



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

ESTÁGIO DE COORDENAÇÃO DE ESTUDOS & ATIVIDADES DE MONITORIZAÇÃO E *START-UP* DE ENSAIOS CLÍNICOS NA AIDFM - ASSOCIAÇÃO PARA A INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DA FACULDADE DE MEDICINA

MARIANA MARQUES DA COSTA

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

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa
(Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e
Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde
Pública/NOVA National School of Public Health)

Setembro, 2022



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

ESTÁGIO DE COORDENAÇÃO DE ESTUDOS & ATIVIDADES DE MONITORIZAÇÃO E *START-UP* DE ENSAIOS CLÍNICOS NA AIDFM - ASSOCIAÇÃO PARA A INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DA FACULDADE DE MEDICINA

Mariana Marques da Costa

Orientadora: Lúcia Domingues,

Investigadora Auxiliar Convidada da NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica

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

Setembro, 2022

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à Professora Doutora Nélia Gouveia e Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro, coordenadoras do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, por todo o conhecimento que tive a oportunidade de adquirir.

À minha orientadora de estágio, Professora Doutora Lúcia Domingues, agradeço todo o apoio, conselhos e disponibilidade prestados na elaboração do relatório.

Também às minhas tutoras no local de estágio, Doutora Inês Zimbarra Cabrita e Doutora Rita Torrão agradeço por me terem acolhido, permitindo que pudesse crescer enquanto profissional. A toda a equipa com quem tive o privilégio de contactar agradeço todas as partilhas de conhecimento e experiência.

À minha colega de estágio Beatriz, com quem partilhei todos os momentos desta experiência, não posso deixar de lhe agradecer por estes 9 meses.

Aos meus pais e ao meu irmão que acompanharam de perto todo o meu percurso, um muito obrigada pelas palavras de incentivo, compreensão e paciência, e por desde o primeiro instante, me apoiarem e acreditarem no meu caminho.

À restante família agradeço por terem estado sempre presentes, celebrando todas as minhas conquistas e me terem visto crescer como pessoa e profissional.

Dedico um muito obrigada aos meus amigos que de mais perto ou mais longe me incentivaram a chegar onde estou hoje. Às minhas amigas de Ciências da Saúde não tenho palavras para agradecer todo o apoio, motivação e paciência durante todos estes anos. Aos amigos mais antigos um obrigada por terem permanecido ao meu lado durante toda esta etapa.

Aos meus avós dedico o meu último e mais especial agradecimento, a quem dedico este trabalho. Agradeço-vos por terem estado sempre comigo e por me apoiarem incondicionalmente. Um obrigada não exprime tudo aquilo que fizeram por mim mas tentarei sempre deixar-vos orgulhosos.

Novamente, obrigada a todos.

Resumo

No âmbito da obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica foi realizado um estágio curricular, para a consolidação e aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o ciclo de estudos.

Ao longo de um ano letivo e, sob a orientação da Doutora Inês Zimbarra Cabrita e Doutora Rita Torrão foram desenvolvidas atividades de coordenação de estudos clínicos no Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular e atividades de *start-up* e monitorização de estudos clínicos, realizadas na *Contract Research Organization* AIDFM-CETERA.

O presente relatório encontra-se dividido em 2 secções principais, na primeira das quais é apresentado um panorama geral da investigação clínica, incluindo um enquadramento dos papéis de um Coordenador e de um Monitor de estudos clínicos. Seguidamente é abordada a temática dos “Estudos da Iniciativa do Investigador”, explorando alguns aspetos basilares a estes associados como o impacto da sua condução na prática clínica, fontes e estratégias de financiamento e algumas das iniciativas que possam potenciar e simplificar o desenvolvimento e condução de estudos com este perfil.

No segundo capítulo do relatório, referente na sua íntegra ao estágio curricular, são expostos os objetivos definidos para o estágio e apresentadas as instituições de acolhimento supramencionadas. Posteriormente são descritas as atividades de coordenação, *start-up* e monitorização de estudos clínicos acompanhadas durante este período.

Abstract

In the scope of obtaining the master's degree in Clinical Research Management, a curricular internship was completed to consolidate and apply the theoretical knowledge acquired during the study cycle.

Over one academic year and under the guidance of Doctor Inês Zimbarra Cabrita and Doctor Rita Torrão, were performed activities in coordination of clinical studies in the Cardiovascular Research Support Unit and start-up and monitoring activities, accomplished in the Contract Research Organization, AIDFM-CETERA.

This report is organised into 2 major sections, the first of which presents an overview of clinical research, including a framework for the roles of a Study Coordinator and a Clinical Trial Monitor. Secondly, the topic of "Investigator-initiated Studies" is reviewed, exploring some of the key aspects related with them, including the impact of their conduct on clinical practice, funding sources and strategies and several initiatives that may enhance and simplify the development and conduct of studies with this profile.

The second chapter of the report, which focuses entirely on the curricular internship, presents the objectives defined for the internship and the host institutions mentioned above. Subsequently, are described the activities of coordination, start-up and monitoring of clinical studies performed during this period.

Índice

I. Lista de Figuras.....	8
II. Lista de Tabelas	9
III. Lista de Abreviaturas.....	10
IV. Introdução	12
<i>Estudos da Iniciativa do Investigador.....</i>	<i>15</i>
Vantagens e dificuldades associadas aos EIs.....	16
Impacto da sua condução na prática clínica.....	20
Financiamento de EIs.....	22
Iniciativas nacionais e internacionais.....	22
Casos de sucesso europeus.....	24
Considerações Finais	25
V. Estágio.....	27
1. <i>Instituições de Acolhimento</i>	<i>27</i>
1.1. Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular	27
1.2. AIDFM-CETERA.....	28
2. <i>Objetivos do Estágio</i>	<i>29</i>
3. <i>Coordenação de Estudos no GAIC.....</i>	<i>31</i>
3.1. Seleção e qualificação de um centro	32
3.2. Submissão de Estudos Clínicos em Portugal	33
3.3. Contratos Financeiros.....	38
3.4. Visita de Início	38
3.5. Organização e manutenção de ISFs e Dossiers de participantes	40
3.6. Elaboração de <i>templates</i> de documentos fonte de apoio à visita.....	41
3.7. Visitas de Participantes	42
3.8. Visitas de Monitorização.....	51
3.9. Arquivo da documentação de estudos.....	53
4. <i>Monitorização de estudos na AIDFM-CETERA</i>	<i>57</i>
4.1. Levantamento do Procedimento de Submissão de estudos a centros	58
4.2. Fase de <i>Start-up</i>	60

4.3. Submissão de estudos sem intervenção	64
4.4. Organização e atualização dos dossiers do estudo.....	64
4.5. Visitas de Início.....	68
4.6. Visitas de Monitorização	70
4.7. Visitas de Encerramento.....	72
4.8. Comunicação com as equipas de investigação	73
4.9. Desenvolvimento de SOPs e <i>Working Instructions</i>	74
5. <i>Desvios ao plano de atividades</i>	77
VI. Discussão	79
VII. Conclusão	82
VIII. Bibliografia	83

I. Lista de Figuras

Figura I - Evolução do número de Ensaaios Clínicos submetidos em Portugal, por tipo de promotor (Fonte: Ensaaios clínicos em Portugal. 2019)	24
Figura II - <i>Template</i> de e-mail a acompanhar dossier eletrónico para a submissão de um estudo sem intervenção à CES do CAML.....	37
Figura III - <i>Template</i> de e-mail para notificação do Promotor da alteração do local de arquivo permanente da documentação do estudo	55
Figura IV - <i>Template</i> de e-mail para notificação do Promotor da destruição da documentação do estudo.....	55

II. Lista de Tabelas

Tabela I - Dificuldades associadas às diferentes fases de um estudo da iniciativa do Investigador	18
Tabela II - Proposta de soluções face às dificuldades associadas a um estudo da iniciativa do Investigador (Adaptado de: Konwar M, Bose D, Gogtay NJ, Thatte UM. Investigator-initiated studies: Challenges and solutions. 2018; [18]).....	19
Tabela III - Caracterização dos estudos acompanhados no estágio em coordenação de estudos no GAIC.....	31
Tabela IV - Relação entre os estudos acompanhados no GAIC e as atividades realizadas	32
Tabela V - Contabilização das visitas de participantes acompanhadas por estudo.....	44
Tabela VI - Atividades realizadas no âmbito das visitas de participantes por estudo ...	45
Tabela VII - Caracterização dos estudos acompanhados no estágio em monitorização de estudos na AIDFM-CETERA.....	57
Tabela VIII - Relação entre os estudos acompanhados na AIDFM-CETERA e as atividades realizadas.....	57
Tabela IX - Índice de TMF e ISF de um estudo sem intervenção	66

III. Lista de Abreviaturas

AIDFM	Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina
BPC	Boas Práticas Clínicas
CA	Conselho de Administração
CAML	Centro Académico de Medicina de Lisboa
CE	Coordenador de Estudos
CEC	Comissão de Ética Competente
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CES	Comissão de Ética para a Saúde ou Comissões de Ética Locais
CF	Contrato Financeiro
CHULN	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE
CPL	Técnica de Cardiopneumologia
CRD	Caderno de Recolha de Dados
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
CTU	<i>Clinical Trial Unit</i>
CV	<i>Curriculum Vitae</i>
DCV	Departamento de Coração e Vasos
DM	Dispositivo Médico
EA	Evento Adverso
EC	Ensaio Clínico
EII	Estudo da Iniciativa do Investigador
FCI	Formulário de Consentimento Informado
GAIC	Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular
IC	Investigação Clínica

INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P
IP	Investigador Principal
ISF	<i>Investigator Site File</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
ME	Medicamento Experimental
MEGIC	Mestrado em Gestão da Investigação Clínica
PM	Plano de Monitorização
PtCRIN	Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SDV	<i>Source Data Verification</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
TMF	<i>Trial Master File</i>
WI	<i>Working Instruction</i>

IV. Introdução

Pela Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, entende-se por estudo clínico “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”. [1]

Estudos desta natureza são realizados em centros de estudos clínicos, entidades providas das condições materiais e dos recursos humanos adequados à condução do estudo, independentemente da sua integração em estabelecimentos de saúde públicos, privados, laboratórios ou outros. [1, 2] Deste modo, a equipa de investigação liderada pelo Investigador Principal (IP), deve ser constituída por um conjunto multidisciplinar de profissionais que conduzem o estudo em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e os requisitos regulamentares, garantindo a segurança e o bem-estar dos participantes. [1, 3]

No cerne desta equipa surge a figura de Coordenador de Estudos (CE), um profissional especializado na área da Investigação Clínica (IC) que assume uma responsabilidade fulcral no apoio à equipa de investigação e na condução do estudo de acordo com os requisitos aplicáveis. [3, 4] O CE apoia, facilita e coordena as atividades diárias inerentes a um estudo clínico desempenhando, entre outras, inúmeras funções [3, 5]:

- Apoia todo o processo de *feasibility*, incluindo a avaliação de potenciais *targets* de inclusão, recursos humanos adequados e estudos competitivos;
- Colabora com o IP e o Promotor na submissão regulamentar do estudo às autoridades competentes, nacionais ou locais, preparando toda a documentação necessária;
- Auxilia no recrutamento e seguimento de participantes, atuando como principal ponto de contacto e coordenando a realização dos procedimentos do estudo;

- Garante que os procedimentos realizados são documentados e as informações recolhidas corretamente registadas, e atempadamente introduzidas nos Caderno de Recolha de Dados (CRDs);
- Organiza e mantém a documentação do estudo, incluindo dossiers do investigador (*Investigator Site File*, ISF) e dossiers dos participantes.

