cited 2024 May 7]. p. 609–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835973/>
27. Food and Drug Administration. Pediatric Drug Development: Regulatory Considerations-Complying With the Pediatric Research Equity Act and Qualifying for Pediatric Exclusivity Under the Best Pharmaceuticals for Children Act Guidance for Industry [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.fda.gov/media/168201/download>
28. EMA/CHMP/ICH/135/1995. Guideline for good clinical practice E6(R2) [Internet]. 2016 [cited 2024 Aug 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf
29. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Apr 11];79(3):357–69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345947/>
30. Comissão de Ética para a Investigação Clínica. Consentimento Informado (CI) para participação em ensaios clínicos em pediatria [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 17]. p. 1–7. Available from: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+Orientador+CEIC+sobre+Consentimento+Informado+%28CI%29+para+participa%C3%A7%C3%A3o+em+ensaios+cl%C3%ADnicos+em+pediatria/15385b28-a792-4f2b-9a57-efc184f7951c>
31. Gaunt DM, Papastavrou Brooks C, Pedder H, Crawley E, Horwood J, Metcalfe C. Participant retention in paediatric randomised controlled trials published in six major journals 2015–2019: systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 24, Trials. BioMed Central Ltd; 2023 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-023-07333-w>



32. Zhong Y, Zhang X, Zhou L, Li L, Zhang T. Updated analysis of pediatric clinical studies registered in ClinicalTrials.gov, 2008–2019. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 May 7];21(1). Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02658-4>
33. Institute of Medicine (US) Committee on Clinical Research Involving Children; Field MJ BR editors. *Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children* [Internet]. Vol. 2. 2004 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25553/>
34. Lagler FB, Hirschfeld S, Kindblom JM. Challenges in clinical trials for children and young people [Internet]. Vol. 106, *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 2021 [cited 2024 May 7]. p. 321–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077422/>
35. Bourgeois FT, Murthy S, Pinto C, Olson KL, Ioannidis JPA, Mandl KD. Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden. *Pediatrics*. 2012;130(2):285–92.
36. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product-or Population-Specific Considerations IV: Paediatric population [Internet]. 2017 Jul [cited 2024 May 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-or-population-specific-considerations-iv-paediatric-population_en.pdf
37. Ristovska L. Regulations and Data Sources on Pediatric Clinical Studies in the United States and European Union [Internet]. 2020 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.nber.org/sites/default/files/2020-08/Regulations%20and%20Data%20Sources%20on%20Pediatric%20Clinical%20Studies%20in%20the%20United%20States%20and%20European%20Union.pdf>
38. European Commission. 10 years of the EU Paediatric Regulation: Report from the Commission to the European Parliament and the Council.
39. European Medicines Agency. 10-year Report to the European Commission [Internet]. 2017 Aug [cited 2024 May 7]. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-06/paediatrics_10_years_ema_technical_report_0.pdf
40. Bruxelas. Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao Conselho. A situação dos medicamentos pediátricos na UE aos 10 anos do Regulamento Pediátrico [Internet]. 2017 [cited 2024 May 9]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0626>
41. Kauffman RE. Clinical Trials in Children: Problems and Pitfalls [Internet]. [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11127842/>
42. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children [Internet]. Vol. 364, *Lancet*. Elsevier B.V.; 2004 [cited 2024 Jun 16]. p. 803–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337409/>

43. Bassler D, Montori VM, Briel M, Glasziou P, Guyatt G. Early stopping of randomized clinical trials for overt efficacy is problematic. *J Clin Epidemiol*. 2008 Mar;61(3):241–6.
44. Hannah Balfour. Clinical trial trends – what will 2022 bring? [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/168179/clinical-trial-trends-what-will-2022-bring/>
45. Pediatric Trials Network. PTN [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://pediatrictrials.org/our-research/>
46. conect4children [Internet]. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://conect4children.org/about/>
47. Stand4kids [Internet]. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://www.stand4kids.pt/>
48. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). [cited 2024 Sep 6]; Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
49. Quem Somos | CUF [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.cuf.pt/sobre-nos/nossa-historia>
50. Quem Somos | CUF [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.cuf.pt/sobre-nos>
51. Quem Somos | CUF [Internet]. [cited 2024 Mar 17]. Available from: <https://www.cuf.pt/cuf-academic-center/quem-somos>
52. Quem Somos | CUF [Internet]. [cited 2024 Mar 17]. Available from: <https://www.cuf.pt/para-profissionais>

Anexos

Anexo A: Plano de Atividades de Estágio

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

Plano de Atividades

Nome da Instituição: Hospital CUF Descobertas

Nome do Estagiário: Estágio em Coordenação de Estudos Clínicos

Tipo de instituição	
Clinical Trial Unit /Unidade Hospitalar	CUF ACADEMIC CENTER

Tópico do Estágio: Coordenação de Estudos

Nome(s) do(s) responsável(is) pelo Estágio (tutor(es))	Formação académica	Cargo na Instituição acolhedora do estágio	Nº de anos de experiência no tópico de estágio	Nº de estágios acompanhados previamente
Ingrid Mendes de Gouveia	Doutoramento	Coordenadora da Unidade de Ensaios Clínicos	2	2

Tarefas que constituem o plano de atividades:

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

Elaboração de documentos <i>major</i>		Assinalar com x
Desenvolvimento e/ou revisão de protocolos		NA
Desenvolvimento de outros documentos major: sinopse do protocolo e consentimento informado		NA
Submissão CEIC e Infarmed		
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação do INFARMED		NA
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação da CEIC		NA
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação das Comissões de Ética para a Saúde		NA
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação dos Conselhos de Administração		NA
Registo EUDRACT		NA
Revisão e/ou elaboração de contratos financeiros, mediante o disposto legal		NA
Atividades de Monitorização		
Plano de monitorização (elaboração)		NA
Feasibility		NA
Visitas de qualificação		NA
Visitas de início		NA
Visitas de monitorização (quantas)		NA
Visitas de encerramento		NA
Relatórios das visitas		NA

megic

Coordenação de Estudos	
Acompanhamento diário das equipas de investigação	X
Identificar potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer no centro de ensaio	X*
Completar CRFs	X
Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso	X
Acompanhamento de Visitas de exequibilidades	X
Acompanhamento de Visitas de início	X
Acompanhamento de Visitas de encerramento	X
Reuniões com Promotores	X
Organizar e manter atualizados os ISF	X
Elaborar e submeter pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração/ Comissão de Ética do centro de ensaio	X
Completar CRFs	X
Acompanhamento do recrutamento	X
Gestão de amostras biológicas	X

* Nas Unidades CUF, a identificação de potenciais participantes para os Estudos Clínicos é da responsabilidade dos Investigadores dos respetivos Estudos. A identificação também pode ser feita através de referenciação interna ou externa ou até, através de análise da base de dados interna da CUF. Apesar disto, durante o período de Estágio, foi possível acompanhar esta identificação e a verificação dos Critérios de Elegibilidade dos potenciais Participantes identificados.

Data: 20- AUG-2024

Assinatura do Aluno

Carolina Gomes

Assinatura do Tutor

[Assinatura]



Anexo B: Carga horária do Estágio Curricular

Data	Hora de Entrada	Hora de Saída	Horas / Dia
02/out	10:00	17:00	7:00
03/out	9:00	17:00	8:00
04/out	9:00	17:00	8:00
05/out	Feriado		
06/out	Aulas - MEGIC		
09/out	9:00	17:00	8:00
10/out	9:00	17:00	8:00
11/out	9:00	17:00	8:00
12/out	9:00	17:00	8:00
13/out	Aulas - MEGIC		
16/out	9:00	17:00	08:00
17/out	09:00	17:00	08:00
18/out	07:30	17:00	09:30
19/out	14:00	18:00	04:00
20/out	Aulas - MEGIC		
23/out	09:00	17:00	08:00
24/out	09:00	17:00	08:00
25/out	07:30	17:00	09:30
26/out	09:00	17:00	08:00
27/out	Aulas - MEGIC		
30/out	09:00	17:00	08:00
31/out	09:00	17:00	08:00
01/nov	Feriado		
02/nov	09:00	17:00	08:00
03/nov	Aulas		
07/nov	09:00	17:00	08:00
08/nov	09:00	17:30	08:30
09/nov	09:00	17:00	08:00
10/nov	Feriado		
13/nov	09:00	17:00	08:00

14/nov	09:00	17:00	08:00
15/nov	08:30	17:00	08:30
16/nov	09:00	12:00	03:00
20/nov	Aulas - MEGIC		
21/nov	Não houve estágio		
22/nov	08:00	18:00	10:00
23/nov	08:00	17:00	09:00
24/nov	Aulas - MEGIC		
27/nov	09:00	18:30	09:30
28/nov	09:00	18:30	09:30
29/nov	08:00	19:30	11:30
30/nov	09:00	14:30	05:30
01/dez	Feriado		
04/dez	Aulas - MEGIC		
05/dez	Aulas - MEGIC		
08/dez	Feriado		
11/dez	Aulas - MEGIC		
12/dez	09:00	18:00	09:00
13/dez	08:00	18:00	10:00
14/dez	09:00	18:00	09:00
15/dez	08:00	17:30	09:30
08/jan	09:00	18:30	09:30
09/jan	09:00	18:30	09:30
10/jan	09:00	21:00	12:00
11/jan	09:30	19:30	10:00
12/jan	09:00	17:30	08:30
15/jan	09:00	18:30	09:30
16/jan	09:00	18:00	09:00
17/jan	08:00	19:30	11:30
18/jan	12:00	17:00	05:00
22/jan	09:00	18:30	09:30
23/jan	09:00	18:30	09:30

Total Horas	685,00
-------------	--------

30/jan	09:00	18:30	09:30
31/jan	09:00	20:00	11:00
01/fev	09:00	18:30	09:30
02/fev	08:00	20:00	12:00
05/fev	09:00	18:00	09:00
06/fev	09:00	20:00	11:00
07/fev	08:30	18:30	10:00
08/fev	09:00	19:00	10:00
09/fev	08:30	17:30	09:00
15/fev	09:00	18:30	09:30
16/fev	08:00	17:30	09:30
19/fev	09:00	17:30	08:30
20/fev	09:00	19:00	10:00
21/fev	09:00	19:30	10:30
22/fev	09:00	17:00	08:00
23/fev	09:00	17:00	08:00
26/fev	09:00	19:00	10:00
27/fev	07:30	17:00	09:30
11/mar	09:00	19:30	10:30
12/mar	09:00	18:30	09:30
20/mar	09:00	19:00	10:00
21/mar	09:00	17:30	08:30
22/mar	09:00	17:30	08:30
25/mar	14:00	19:00	05:00
26/mar	09:00	18:30	09:30
27/mar	09:00	22:00	13:00
28/mar	09:00	19:30	10:30
29/mar	Feriado		
03/abr	08:30	21:30	13:00
04/abr	10:00	15:00	05:00