Contrariamente, no apoio ao Promotor também o monitor, um “profissional, dotado da necessária competência científica ou clínica, designado pelo promotor para acompanhar o estudo clínico e para o manter permanentemente informado, relatando a sua evolução e verificando as informações e dados coligidos” assume um papel fundamental na supervisão e monitorização do progresso de um estudo clínico, assegurando que este é conduzido de acordo com o Protocolo, os *Standard Operating Procedures* (SOPs), as BPC e a regulamentação aplicável . [1, 6]

Os principais propósitos da atividade de monitorização, definidos na *guideline* ICH GCP E6 (R2), incluem a proteção dos direitos e bem-estar dos participantes e a verificação que os dados reportados são exatos, completos e verificáveis pelos documentos fonte. [6] Assim, o monitor, em conformidade com os requisitos do Promotor, assume responsabilidades incluindo a verificação de que [6]:

- O IP segue o protocolo aprovado e assegura que a equipa dispõe de todos os documentos e materiais necessários à condução do estudo;
- A equipa de investigação apenas inclui participantes elegíveis e que, antes da participação de cada um deles, foi obtido o consentimento informado;
- Os documentos fonte e outros registos do estudo são precisos, completos e atualizados, verificando ainda a exatidão e completude dos dados inseridos nos CRDs;
- Todos os eventos adversos (EA) são devidamente notificados dentro dos períodos exigidos;
- Os documentos essenciais ao estudo são mantidos pelo IP.

Ao longo dos últimos anos, tem-se revelado evidente a importância que a IC tem na melhoria dos cuidados de saúde prestados. Neste contexto surge o Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), uma parceria entre a Universidade Nova de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | Nova Medical School) e a Universidade de Aveiro, determinante na profissionalização da área pela formação de profissionais multidisciplinares e altamente especializados na gestão de IC. [7]

Durante o 2º ano do MEGIC, a oportunidade de estagiar numa *Contract Research Organization* (CRO) académica que apoia e promove projetos de investigação da iniciativa de investigadores possibilitou o acompanhamento de inúmeros estudos com este perfil, particularmente na área de *start-up* e monitorização de estudos. O contacto regular com estes estudos despertou interesse em compreender algumas das suas limitações e particularidades, motivando a abordagem deste tema em maior detalhe.

Ambos os intervenientes suprarreferidos desempenham papéis cruciais na implementação e condução de estudos desta tipologia. A equipa de coordenação assume em muitos casos a responsabilidade da submissão do projeto de investigação à Comissão de Ética para a Saúde (CES) e ao Conselho de Administração (CA) do centro. O CE deve garantir a preparação de toda a documentação necessária à elaboração do dossier de submissão, incluindo uma revisão do protocolo, a tradução da sinopse e/ou a tradução e adaptação do Formulário de Consentimento Informado (FCI) segundo todos os requisitos regulamentares.

Por outro lado, sendo a monitorização encarada em diretrizes internacionais como um dos *standards* para o controlo e a garantia da qualidade de um estudo, a presença regular de um monitor poderá facilitar a gestão da qualidade destes estudos, muitas vezes marcados pela limitação de recursos. [8] No contacto com as equipas de investigação, nomeadamente em visitas de monitorização, é estimulada a transferência de conhecimentos entre os intervenientes, onde o *expertise* e a experiência do Monitor se revelam fundamentais na análise e proposta de ações objetivas para a obtenção de resultados. [8]

Estudos da Iniciativa do Investigador

No âmbito da IC é de extrema importância realçar a existência reciprocamente vantajosa de estudos clínicos de iniciativas distintas, da indústria farmacêutica e do investigador. Independentemente da figura de promotor, toda a investigação clínica deve obedecer e cumprir os mesmos princípios éticos e regulamentares, respeitando as BPC e as legislações nacionais e internacionais. [9]

Estudos com intervenção desenvolvidos pela indústria farmacêutica concentram-se na translação comercial da investigação para a prática clínica, com o registo, *marketing* e venda de medicamentos e/ou dispositivos. [10] Estes, revelam-se fundamentais do ponto de vista económico ao atenuarem parte da carga, nomeadamente financeira, sobre os sistemas de saúde. [9, 11] Impactam positivamente a economia nacional, reduzindo anualmente custos acima dos 550 milhões de euros nos sistemas de saúde, associados a hospitalizações, visitas ambulatoriais, consultas médicas ou prescrições. [11]

Estudos da iniciativa do investigador (EIs) definem-se como estudos clínicos propostos e conduzidos de forma independente por médicos e/ou investigadores que, assumem a posição de Promotor-Investigador, onde se centralizam as responsabilidades conjuntas de um promotor e de um investigador. [12] Conforme descrito nas BPC, este é um “indivíduo que inicia e conduz, sozinho ou com outros, um estudo clínico, e sob cuja direção imediata o produto investigacional é administrado, dispensado ou utilizado por um sujeito”. [6] O Promotor-Investigador de um EI é responsável pela totalidade das etapas do estudo incluindo o desenvolvimento do protocolo e respetivo orçamento, a submissão do estudo às autoridades regulamentares e a gestão do mesmo. [12]

Antagonicamente aos estudos com intervenção promovidos pela indústria farmacêutica, tanto os EIs, como os estudos sem intervenção, são concretizados com o intuito de testar diferentes tratamentos e gerar evidência clínica que, possa contribuir para a tomada de decisões informadas e, conseqüentemente, para uma melhoria da

segurança e qualidade da prestação de cuidados de saúde. [13] Deste modo, os EIs revelam-se igualmente essenciais, ao reavaliarem parâmetros de segurança e eficácia de medicamentos e dispositivos já aprovados, explorando a utilização de produtos comercializados para novas indicações, regimes de dosagem ou combinações com outras opções terapêuticas. [12, 14] Ao otimizar as estratégias de tratamento, a investigação de iniciativa do investigador impulsiona o progresso terapêutico e o desenvolvimento de conhecimento. [15]

Consequentemente, os EIs adotam uma abordagem centrada no doente, impulsionados pela perceção das suas necessidades, com o propósito de responderem a questões clinicamente relevantes na prática clínica, no que respeita a abordagens diagnósticas e terapêuticas que, de outra forma, não seriam abordadas. [10, 12, 16, 17] A título de exemplo surgem três cenários possíveis de investigação da iniciativa do investigador: estudos de reorientação de medicamentos aprovados para uma indicação terapêutica distinta, conversão de utilizações não rotuladas (*off-label*) em diretrizes ou recomendações, e análises custo-eficácia de duas ou mais alternativas terapêuticas. [18]

Vantagens e dificuldades associadas aos EIs

Os EIs demonstram-se úteis porque estudos com este perfil muitas vezes não se revelam do interesse ou comercialmente viáveis para a indústria farmacêutica. [18] Apesar da sua condução não apresentar um interesse comercial associado, estes estudos possibilitam o enriquecimento e aperfeiçoamento de informações de segurança e eficácia de medicamentos e dispositivos aprovados, auxiliando na avaliação risco-benefício dos mesmos, fornecem à indústria farmacêutica dados clínicos que permitam uma melhor compreensão destes produtos em contextos reais e, fomentam o intercâmbio e a colaboração científica. [12]

A condução deste tipo de estudos também poderá constituir uma ferramenta de aprendizagem para a construção e desenvolvimento de equipas de investigação sólidas, permitindo que estes indivíduos desenvolvam e aprimorem capacidades de investigação.

[12] Equipas de investigação experientes e formadas associadas a estratégias de publicação científica em revistas de maior impacto, exponenciam a reputação internacional do investigador e viabilizam a implementação de centros de investigação de referência. [9, 10] Estes estudos poderão ainda proporcionar aos investigadores um ponto de entrada no panorama da IC e na prossecução das suas áreas de interesse e formação em investigação. [12]

Segundo Konwar (2018) um bom EII é aquele que propõe uma questão cientificamente válida, aplica uma metodologia de investigação robusta e obedece a uma rigorosa governação ética e científica. O autor admite também a dedicação e motivação do investigador e da sua equipa e a existência de uma entidade de financiamento que reconheça o interesse da investigação, como fatores determinantes do sucesso de um estudo. [18]

Contudo, os benefícios de se desenvolverem EIs são, frequentemente, equilibrados pelas dificuldades que a condução destes estudos apresenta, muitas vezes associadas a financiamento, submissões regulamentares, monitorização ou gestão de dados. [18]

Como exemplo, a elaboração tardia de um orçamento que não considere os requisitos protocolares e os recursos necessários para que estes sejam correspondidos, não permite que sejam determinadas situações ou contextos associados a possíveis custos adicionais. [12]

Também o desconhecimento dos requisitos regulamentares e éticos e o não planeamento das *milestones* para a submissão do estudo, poderão conduzir a submissões tardias que, prolonguem a duração do mesmo. [12, 18]

Por fim, a escassez de competências em gestão de dados associada à insuficiência de recursos para a realização de análises estatísticas e ao não acompanhamento do projeto por um monitor interno que assegure o controlo da qualidade, também constituem possíveis dificuldades associadas à condução de EIs. [18]

Uma ausência ou insuficiência de apoio logístico para a submissão e gestão de EIs, poderá comprometer a qualidade da investigação, colocando nos investigadores uma carga de trabalho excessiva, circunstância que frequentemente compromete o sucesso da investigação desenvolvida. [17]

No estudo “Ensaio Clínicos em Portugal” é mencionado como um dos principais obstáculos à progressão da IC, o seu reduzido reconhecimento na melhoria dos cuidados de saúde, implicando um subfinanciamento público de EIs. No âmbito da formação e da carreira profissional, também a inexistência de valorização curricular é apontada como um impedimento à evolução da IC, conduzindo a um valor muito residual de estudos clínicos promovidos por investigadores. [9]

Apesar de EIs proporcionarem aos investigadores a oportunidade de estarem envolvidos na conceção do protocolo do estudo e na interpretação dos dados obtidos, atividades que muitas vezes não lhes são atingíveis em estudos promovidos pela indústria, desenvolver, gerir e concretizar um EI revela-se uma atividade complexa. Assim, antes do desenvolvimento de um EI, devem ser ponderadas inúmeras dificuldades associadas às diferentes fases de condução do estudo, mencionadas na Tabela I.[18]

Tabela I - Dificuldades associadas às diferentes fases de um estudo da iniciativa do Investigador
(Adaptado de: Konwar M, Bose D, Gogtay NJ, Thatte UM. Investigator-initiated studies: Challenges and solutions. 2018; [18])

CES – Comissão de Ética para a Saúde; EA – Evento Adverso; SAE – *Serious Adverse Event*

Fase de Study Start-up
1. Desconhecimento de recentes alterações nas diretrizes regulamentares
2. Indolência relativa à submissão do estudo a uma CES
3. Formação inadequada em farmacovigilância para a identificação e comunicação de EAs ou SAEs
Desenvolvimento do protocolo
1. Cálculo inadequado do tamanho da amostra
2. Deficiente orçamento, sem identificação do financiador
3. Planeamento inadequado dos riscos e estratégias de mitigação dos mesmos
Condução do estudo

1. Formação inadequada em métodos de investigação, como aleatorização ou *unblinding*

2. Submissão tardia de EAs, SAEs e desvios ao protocolo

3. Estratégias inadequadas para assegurar a retenção de participantes

Encerramento do estudo

1. Local de arquivo inadequado à manutenção dos dossiers no centro

2. Recursos humanos inadequados para a análise estatística dos dados obtidos

3. Falha no envio do relatório final à CES para o encerramento do estudo

Pós-estudo

1. Ausência de uma política de publicação e potenciais divergências de autoria (estudos multicêntricos)

2. Inadequada formação para a escrita de um artigo para publicação

3. Incapacidade de prosseguir com a intenção de publicação após a rejeição

Segundo Konwar (2018), os desafios supramencionados na Tabela I podem, na sua maioria, ser ultrapassados com recurso a políticas internas robustas e à adesão a requisitos regulamentares. Estes obstáculos devem constituir momentos de aprendizagem que permitam aos investigadores melhorar a qualidade da sua investigação. Com base na sua experiência profissional em EIs os autores propõem algumas soluções, apresentadas na Tabela II, que permitem facilitar o desenvolvimento e a condução deste tipo de estudos. [18]

Tabela II - Proposta de soluções face às dificuldades associadas a um estudo da iniciativa do Investigador
(Adaptado de: Konwar M, Bose D, Gogtay NJ, Thatte UM. Investigator-initiated studies: Challenges and solutions. 2018; [18])

CES – Comissão de Ética para a Saúde; SOP – *Standard Operating Procedure*

Problema	Soluções
1. Submissão às CES	a. Seguimento regular junto da CES até à aprovação do estudo no centro
2. Financiamento	a. Identificação prévia de recursos de financiamento adequados à realização do estudo
3. Atividades do estudo	a. Construção de uma unidade dedicada à investigação clínica, com equipas devidamente formadas e qualificadas b. Elaboração, implementação e formação das equipas em SOPs específicas para o centro e para a condução de estudos clínicos

Problema	Soluções
4. Gestão de dados	a. Obtenção de formação e desenvolvimento de competências na área da bioestatística
5. Publicação de manuscritos	a. Colaboração com autores experientes na área de interesse para publicação b. Procura de apoio ou assistência por profissionais da área de escrita médica

Impacto da sua condução na prática clínica

Os EIs são um componente fundamental no ciclo de melhoria da qualidade em saúde. Se os resultados destes estudos forem implementados podem conduzir à adoção de novas intervenções ou à descontinuação de comportamentos que não conduzem a melhores resultados em saúde. Evidência internacional sugere que programas de EIs de alta qualidade impactam significativamente a qualidade e os resultados dos cuidados de saúde. [13]

Muito do benefício e valor associados a este tipo de estudos deriva da identificação e justificação de variações na prática clínica, bem como da descoberta de eficientes modelos de cuidados e da sinalização de serviços dispendiosos que não se revelam mais eficazes do que as alternativas de baixo custo. [13]

Com a emergência da medicina personalizada e a introdução de novas tecnologias, o papel da investigação da iniciativa do investigador torna-se cada vez mais crítico na assistência à priorização de tratamentos adequados, de uma forma independente e com base em evidência sólida. [15] Consequentemente, a prestação de cuidados de saúde de alta qualidade deve pressupor a disponibilidade de evidência fiável, fundamentada nos melhores resultados de investigação disponíveis. [10, 13]

Em termos históricos, as atividades criadoras de evidência, onde se inclui a IC, têm sido conduzidas independentemente de outros aspetos integrantes do sistema de saúde, como o desenvolvimento de políticas de segurança ou de qualidade e a avaliação de resultados em saúde. Todavia, é do conhecimento da comunidade médica e científica

que a prestação de cuidados de saúde de qualidade depende da disponibilidade de evidência sólida e fiável que oriente a melhor prática possível. [13]

Tendo isto em consideração, atualmente os governos visam cada vez mais promover uma melhor coordenação e integração das atividades de IC, a fim de conseguirem estabelecer sistemas de cuidados de saúde capazes de alcançar melhores resultados e de proporcionar um melhor valor. Nestes, atividades destinadas à investigação e geração de evidência são integradas em conjunto com a implementação destes elementos na prática clínica e a avaliação dos subsequentes tratamentos, resultados e variações. [13]

A título de exemplo, evidência sólida gerada em investigação pode ser aplicada no desenvolvimento de diretrizes clínicas, permitindo aos responsáveis políticos a tomada de decisões informadas e sustentáveis em matéria de saúde pública. [13, 17] Por sua vez, os registos de qualidade clínica poderão acompanhar o cumprimento destas *guidelines* transmitindo esta informação a clínicos, decisores políticos ou investigadores, auxiliando-os na tomada das melhores decisões clínicas possíveis.[13]

No âmbito da prestação de cuidados de saúde as decisões tomadas pelos profissionais deverão, idealmente, assentar em três pilares: a experiência do clínico, os desejos e valores do doente, e a melhor evidência externa disponível, ou seja, resultados da IC. Estes têm de se encontrar disponíveis, localizáveis e acessíveis, para que o conhecimento deles derivado seja deslocado com sucesso para a prática clínica, baseada na evidência. [10]

Deste modo, torna-se fundamental que todos os resultados de investigação sejam comunicados publicamente e de forma transparente, para que possam ser utilizados na tomada de decisões durante a prática clínica, garantindo que os doentes recebem o tratamento adequado e atualizado. [10]

De acordo com publicações anteriores, apenas cerca de metade dos resultados de estudos clínicos são publicados como artigos de texto integral. Desta forma, é perdido um amplo volume de evidência gerada em IC e, conseqüentemente, artigos de revisão

secundária ou orientações clínicas são fundamentados e elaborados com base num conjunto de dados limitado e potencialmente enviesado. Estimativas tendenciosas sobre opções de tratamento podem levar a que doentes recebam um tratamento inadequado, em resultado de uma incorreta decisão médica. [10]

Financiamento de EIs

O apoio financeiro para EIs é normalmente assegurado por fundos europeus ou nacionais, associações de doentes ou organizações sem fins lucrativos, embora também o possa ser por empresas farmacêuticas ou de dispositivos médicos (DM), por bolsas competitivas. [17, 19] Perante os dois últimos cenários, deve ser assegurado que os resultados da investigação são propriedade do investigador e a não existência de qualquer acordo que limite a divulgação ou permita à indústria a utilização de dados para fins regulamentares ou de *marketing*. [19]

Contudo, estes fundos apresentam geralmente a limitação de não serem adaptados aos períodos de recrutamento de doentes e ao acompanhamento de doenças crónicas, não permitindo adicionalmente a subcontratação de CROs ou *Clinical Trial Units* (CTUs). [17]

Todos os custos de condução de um estudo acompanhados de um financiamento sempre decrescente, são relatados como uma profunda preocupação que poderá ter consequências particularmente prejudiciais para a IC de iniciativa do investigador, que tal como referido anteriormente, é frequentemente orientada para a prática clínica e impulsionada por interesses não comerciais.[20]

Iniciativas nacionais e internacionais

O Regulamento Europeu nº536/2014 (RE), relativo a ensaios clínicos (ECs) de medicamentos de uso humano, assinala o novo enquadramento europeu, apresentando

não só procedimentos a serem seguidos pelos estados-membros, como também algumas competências nacionais. [9, 21]

Uma das iniciativas nacionais passa pela criação de fundos de financiamento de apoio a EC de iniciativa do investigador, que se poderá complementar com a promoção e regulamentação para este tipo de investigação, transversal a todos os estados-membros. [9] No âmbito de iniciativas nacionais, a Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB), uma associação sem fins lucrativos constituída em 2018, encontra-se maioritariamente dedicada ao apoio, financiamento e promoção de IC de iniciativa do investigador. [9]

Similarmente, Madeira (2016) enfatiza a necessidade de investimento em infraestruturas europeias, como a *European Clinical Research Infrastructure Network* (ECRIN), uma organização pública sem fins lucrativos que apoia a condução de investigação clínica multinacional na Europa, coordenando parceiros científicos e providenciando serviços de aconselhamento, gestão e ferramentas que reforcem colaborações. Esta entidade está empenhada na harmonização da IC europeia, coordenando e gerindo estudos clínicos multinacionais de alta qualidade, independentes e totalmente transparentes. [17]

Adicionalmente, outra das possibilidades para auxiliar e fortalecer o crescimento e evolução dos EIs pode passar por serem estabelecidas a nível nacional e em centros académicos, CTUs. [18]

Estas unidades atuam como centros multidisciplinares, dotados da experiência e competência necessárias para apoiarem na totalidade a conceção, execução e gestão de EIs de elevada qualidade. [18, 22] Infraestruturas como CTUs podem auxiliar os investigadores na preparação de pedidos de bolsas de investigação, no desenvolvimento e conceção do protocolo de investigação e na obtenção de aprovações regulamentares e éticas. [20] Para além do apoio operacional que concedem na gestão deste tipo de estudos, estas organizações também poderão contribuir para o estabelecimento de

sistemas harmonizados de gestão da qualidade e proporcionar a formação de equipas de investigação em BPC. [17, 18]

O panorama suíço pode ser tomado como exemplo da integração deste tipo de organizações no âmbito da investigação da iniciativa do investigador, onde na última década tem sido estabelecida uma rede nacional de CTUs, com base principalmente em hospitais universitários, como uma iniciativa para melhorar a qualidade da investigação clínica desenvolvida. [22]

Casos de sucesso europeus

Em fevereiro de 2019, o estudo sobre “Ensaio Clínicos em Portugal” elaborado pela PwC, apresenta para Portugal um valor residual de EC da iniciativa do investigador de cerca de 7%, valor que se tem mantido constante na última década, como observado na Figura I. [9]

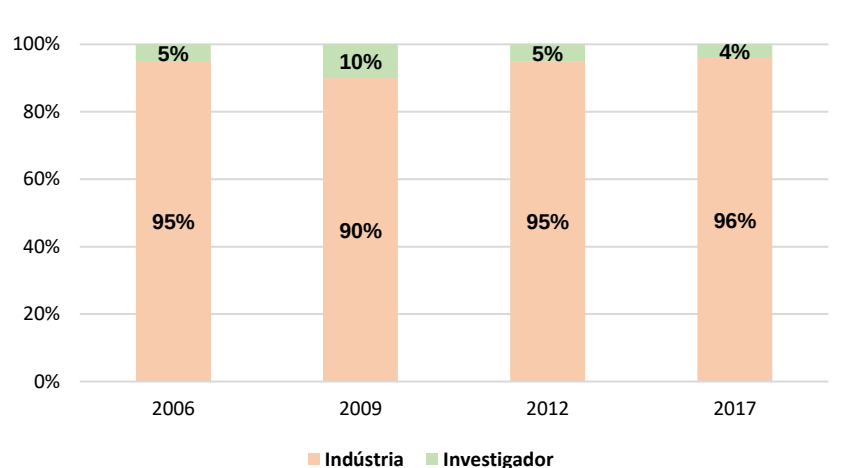


Figura I - Evolução do número de Ensaio Clínicos submetidos em Portugal, por tipo de promotor (Fonte: Ensaio clínicos em Portugal. 2019)

Este valor pode ser comparado com a média europeia a rondar os 17% e com casos de sucesso internacionais, como o caso da Dinamarca que em 2016 contava com cerca de 45% de ECs da iniciativa do investigador submetidos, ou a Suécia e a Holanda, cujos valores rondavam os 36% e 39%, respetivamente. [9]

Alguns dos motivos que poderão justificar a percentagem de EIs abaixo da média são enumeradas por Madeira (2016) e incluem: 1) o reduzido número de iniciativas nacionais de financiamento de EIs, 2) financiamento limitado às atividades centrais da Rede Portuguesa de infraestruturas para Investigação Clínica (PtCRIN), 3) insuficiência de recursos humanos, incluindo profissionais inteiramente dedicados à IC e 4) necessidade de infraestruturas locais, como CTUs que apoiem os investigadores em EIs. [17]

Comparativamente a Portugal, países como o Reino Unido, Espanha, Áustria ou República Checa apresentam uma maior competitividade em IC da iniciativa do investigador pelo desenvolvimento e implementação de algumas iniciativas. [9, 23]

No Reino Unido foi criada uma rede nacional de IC, a *Clinical Research Network*, organização que por um conjunto de sub-redes de IC especializadas, coordena e proporciona apoio no desenvolvimento de EIs. [9, 23] Esta rede, direcionada fundamentalmente à IC de iniciativa do investigador com financiamento público, assegura uma formação especializada das equipas, um apoio no financiamento e recrutamento de possíveis participantes e a disponibilização de infraestruturas adequadas. [23] Também em Espanha foram estabelecidas estruturas de apoio à IC, como é o caso da Oficina de Apoio à Investigação Clínica Independente, um ponto de contacto entre investigadores e promotores de EIs, no que toca a aspetos regulamentares, administrativos e de BPC. [23]

Por outro lado, países como a Áustria e a República Checa, ambos com dimensões geográficas muito semelhantes a Portugal, estabeleceram fundos de financiamento para apoio a projetos de investigação da iniciativa do investigador. [23]

Considerações Finais

Sumarizando, os EIs derivam de uma consciencialização das necessidades dos doentes, numa tentativa de melhorar e expandir os cuidados de saúde que lhes são

prestados, pela expansão do conhecimento do produto e pela validação e combinação de estratégias terapêuticas. [10, 18]

Ells de elevada qualidade impactam significativamente a qualidade e os resultados em saúde que, pela independência e imparcialidade que os caracteriza, desempenham um papel fundamental na geração de evidência que impulsiona diretrizes e *guidelines* de saúde. [13, 24]

Pela complexidade deste tipo de estudos e por limitações financeiras que comprometem a subcontratação de CROs, destaca-se a importância de CTUs ou CROs sem fins lucrativos no apoio especializado à condução de Ells, opções financeiramente mais compatíveis e sustentáveis com o orçamento de um estudo académico. [17, 25]

Na literatura tem vindo a ser estabelecida uma associação entre o aumento no número e na qualidade de Ells e a existência de uma rede estruturada de CTUs, instituições onde poderão ficar centralizadas as responsabilidades da gestão do estudo, atenuando a carga de trabalho do Investigador e garantindo o cumprimento e alcance de todos os requisitos e objetivos. [17, 25]

A presente revisão demonstrou que, apesar de em Portugal ser residual a percentagem de Ells, estes estudos impactam positivamente a prestação dos melhores cuidados de saúde prestados e a sustentabilidade dos sistemas de saúde. [13]

V. Estágio

No seu atual plano de estudos, o MEGIC complementa a componente de aprendizagem teórica, em áreas como Assuntos Regulamentares, Ética ou Gestão de Dados, com uma unidade curricular de estágio em ambiente real de trabalho. Esta oportunidade possibilita aos estudantes o desenvolvimento de competências técnicas e sociais, cruciais na área da IC.

O estágio desenvolvido decorreu em regime misto, no Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular (GAIC) em coordenação de estudos e na AIDFM-CETERA no âmbito da monitorização de estudos.

1. Instituições de Acolhimento

A Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM) é uma associação científica e tecnológica sem fins lucrativos, que desde 1995 visa promover iniciativas de investigação científica e biomédica na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. [26] As instituições de acolhimento envolvidas no estágio curricular constituem dois departamentos autónomos da AIDFM.

1.1. Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular

O GAIC foi fundado em 2012 como uma plataforma de apoio à realização de IC por equipas especializadas e multidisciplinares da área cardiovascular do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML) e do Departamento de Coração e Vasos (DCV) do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE (CHULN). [27] Este gabinete é composto por uma equipa de CEs experiente e altamente qualificada, totalmente dedicada à implementação, condução e coordenação de mais de 90 projetos de investigação clínica na área cardiovascular. [2]

Para além do acompanhamento diário das equipas de investigação na condução e gestão dos estudos clínicos, esta instituição é ainda responsável pela identificação de oportunidades para projetos de investigação e colaborações a nível nacional e internacional e pela formação e treino das equipas de investigação em BPC. Também o desenvolvimento e implementação de documentos e procedimentos orientadores para a condução de projetos de investigação, e a participação em iniciativas de formação e divulgação de atividades científicas do DCV, constituem algumas das funções deste gabinete. [28]

1.2. AIDFM-CETERA

A AIDFM-CETERA, uma CRO académica especializada em Ciências Cardiovasculares, surgiu em 2013 com a ambição de se revelar um aliado na melhoria da qualidade de IC. [29] Tendo por base valores como a excelência, capacidade de resposta e o trabalho em equipa, a AIDFM-CETERA disponibiliza uma vasta gama de serviços de investigação, desde a gestão e monitorização de estudos clínicos e experiência em assuntos regulamentares até à escrita médica e tradução. [30] As áreas cardiovascular e de neurociências revelam-se os campos terapêuticos de primazia desta CRO, com experiência ainda em pediatria, oncologia ou gastroenterologia.

A AIDFM-CETERA, uma CTU da PtCRIN, representa ainda Portugal no projeto pioneiro “*Connect4Children*”. [31] No âmbito deste projeto surge a Rede Nacional de Ensaios Pediátricos (STAND4Kids) que visa facilitar o desenvolvimento de novos medicamentos e terapêuticas para a população pediátrica, pela implementação de ECs multinacionais que assegurem as necessidades dos doentes pediátricos e das respetivas famílias. [32, 33]

2. Objetivos do Estágio

Tendo em conta o plano de atividades definido para o estágio são indicados abaixo os objetivos propostos durante o estágio em coordenação e monitorização de estudos, respetivamente. Transversal a ambas as experiências é de salientar o desenvolvimento de *soft skills* essenciais ao desempenho de funções na área da IC, entre as quais a atenção ao detalhe e o sentido crítico relativamente às atividades desempenhadas e uma eficiente capacidade de organização e gestão de tempo.

Durante o período de estágio em coordenação de estudos no GAIC foram propostos os seguintes objetivos:

- Elaboração e submissão de pedidos de autorização para a realização de estudos clínicos ao CA e à CES do CHULN;
- Acompanhamento diário das equipas de investigação, auxiliando-as na identificação de potenciais participantes e na organização da logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos;
- Participação e realização das atividades inerentes ao acompanhamento de visitas de início e de monitorização com uma constante organização e atualização dos ISFs ao longo do estudo;
- Participação e realização das atividades inerentes ao acompanhamento do recrutamento de participantes, incluindo o preenchimento de CRDs e a gestão de amostras biológicas.

Ao longo do estágio em monitorização de estudos na CRO AIDFM-CETERA, foi pretendido que o aluno adquirisse conhecimentos e autonomia na execução da maioria das tarefas propostas:

- Conhecimento e aplicação dos diferentes requisitos de submissão de estudos clínicos às CES, incluindo a elaboração de dossiers para solicitação de aprovação;

- Participação e realização das atividades inerentes à preparação, condução e seguimento das diversas visitas aos centros (visitas de início, de monitorização e de encerramento), incluindo a preparação dos respetivos relatórios;
- Elaboração e revisão de documentos cruciais para a implementação, gestão e condução de estudos clínicos.

3. Coordenação de Estudos no GAIC

Na Tabela III é apresentada a caracterização dos estudos acompanhados durante o estágio no GAIC. De forma a facilitar a menção dos estudos nas secções seguintes do presente relatório, estes encontram-se codificados com a letra C seguidos de um número consecutivo.

Tabela III - Caracterização dos estudos acompanhados no estágio em coordenação de estudos no GAIC

EC – Ensaio Clínico; DM – Dispositivo Médico; NA – Não Aplicável

Estudo	Acrónimo	Nº EudraCT	Patologia	Tipologia	Iniciativa
C1	ATTRIBUTE-CM	2018-004280-32	Cardiomiopatia Amilóide	EC, Fase III	Indústria
C2	BIO ADAPT	NA	Insuficiência Cardíaca	Estudo sem intervenção	Indústria
C3	BLITZ-AF Cancer	NA	Fibrilação atrial não-valvular em doentes oncológicos	Estudo sem intervenção	Investigador
C4	FAIR-HF2	2016-000068-40	Insuficiência cardíaca sistólica e carência de ferro	EC, Fase IV	Investigador
C5	HELIOS-B	2019-003153-28	Amiloidose cardíaca	EC, Fase III	Indústria
C6	iMODERN	NA	Enfarte agudo do miocárdio	Estudo com intervenção com DM	Indústria
C7	IRON PATH-II	NA	Insuficiência Cardíaca	Estudo sem intervenção	Investigador
C8	ROR-PH-301(APD811-301)	2018-001187-33	Hipertensão arterial pulmonar	EC, Fase III	Indústria
C9	SAPIEN 3 Ultra	NA	Estenose aórtica	Estudo sem intervenção	Indústria
C10	TIGER	NA	Enxertos Endovasculares Aórticos	Estudo sem intervenção	Indústria
C11	UNISUS	2019-002533-11	Hipertensão Pulmonar	EC, Fase III	Indústria
C12	VICTORION-2 PREVENT	2021-002006-27	Doença cardiovascular aterosclerótica	EC, Fase III	Indústria
C13	ZEUS	2020-004853-59	Doença cardiovascular aterosclerótica, Doença renal crónica e Inflamação crónica	EC, Fase III	Indústria

A Tabela IV expõe, de uma forma sintetizada, as atividades acompanhadas no âmbito da coordenação dos estudos identificados acima, que serão em seguida detalhadas.

Tabela IV - Relação entre os estudos acompanhados no GAIC e as atividades realizadas

ISF – Investigator Site File;

Atividades	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
Submissão de estudos sem intervenção		X					X			X			
Visita de Início									X			X	X
Organização e manutenção de ISFs e Dossiers de participantes			X			X		X	X		X	X	
Elaboração de <i>templates</i> de documentos fonte de apoio à visita									X			X	X
Visitas de Participantes	X			X	X			X			X	X	
Visitas de Monitorização												X	

3.1. Seleção e qualificação de um centro

A implementação de um estudo clínico decorre segundo um processo que envolve várias etapas, desde a identificação do centro de investigação onde o estudo irá decorrer, passando pela aprovação do projeto de investigação e pelo recrutamento e seguimento de participantes, terminando com o encerramento do estudo no centro. [34]

A identificação do centro de ensaio e do IP é da responsabilidade do Promotor, ou da CRO por ele designada. Aspetos como experiência prévia na condução de IC e na área terapêutica de interesse, *compliance* do centro com as BPC e regulamentações nacionais e internacionais, ou razoáveis períodos de aprovação por parte da CES e CA do centro, poderão condicionar a seleção do mesmo para uma subsequente fase de exequibilidade ou *feasibility*. [34]

É nesta etapa que o Promotor envia e solicita ao centro o preenchimento do Questionário de Exequibilidade, de forma a determinar a viabilidade do estudo clínico no centro de investigação pretendido. Este processo abrange a avaliação de vários aspetos

que poderão condicionar a viabilidade da condução do estudo no centro, incluindo possíveis metas de recrutamento, tendo em conta os critérios de elegibilidade definidos e as possíveis limitações a eles associados, condições do centro - humanas, de equipamentos e infraestruturas - para a realização dos procedimentos do estudo definidos em protocolo, ou ainda a existência e possibilidade de competitividade com outros projetos de investigação semelhantes a decorrer no centro. [35]

Durante o estágio em coordenação de estudos não houve oportunidade de acompanhar estudos clínicos na fase de seleção ou qualificação.

3.2. Submissão de Estudos Clínicos em Portugal

Em Portugal, a implementação e condução de um estudo clínico está condicionada por uma autorização e parecer prévio por parte das Autoridades Competentes.

Primeiramente, a realização de um estudo clínico é imperiosamente precedida pela autorização da Comissão de Ética Competente (CEC), e pela aprovação por parte do CA do centro, condições necessárias à concretização do estudo.

Em ensaios clínicos e estudos clínicos com intervenção de DM, a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), entidade independente responsável por assegurar a proteção dos direitos, do bem-estar e da segurança dos participantes, emite num prazo de 30 dias um parecer único. [1, 36]

Adicionalmente ao parecer favorável da CEC, e para efeitos da Lei da Investigação Clínica, a realização de ensaios clínicos, de estudos clínicos com intervenção de DM ou de produtos cosméticos e de higiene corporal, carece de autorização por parte do Conselho Diretivo da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED). [1] Este organismo é responsável pela condução de uma avaliação técnico-científica, baseada em normas orientadoras publicadas pelo Eudralex, pela Agência Europeia de Medicamento e pelo Conselho Internacional para

Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), garantindo a qualidade, a segurança e a eficácia de medicamentos utilizados em ensaios clínicos e, posteriormente, disponíveis no mercado. [37]

Nos restantes estudos a CEC responsável pela avaliação do estudo é a CES do centro de estudo onde é pretendido que a investigação decorra, ou caso o centro não disponha de CES, estas funções serão desempenhadas pela CEIC ou por uma CES por esta designada. [1]

3.2.1. Submissão de estudos sem intervenção

Para a submissão de um estudo sem intervenção à CES do CAML, é solicitado ao Promotor a construção de um Dossier de Submissão eletrónico, onde devem ser incluídos os seguintes documentos:

- 1. Carta do Diretor de Serviço dirigido à CES;**
- 2. Declaração do Diretor de Serviço a autorizar a realização do estudo** - Todos os estudos acompanhados pelo GAIC integram o DCV do CHULN, EPE, podendo decorrer no Serviço de Cardiologia, de Cirurgia Córdio-Torácica ou de Cirurgia Vascular. Consequentemente, esta declaração, em modelo próprio do centro e cedida pelo Diretor do Serviço em que o estudo irá decorrer, assegura a competência técnica e formação da equipa clínica e garante que o serviço dispõe das infraestruturas e equipamentos necessários, condições essenciais à realização do estudo proposto em cumprimento com as BPC. É confirmada ainda a capacidade de arquivo e armazenamento de toda a documentação relativa ao estudo, e a existência de espaço físico adequado a todas as atividades de monitorização realizadas pelo Promotor. A assinatura deste documento por parte do Diretor de Serviço é assegurada pelo CE;
- 3. Questionário da CES** - No âmbito da investigação clínica existem 2 questionários disponíveis para preenchimento. Um relativo a Estudos envolvendo

Experimentação Humana, no caso de projetos de investigação com medicamentos ou técnicas. E um segundo referente a Estudos não envolvendo Experimentação Humana, como estudos sem intervenção ou inquéritos. Ambos os modelos abordam questões fulcrais para a avaliação do estudo, incluindo de uma forma geral os seguintes pontos:

- Identificação do Projeto, fazendo menção ao Promotor, IP e restantes colaboradores;
- Natureza do estudo, referindo o local onde este irá decorrer (Serviço, Departamento, Laboratório) e se se trata de um projeto de investigação multicêntrico e multinacional – fazendo referência, se possível, aos restantes centros em que o estudo irá decorrer;
- Descrição sucinta dos objetivos da investigação;
- Implicação de encargos adicionais como envolvimento de pessoal administrativo ou consultas de seguimento;
- Abordagem selecionada para a recolha de dados e para a manutenção da confidencialidade dos mesmos;
- Fundamentos científicos da investigação expondo, se aplicável, o motivo que justifique uma repetição da investigação, caso esta já tenha sido conduzida em humanos, ou se a questão de investigação foi devidamente estudada ao nível da experimentação animal;
- Metas de recrutamento a atingir, abordando a possibilidade de incluir indivíduos de populações vulneráveis, como crianças, grávidas, doentes com perturbações psíquicas ou indivíduos com compreensão comprometida;
- Menção às *timelines* do plano de investigação, com as datas previstas de início e conclusão;
- Balanço do risco/benefício, onde deverão ser expostos potenciais benefícios para o participante incluindo económicos, pelo reembolso de determinadas despesas como deslocações ou faltas ao serviço pela participação no estudo, e possíveis violações da sua privacidade, indicando

as medidas a tomar para assegurar a confidencialidade dos dados recolhidos;

- Benefícios para o IP e/ou instituição.

A equipa de coordenação é muitas vezes responsável pelo preenchimento deste documento, contactando com o Promotor ou Monitor de estudos caso não disponha na íntegra da informação necessária ao seu preenchimento;

4. Sinopse do estudo clínico;

5. Protocolo do estudo clínico ou Projeto de Investigação;

6. Folheto Informativo;

7. Consentimento Informado dirigido aos participantes - Muitas vezes é conduzida por parte do CE uma revisão do FCI, para que seja confirmada a presença de todos os campos obrigatórios segundo a legislação nacional;

8. Caderno de Recolha de Dados;

9. Curriculum Vitae (CV) dos membros da equipa de investigação datados e assinados pelos próprios. O gabinete de coordenação tem disponível numa pasta do servidor institucional, documentação referente a elementos do DCV, onde se incluem entre outros CVs. O CE responsável pelo acompanhamento da submissão deverá consultar a referida pasta e confirmar se tem na sua posse uma versão datada e assinada do CV atualizado do profissional, documento com menos de dois anos, período máximo a partir do qual a versão se torna obsoleta. Se não estiver disponível na pasta um CV válido, o CE solicita ao profissional o envio de uma versão atualizada, devidamente datada e assinada;

10. Protocolo Financeiro (se aplicável) – No caso de se tratar de um estudo sem intervenção, todos os procedimentos descritos no protocolo estão incluídos na prática clínica habitual, não implicando custos adicionais para o centro. Por conseguinte, em muitos destes estudos não é celebrado qualquer contrato financeiro (CF) entre o Promotor e a instituição;

11. Certificado de Seguro (se aplicável) – Comprova a contratação de um seguro destinado a cobrir responsabilidade civil relativamente a eventuais danos

causados ao participante decorrentes da sua participação no estudo, situação não esperável em estudos sem intervenção;

12. Outros documentos - Cartão do participante ou os questionários e escalas utilizados durante a condução do estudo;

13. Lista de versões dos documentos submetidos.

Este dossier é enviado por *e-mail* ao secretariado da CES do CAML, enunciando todos os documentos que o constituem, tal como demonstrado na Figura II, apresentada abaixo.

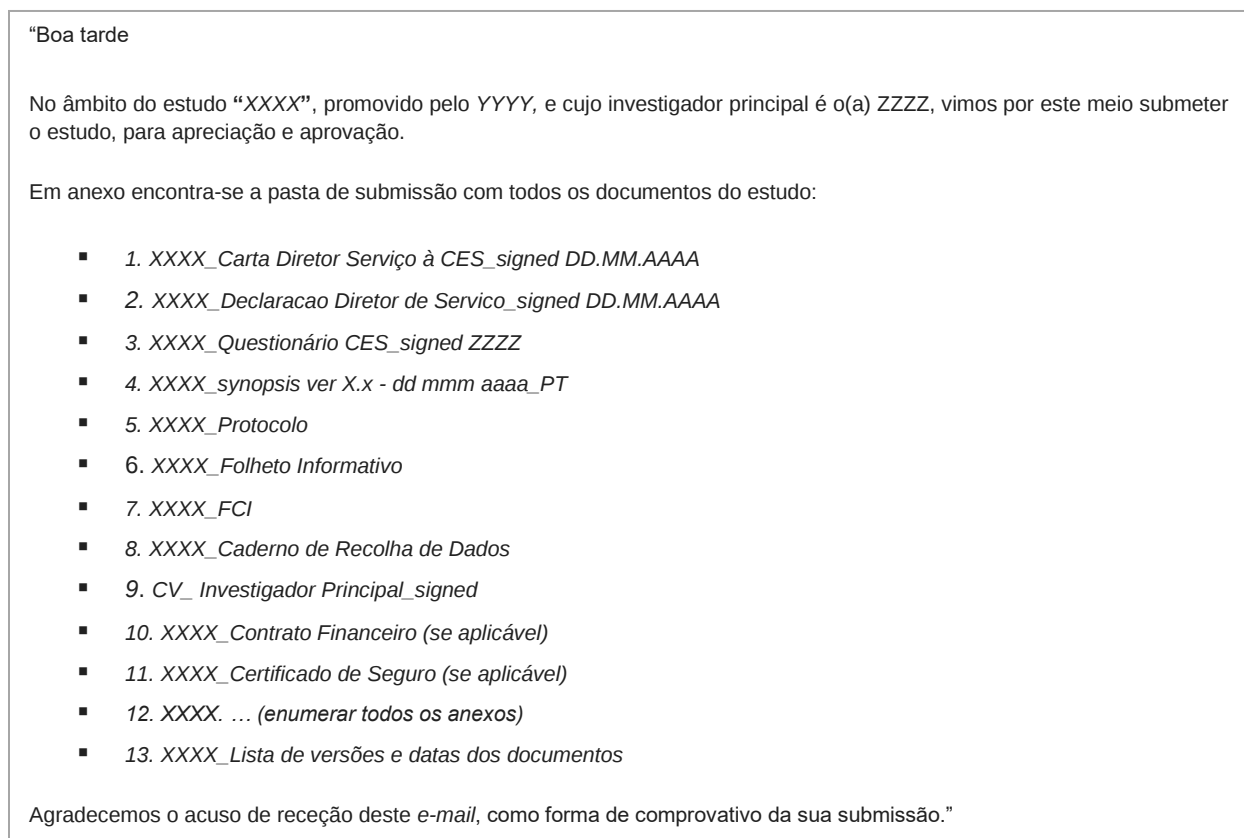


Figura II - *Template de e-mail* a acompanhar dossier eletrónico para a submissão de um estudo sem intervenção à CES do CAML

Durante a extensão do estágio no GAIC foram acompanhados os procedimentos de submissão de 3 estudos sem intervenção, C2, C7 e C10, à CES do CAML, incluindo

uma revisão de toda a documentação necessária. Para os estudos acompanhados em fase de submissão foram realizadas as seguintes atividades:

- Recolha de assinaturas dos membros da equipa de investigação nos documentos aplicáveis;
- Preenchimento dos Questionários da CES, necessários à submissão do estudo;
- Tradução, revisão e adaptação de documentos.

3.3. Contratos Financeiros

Os estudos clínicos com financiamento são regulados por um CF estabelecido entre o Promotor, o CHULN e o IP, onde deverá ser indicado o encargo total suportado pelo financiador do estudo em função do *target* de participantes a recrutar ou de outros critérios específicos do estudo.

Após pré-aprovação dos CF, o promotor deverá enviar 3 exemplares rubricados e assinados ao GAIC, que ficará responsável por recolher a assinatura do IP e anexar os mesmos ao dossier de submissão. O acordo mútuo entre as partes é simbolizado pela assinatura dos 3 exemplares do CF, ficando cada um deles na posse do CHULN, IP e Promotor.

Quando aplicável, o exemplar do CF que fica ao cuidado do IP é guardado no armário financeiro do GAIC e o respetivo *Note to File* deverá ser arquivado na respetiva secção do ISF no Centro.

3.4. Visita de Início

A Visita de Início antecede a ativação do centro, de forma a assegurar que toda a equipa de investigação se encontra treinada e capacitada no protocolo e nos seus procedimentos.

O CE tem a responsabilidade de, junto das equipas de investigação e do Monitor, agendar uma data favorável a ambas as partes, tentando sempre garantir a presença do máximo de elementos da equipa de investigação possível, sendo de carácter obrigatório a presença do IP.

No decorrer da visita de início o CE é responsável por disponibilizar ao Monitor qualquer documentação da equipa de investigação ou certificado de equipamentos, que se encontre em falta.

Nos estudos que o GAIC apoia, de uma forma geral, a equipa clínica é dispensada em primeiro lugar, e a visita de início aos Serviços Farmacêuticos é normalmente independente da restante equipa, onde são apresentados aspetos relativos ao medicamento experimental (ME), como as condições de armazenamento, dispensa e contabilização, bem como o correto preenchimento e arquivo de todos os registos de dispensa e receção do ME, de acordo com o protocolo.

Neste seguimento, a equipa de Coordenação reúne à parte com o Monitor, onde são abordados e esclarecidos procedimentos que ficarão, na maioria, à sua responsabilidade, como é o caso do funcionamento e particularidades de todas as plataformas inerentes ao estudo - sistema de aleatorização, laboratório central, *upload* de imagens médicas e CRD.

Por fim, é discutida com o CE toda a documentação que tenha ficado pendente, ficando a recolha, arquivo e encaminhamento da mesma para o Monitor, à sua responsabilidade.

Após a visita, e se não existirem condições que o impeçam, é expectável que o centro se encontre apto para a correta condução e gestão do estudo clínico.

Ao longo do estágio no GAIC foi possível acompanhar 3 visitas de início, dos estudos C9, C12 e C13. Após as visitas houve a possibilidade de auxiliar o Monitor e a equipa de coordenação na resolução de pendências, nomeadamente a recolha de toda

a documentação necessária, devidamente datada e assinada, e o seu correto arquivo nos dossiers do estudo.

3.5. Organização e manutenção de ISFs e Dossiers de participantes

Durante toda a duração do estudo clínico, o CE é responsável pela organização, manutenção e correta atualização dos dossiers do estudo, ISF(s) e dossiers de participantes, atividades cruciais para mais tarde ser verificada e comprovada a realização de todos os procedimentos de acordo com o protocolo e BPC.

O dia a dia de um CE inclui uma correspondência relativamente regular com o Promotor ou Monitor, tendo esta comunicação um forte peso na contínua atualização dos dossiers do estudo, como por exemplo o encaminhamento de novas versões de documentos para a Equipa de Coordenação, tendo esta a responsabilidade de proceder ao seu correto arquivo. [5]

O CE deve garantir que no ISF está arquivada toda a documentação relevante relativa ao estudo, como o protocolo, FCI, documentação relativa à equipa de investigação (CV, BPC, treinos das plataformas do estudo, declarações de conflito de interesses), cartas de aprovação das autoridades competentes, manual e instruções de preenchimento do CRD e toda a correspondência pertinente de arquivo entre o centro e o promotor. [5] Este dossier deve sempre estar atualizado com a última versão de todos os documentos, sendo marcadas como obsoletas todas as versões que já não se encontrem em vigor, para que a consulta de documentação pela equipa de investigação esteja sempre de acordo com a versão mais recente.

A organização do dossier do participante é também de extrema importância pois é nele que se arquivam todos os documentos fonte relativos às visitas dos participantes, abordadas em seguida. A atualização deste dossier é da responsabilidade do CE que deverá garantir o correto arquivo de toda a documentação que confirme a recolha dos

dados reportados em CRD, garantindo que esta se encontra devidamente assinada e datada pelo respetivo membro da equipa de investigação.

Durante o estágio no GAIC, foi possível a organização e manutenção de ISFs e dossiers de participantes dos estudos C3, C6, C8, C9, C11 e C12.

3.6. Elaboração de *templates* de documentos fonte de apoio à visita

De forma a agilizar todo o acompanhamento dos participantes durante a duração do estudo, a equipa de Coordenação do GAIC poderá desenvolver *templates* de documentos fonte, caso estes não sejam disponibilizados pelo Promotor aquando da entrega dos dossiers dos participantes.

Estes documentos seguem um modelo interno comum a todos os estudos e poderão incluir formulários ou *checklists* de apoio às visitas que auxiliarão na recolha de dados durante as mesmas. Em todos estes documentos deve constar o acrónimo e o logotipo do estudo, o nome do IP e o número do centro. Estão presentes também campos abertos para que seja preenchido o número do participante no estudo e o seu número hospitalar, a visita e a data em que esta será realizada.

A generalidade destes documentos será exclusiva para cada estudo pois a sua elaboração deverá ter como base o protocolo, o fluxograma dos procedimentos e o CRD. Contudo existem algumas folhas de registo comuns à maioria dos estudos, e que permitem a recolha dos seguintes dados:

- Critérios de Elegibilidade – Todos os critérios de inclusão e exclusão são apresentados em modo tabular de forma a confirmar a elegibilidade do participante;
- Registos de Enfermagem – Incluem o registo de medidas como o peso, altura, circunferência da cintura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, data e hora das colheitas de amostras biológicas;

- Medicação concomitante – Registo tabular para cada medicação da dose, frequência, via de administração, data de início e fim, se aplicável, e a indicação terapêutica para a qual foi receitada;
- História Médica – De uma forma geral registam o diagnóstico e a data em que este foi feito e, se aplicável, uma data de fim;
- Eventos adversos – Permitem o registo de uma breve descrição do EA, gravidade, severidade, relação com o ME ou dispositivo, data de início e fim e iniciais do investigador;
- Administração do ME, se aplicável – se o ME for administrado por via intravenosa muitas vezes é registada a hora e o local anatómico da sua administração.

Em todos estes documentos está presente um campo de assinatura a ser preenchido pelo Médico Investigador responsável pela visita do participante, à exceção das folhas de registo de enfermagem e administração do ME que deverão ser assinadas pelo Enfermeiro responsável pelo registo dos dados e/ou pela administração da medicação.

Antes de cada visita o CE deverá garantir que se encontram arquivados no dossier do participante todos os documentos necessários à correta e completa recolha dos dados durante a visita do participante. Durante o estágio no GAIC foi elaborada para os estudos C9, C12 e C13 a totalidade dos *templates* de documentos fonte de apoio à visita.

3.7. Visitas de Participantes

Após a ativação do Centro inicia-se o período de recrutamento, cuja janela temporal é variável entre estudos e definida pelo Promotor. A partir deste momento os Médicos Investigadores delegados no estudo principiam a identificação de potenciais participantes que cumpram os critérios de elegibilidade mencionados no protocolo do estudo.

No DCV do CHULN, os Serviços que o constituem podem muitas vezes funcionar como uma rede integrada de referênciação. Nas diferentes unidades são frequentemente

afixados cartazes com os principais critérios de elegibilidade e com o contacto do IP do estudo respetivo, para que equipas de diferentes serviços possam referenciar e identificar participantes possivelmente elegíveis para um estudo. Quando esta situação se verifica, o médico responsável pelo acompanhamento do doente ou pela sua identificação deverá entrar em contacto com o IP do estudo, referenciando o doente identificado.

Após a identificação de um possível participante, este é contactado por um dos Médicos Investigadores delegados no estudo, normalmente o responsável pela sua referência, averiguando o interesse e a disponibilidade do doente em se deslocar ao CHULN para que o estudo lhe seja apresentado.

A primeira visita de um doente no âmbito de um estudo clínico é intitulada de Visita de *Screening*, onde é apresentado ao possível participante o FCI.

O Médico investigador deverá explicar detalhadamente o estudo ao participante, abordando pontos fundamentais, como os objetivos e os procedimentos do estudo e os potenciais riscos e benefícios que este poderá trazer. Deverá sempre ser abordado e reforçado o direito que o participante tem de se retirar do estudo a qualquer momento, sem que esta decisão comprometa ou prejudique os seus futuros cuidados de saúde. [6]

Após todos estes pontos terem sido discutidos com o doente, este deverá tomar do tempo e espaço suficientes para tomar uma decisão livre e esclarecida, clarificando junto do investigador quaisquer dúvidas que surjam. É ainda posta à sua consideração a possibilidade de levar consigo o FCI, de forma a poder discutir com familiares ou amigos a sua participação no estudo. [6]

Após a tomada de decisão, e caso a vontade do doente seja a de participar no estudo, deverão ser assinados e datados 2 exemplares de FCI, pelo médico investigador que obteve o consentimento e pelo participante, ou se aplicável, pelo seu representante legal. Um dos originais é entregue ao participante e o outro ficará arquivado no centro, no dossier respetivo.

Posteriormente à assinatura dos FCIs, deverão ser realizados todos os procedimentos descritos em protocolo para a confirmação da elegibilidade do participante. Nesta visita é-lhe atribuído um número de participante no estudo e poderá proceder-se à recolha de alguma informação demográfica e/ou clínica, como história médica ou medicação concomitante.

Findo este período de *screening*, e sendo comprovada a elegibilidade do participante, este poderá prosseguir no estudo. Tratando-se de um estudo com intervenção randomizado a visita seguinte será a de randomização, onde deverão primeiramente ser revistos todos os critérios de elegibilidade antes de o participante ser aleatorizado para um dos braços de tratamento do estudo. Nos estudos acompanhados durante o estágio no GAIC a randomização dos participantes foi realizada através do sistema de *Interactive Web Response System* (IWRS) do respetivo estudo.

Após a inclusão e randomização do participante, dá-se início ao período de seguimento no estudo.

Durante o período de estágio foram acompanhados em fase de recrutamento os estudos C9, C12 e C13 e em fase de seguimento ou *follow-up* os estudos C1, C3, C4, C5, C6, C8 e C11. Na Tabela V é apresentada uma contabilização das visitas de participantes acompanhadas, de *screening* e de seguimento.

Tabela V - Contabilização das visitas de participantes acompanhadas por estudo

Visitas	C1	C4	C5	C8	C11	C12
<i>Screening</i>	-	-	-	-	-	3
Seguimento	1	1	2	2	1	1

As atividades alocadas, durante a fase clínica de um estudo à equipa de Coordenação, e nas quais foi possível participar durante o estágio no GAIC serão apresentadas em seguida. Apesar de estas variarem consoante o protocolo e o desenho

do estudo influenciadas pelos procedimentos a este associado, existem atividades e tarefas transversais e adaptáveis a qualquer estudo.

De forma a facilitar a alocação das atividades aos respetivos estudos, encontra-se presente na Tabela VI a associação entre cada uma das atividades, realizadas no âmbito das visitas dos participantes ao centro, e os estudos nos quais foi possível o seu acompanhamento ou realização.

Tabela VI - Atividades realizadas no âmbito das visitas de participantes por estudo

ME – Medicamento Experimental; CRD – Caderno de Recolha de Dados

Atividades	C1	C3	C4	C5	C6	C8	C11	C12
Marcação de consultas e transportes de participantes								X
Notificação da visita e do circuito à equipa de investigação								X
Elaboração do mapa de calendarização de visitas		X			X			
Preparação da documentação da visita				X		X		X
Dispensa do ME			X	X			X	X
Preparação de <i>kits</i> para visita				X				X
Marcação de transporte e envio de amostras biológicas				X				X
Inserção de dados no CRD e resolução de <i>queries</i>	X			X		X	X	X

3.7.1. Marcação de consultas e transportes de participantes

Para a marcação das visitas dos participantes o CE tem a responsabilidade de, junto da equipa de investigação, agendar uma data favorável a todos os elementos envolvidos no circuito da visita, confirmando sempre a disponibilidade do participante. Após todas as partes concordarem com a data agendada procede-se à marcação da consulta na Secretaria do Serviço de Cardiologia.

Previamente ao dia da consulta também deverá ser agendado, se aplicável e se for essa a vontade do participante, o serviço de transporte disponibilizado pelo Promotor. Esta marcação de transporte é da responsabilidade do CE, que durante o agendamento terá de dispor de dados como o número do protocolo do estudo, o número de participante, moradas de origem e de destino e, por exemplo, a conta onde deverá ser creditado o transporte. Usualmente a hora da viagem de volta fica pendente do término da visita, com a indicação de que o serviço de transporte será contactado no próprio dia.

O CE deve sempre comunicar ao participante a data e hora definidas da consulta, relembrando-o sempre de quaisquer particularidades da mesma, como a necessidade de se encontrar em jejum ou de devolver medicação anteriormente dispensada.

3.7.2. Notificação da visita e do circuito à equipa de investigação

Aquando da marcação da consulta no serviço é enviada para toda a equipa de investigação por correio eletrónico, uma notificação do agendamento de uma consulta de um dos participantes do estudo. Nesta comunicação é apresentado sumariamente o circuito planeado da visita juntamente com a delegação das responsabilidades de cada membro da equipa, incluindo nomeadamente o investigador responsável, a equipa de enfermagem, e o CE.

3.7.3. Elaboração do mapa de calendarização de visitas

Nos estudos C3 e C6, ambos em fase de seguimento de participantes, foi possível a elaboração de mapas de calendarização de visitas a serem posteriormente enviados às equipas de investigação. Estes foram construídos tendo em conta a anterior visita do participante e a janela permitida por protocolo, para a realização da visita seguinte.

Neste mapa, normalmente elaborado numa base mensal, constam todas as informações e indicações para a realização das visitas de seguimento:

- Número hospitalar do doente no CHULN;

- Número de participante no estudo;
- Data da visita de seguimento, acompanhada da respetiva janela;
- Principais dados/procedimentos a recolher;
- Médico Investigador responsável pela realização da consulta.

Na mesma comunicação segue muitas vezes a informação a constar do relatório da consulta, para que o Médico Investigador possa completar todos os campos durante a visita.

3.7.4. Preparação da documentação da visita

Nos dias que antecedem a visita e de forma a garantir que tudo decorre de acordo com o protocolo e as BPC, existem algumas atividades que o CE deverá assegurar.

No dia da visita deve estar assegurada a organização e atualização do dossier do participante com toda a documentação necessária à mesma incluindo: *templates* e folhas de registo de apoio à visita, cuja elaboração foi abordada no tópico 3.6 - que funcionarão como *templates* de documentos fonte onde os dados serão recolhidos, e que servirão de suporte ao preenchimento do CRD -, folha de dispensa de medicação, relatórios de consulta de visitas anteriores, notas de alta, exames de especialidade ou resultados de análises.

Todos os documentos a completar durante a visita deverão ser previamente preenchidos pelo CE, com a identificação do participante (número no estudo e número hospitalar), da visita e a data em que esta irá ocorrer.

Antes da visita, o CE elabora um *draft* do relatório da consulta, com todos os campos a completar pelo Médico Investigador durante a mesma para que fiquem registados em processo clínico todos os dados e informações necessárias. A elaboração prévia deste documento pelo CE, tendo em conta o protocolo e todas as indicações transmitidas pelo Monitor no que diz respeito ao correto registo dos dados em processo clínico, permite que se evitem lacunas de informação pelo não registo de dados

fundamentais. O correto e completo reporte de todos os dados nos documentos fonte comprova a sua recolha e validade.

3.7.5. Dispensa do ME

Em todos os EC que a equipa de coordenação do GAIC acompanha, é uma das responsabilidades do CE a dispensa do ME junto dos Serviços Farmacêuticos do Centro.

Através do sistema IWRS do estudo, sistema de randomização utilizado nos estudos acompanhados, o CE procede ao pedido de dispensa do ME para a visita, cuja requisição é enviada diretamente ao(s) Farmacêutico(s) delegado(s) no estudo. Após receção do pedido o Farmacêutico do estudo deverá imprimir, datar e assinar a requisição, arquivando o original no Dossier da Farmácia e enviando uma cópia ao CE para que este o possa arquivar no dossier do participante.

Durante a visita, o CE dirige-se aos Serviços Farmacêuticos para recolher o ME, sendo importante ter em conta qualquer especificidade relativa à sua administração, como por exemplo a existência de um tempo mínimo entre a dispensa do ME e a sua administração. Caso a medicação seja oral, esta deverá ser entregue diretamente ao participante, ao contrário do que acontece com medicação intravenosa, que deverá ser administrada no centro por um Enfermeiro delegado no estudo e cuja cartonagem deverá ser devolvida pelo CE aos Serviços Farmacêuticos.

3.7.6. Gestão de amostras biológicas

A gestão de amostras biológicas inclui atividades que deverão ser realizadas antes, durante e após a visita. Frequentemente, e de forma a manter a conformidade dos dados e a anonimização dos resultados, o Promotor recorre a Laboratórios Centrais para a avaliação dos parâmetros laboratoriais descritos em protocolo.

3.7.6.1. Preparação de *kits* para a visita

O envio de amostras biológicas para laboratórios centrais prevê que sejam disponibilizados pelo Promotor *kits* específicos, associados aos diferentes tipos de visitas ou procedimentos. Usualmente, estes kits são específicos para o protocolo, para o centro e para a visita na qual devem ser utilizados, ficando à responsabilidade do CE a identificação do número do participante no estudo em todos os materiais de colheita e recipientes de transporte. Todos os *kits* incluem formulários de requisição, cujo preenchimento é também da responsabilidade do CE. Alguma da informação a completar abrange pontos como o ano de nascimento e o sexo do participante, a data e a hora da colheita da amostra biológica, a confirmação de um estado de jejum, se aplicável, e uma *checklist* a preencher com todas as amostras enviadas.

A colaboração da equipa de Coordenação, tanto na pré como na pós colheita de amostras biológicas é fundamental para a rapidez e agilidade de todo o processo, apoiando a equipa de enfermagem responsável pela colheita e pelo processamento das mesmas, sempre de acordo com o manual laboratorial do estudo.

3.7.6.2. Marcação de transporte para amostras biológicas

Os pedidos de transporte de amostras deverão ser realizados com a máxima brevidade possível, podendo estes ser feitos por telefone ou *e-mail*. Os formulários de requisição de transporte de amostras incluem informação como: identificação do protocolo e do centro, pessoa de contacto, e a data e hora a partir da qual se poderá efetuar a recolha das amostras.

Previamente à visita, o CE deve consultar o protocolo e o Manual de Laboratório, de forma a confirmar se será necessária a requisição de gelo seco junto do *vendor* designado pelo Promotor, no caso de serem enviadas para Laboratório Central amostras congeladas.

3.7.6.3. Envio de amostras biológicas

Após a equipa de enfermagem terminar a colheita e o processamento das amostras, ambas atividades realizadas no Serviço de Internamento de Cardiologia – onde decorre toda a visita do participante – o CE fica responsável pelo acondicionamento das mesmas.

Caso as amostras sejam analisadas em laboratório local, a sua análise processa-se rapidamente e os resultados ficam disponíveis em sistema clínico. No caso de estar definido em protocolo que a análise das amostras deverá ocorrer a nível central estas poderão, consoante a sua natureza e o descrito em manual de laboratório, ser enviadas à temperatura ambiente ou congeladas.

Em temperatura ambiente, as amostras são enviadas na própria caixa do *kit*, devidamente seguras e acondicionadas e deverão ser recolhidas pela transportadora no próprio dia da visita.

Se as amostras a enviar para Laboratório Central forem congeladas, este envio será realizado com recurso a gelo seco requisitado com a devida antecedência, tal como indicado acima. É também imperativo que a carta de porte do respetivo envio se encontre junto à caixa onde serão enviadas as amostras, de forma a evitar complicações e confirmar a recolha por parte da transportadora.

3.7.7. Inserção de dados no CRD e resolução de *queries*

Segundo as BPC o CRD é um documento impresso, ótico ou eletrónico desenhado para registar todas as informações exigidas pelo protocolo a serem reportadas ao promotor sobre cada participante do estudo. [6] Esta plataforma de apoio ao promotor, que lhe permite um constante acompanhamento de toda a informação recolhida, é essencial na condução de um estudo clínico possibilitando o registo de todos os dados relativos aos participantes.

Após cada visita é da responsabilidade do CE o preenchimento do CRD com todas as informações e dados exigidos pelo protocolo, de acordo com os documentos fonte disponíveis e preenchidos durante a visita do participante ao centro. A informação registada no CRD pode englobar dados demográficos, história clínica e medicação concomitante, resposta a questionários e informação relativa ao ME. Nestas plataformas também pode ser recolhido alguma informação relativa à ocorrência de EAs.

O registo da informação no CRD deve ser realizado com a maior brevidade possível dado ser um parâmetro avaliado pelo Promotor como reflexão da *performance* de um centro.

Após a inserção dos dados no CRD podem surgir *queries* - incoerências, inconformidades ou discrepâncias nos dados registados - geradas automaticamente pelo sistema ou colocadas pela equipa de monitorização. Estas questões devem ser devidamente esclarecidas pela equipa de investigação com a maior brevidade possível, sendo normalmente uma atividade da responsabilidade do CE.

3.8. Visitas de Monitorização

As visitas de monitorização têm como objetivo supervisionar o progresso do estudo no centro, de forma a avaliar se este é conduzido de acordo com o protocolo, e certificando o cumprimento das BPC e dos requisitos regulamentares aplicáveis. Durante toda a duração do estudo, é imperativo que seja assegurada a proteção dos direitos dos participantes e o seu bem-estar bem como a qualidade dos dados reportados, garantindo que estes se encontram corretos, completos e em concordância com os documentos fonte. [6]

Consoante o plano de atividades da visita enviado antecipadamente pelo Monitor ao CE, a visita poderá decorrer presencialmente, onde o Monitor se desloca ao centro para rever os documentos fonte, ou por via remota, para a discussão de pontos chave

com a equipa do centro, como a revisão das pendências da visita anterior, *queries* em aberto no CRD e o *status* do recrutamento.

Previamente à visita, e sendo da sua responsabilidade o acompanhamento das visitas de monitorização ao centro, o CE deve assegurar que os CRDs estão completos e sem *queries* em aberto, confirmar que os assuntos pendentes da visita anterior foram resolvidos e que todos os EAs e *Serious Adverse Events* (SAEs) foram corretamente notificados e documentados. Deverá também assegurar a preparação de toda a documentação necessária garantindo que esta se encontra atualizada e devidamente arquivada e acessível ao Monitor.

Numa visita de monitorização é comum que seja realizada uma *Source Data Verification* (SDV). Esta atividade permite avaliar a conformidade da informação presente nos documentos fonte com os dados registados no CRD, confirmando se estes últimos refletem exatamente os dados originais. [39] Na sequência da SDV o Monitor poderá levantar questões ou identificar inconformidades entre os dados originais e os registados no CRD, que resultarão consequentemente na abertura de *queries* na plataforma. Em ambas as situações a Equipa de Coordenação deverá esclarecer o Monitor no máximo do seu conhecimento e capacidade.

Ao CE é enviada uma carta de seguimento onde é apresentado um resumo das atividades realizadas e das situações que se encontram pendentes de resolução por parte da equipa de investigação, e que deverão ser resolvidas até à visita seguinte.

Ao longo do estágio no GAIC foi possível conceder apoio logístico ao estudo C12, na sequência da visita de monitorização. Foram recolhidas assinaturas que se encontravam em falta em documentos das visitas de participantes e foi dado apoio ao Médico Investigador na realização de adendas ao relatório da consulta.

3.9. Arquivo da documentação de estudos

Após a visita de encerramento estar concluída, toda a documentação do estudo é arquivada num local de arquivo definido e comunicado pelo Centro ao Promotor. Todos os dossiers deverão estar identificados com etiquetas de arquivo que indicam: o Promotor e o número do protocolo do estudo, a data mínima de arquivo, até à qual os dossiers devem permanecer acessíveis no caso de serem requeridos pelas autoridades competentes, e um ponto de contacto do Promotor para notificação antes da destruição da documentação.

Segundo o Regulamento (UE) n.º 536/2014 de 16 de abril de 2014 e atendendo ao artigo 58.º, “o promotor e o investigador devem arquivar o conteúdo do processo permanente do ensaio clínico durante, pelo menos, 25 anos após a conclusão do ensaio clínico.” [21] Por processo permanente do ensaio clínico entende-se toda a “documentação essencial sobre o mesmo, a qual permite verificar a condução do ensaio clínico e a qualidade dos dados gerados”. [21]

Durante o estágio, e por condicionamentos de espaço no arquivo do Gabinete de Coordenação, foi possível participar na organização de toda a documentação dos estudos já encerrados no GAIC. Foi construído um Excel de Gestão de Arquivo, onde para cada estudo foi reunida a seguinte informação:

- **Acrónimo do estudo;**
- **Promotor** e respetivos contactos, caso estes se encontrem disponíveis;
- **Tipo de Estudo:** Sem intervenção, com intervenção (EC ou DM);
- **Localização prévia** dos dossiers;
- Arquivo da **carta de close-out**;
- Existência de **Etiquetas de Arquivo** e **CD/Pen** com os dados extraídos do CRD;
- **Tempo de arquivo;**
- **Ano/Mês para destruição:** Caso o dossier não tenha etiquetas de arquivo, esta data é calculada consultando o tempo de arquivo e a data de encerramento do estudo;

- **Status futuro dos dossiers:** Arquivar (caso a data de destruição ainda não tenha passado) ou destruir (caso a data de destruição já tenha passado);
- **Quantidade de Dossiers** de Lombada Larga e de Lombada Fina.

Após a compilação de toda a informação acima, o passo seguinte passou por estabelecer contacto com os Promotores dos diferentes estudos, para o qual foram elaborados quatro *templates* de *e-mail*, dois em português e as respetivas traduções na língua inglesa para contacto com Promotores estrangeiros. Abaixo são apresentadas as versões portuguesas dos referidos *templates*, o primeiro a notificar o Promotor da alteração do local de arquivo permanente dos dossiers do estudo (Figura III) e o segundo da destruição da documentação (Figura IV).

Assunto: [Inserir acrónimo do estudo]: Centro [Inserir número do centro] _Alteração do local de arquivo permanente da documentação do estudo

Vossa Excelência,

Vimos por este meio informar que o local de arquivo permanente da documentação do(s) estudo(s) abaixo indicado(s), conduzido(s) no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria será alterado:

- **“Acrónimo do estudo: Título Completo do Estudo”** ([Inserir número do centro]), IP [Indicar nome do Investigador Principal], e encerrado a [dia] [mês] [ano];

Desta forma, apresentamos abaixo a nova morada de arquivo onde os documentos do estudo [Inserir sigla do estudo] deverão permanecer até [Inserir data de destruição]:

[Identificação da morada de arquivo externa]

Por fim, solicitamos a confirmação de receção do presente e-mail até dia [dia] [mês] [ano].

Adicionalmente, agradecemos ser informados na eventualidade de existir algum inconveniente com a alteração supramencionada.

Figura IV - Template de e-mail para notificação do Promotor da alteração do local de arquivo permanente da documentação do estudo

Assunto: [Inserir acrónimo do estudo]: Centro [Inserir número do centro] _Destruição da documentação do estudo

Vossa Excelência,

Vimos por este meio informar que terminou o tempo mínimo de arquivo permanente da documentação do(s) estudo(s) abaixo indicado(s), conduzido(s) no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria:

- **“Acrónimo do estudo: Título Completo do Estudo”** ([Inserir número do centro]), IP [Indicar nome do Investigador Principal], e cujo tempo de arquivo encerrou a [data de destruição];

Neste seguimento, gostaríamos de confirmar junto de Vossas Excelências o término do período de manutenção dos documentos do(s) estudo(s) [Inserir sigla do estudo], e de solicitar a vossa autorização para proceder à destruição do(s) mesmo(s).

Pedíamos que nos fosse dada uma confirmação até [dia] [mês] [ano].

Figura III - Template de e-mail para notificação do Promotor da destruição da documentação do estudo

Após confirmação por parte do Promotor, foi contactada a empresa de arquivo externa que procedeu à recolha da totalidade dos dossiers. Importante referir que todas as comunicações com os Promotores, através dos *e-mails* acima, foram arquivadas no interior dos dossiers respetivos, previamente à sua recolha.

4. Monitorização de estudos na AIDFM-CETERA

A Tabela VII apresenta a caracterização dos estudos acompanhados durante o estágio na AIDFM-CETERA, os quais se encontram codificados com a letra M seguidos de um número consecutivo, de forma a facilitar a sua referência ao longo do presente relatório.

As atividades de monitorização acompanhadas em cada um dos estudos mencionados na Tabela VII encontram-se apresentadas na Tabela VIII.

Tabela VII - Caracterização dos estudos acompanhados no estágio em monitorização de estudos na AIDFM-CETERA

Estudo	Acrónimo	Patologia	Tipologia	Iniciativa	Nº Centros
M1	EVOLUTION-HF	Insuficiência Cardíaca	Estudo sem intervenção	Investigador	8
M2	IDEA-FAST	Doenças Neurodegenerativas	Estudo sem intervenção	Investigador	1
M3	SAFEST	Fibrilhação Auricular	Estudo sem intervenção	Investigador	21
M4	SVA	Substituição valvular aórtica	Estudo sem intervenção	Investigador	1

Tabela VIII - Relação entre os estudos acompanhados na AIDFM-CETERA e as atividades realizadas

Atividades	M1	M2	M3	M4
Fase de Start-up	X			
Reuniões com o Promotor	X			
<i>Feasibility</i>	X			
<i>Progress Study Report</i>	X			
Preparação e/ou revisão de documentos do estudo	X			
Submissão de estudos sem intervenção		X		
Organização e atualização dos dossiers do estudo	X		X	X
Visitas de Início			X	
Visitas de Monitorização			X	
Visitas de Encerramento			X	

Atividades	M1	M2	M3	M4
Comunicação com as equipas de investigação	X		X	

4.1. Levantamento do Procedimento de Submissão de estudos a centros

Durante o estágio na AIDFM-CETERA houve a oportunidade de ficar como uma das responsáveis pelo projeto ALL SITES que consistia no levantamento e organização dos procedimentos para submissão de estudos com e sem intervenção em centros nacionais. Esta atividade envolveu diversas etapas que serão descritas em seguida.

Este processo iniciou-se pela necessidade de serem confirmados, e se necessário, atualizados os procedimentos de submissão de estudos sem intervenção. Nos 8 centros onde o estudo M1 seria submetido.

Numa fase inicial, foram contactados os centros em questão e consultadas as respetivas páginas oficiais para a recolha de informações relativas aos procedimentos de submissão de estudos, incluindo a composição do dossier a submeter, *templates* e documentos próprios do centro, e o formato de submissão. Após esta recolha estar completa, foi proposta a reformulação e adaptação de alguns dos campos dos formulários utilizados para o arquivo desta informação.

Desta forma foram criados dois formulários, para estudos com e sem intervenção, nos quais se incluíram alguns dos campos:

- **Registo da CES** do Centro no **Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC)**: este campo apenas se encontrava presente no formulário para estudos com intervenção;
- Informações relativas à **CES**, **CA** e **Encarregado de Proteção de dados**: aqui foram incluídas informações como o nome do presidente do organismo, a morada e o ponto de contacto;

- **Formato de submissão** – digital (por *e-mail* ou através de uma plataforma eletrónica) ou físico (em mão ou por correio, indicando nome e morada ao cuidado do qual deveria ser enviada a pasta de submissão);
- **Índice da pasta de submissão**, onde deveriam ser mencionados todos os documentos a ser incluídos bem como quaisquer especificidades dos mesmos;
- **CF** – existência ou não de modelo próprio do centro e o responsável pela sua revisão;
- **Apoio à Coordenação** – existência ou não de algum gabinete de coordenação e a pessoa de contacto do mesmo, indicando os serviços clínicos e as fases do estudo aos quais seria prestado apoio.

Anexado a este formulário encontrava-se sempre presente um **quadro resumo do índice da pasta de submissão**, onde para cada documento era indicado: o responsável pela sua cedência, o centro ou a CRO, a codificação do mesmo, e a pessoa responsável por o assinar, como é o exemplo do IP ou do Diretor do Serviço.

Após serem aprovadas as novas versões de ambos os formulários, foram transpostas para os novos documentos as informações de mais de 30 centros. Transversalmente à passagem de informação para os novos formulários foi criado e alimentado um ficheiro excel, com o objetivo de acompanhar para cada centro o *status* da obtenção de cada uma das informações acima mencionadas, através de um sistema de cores: *Closed* (a verde), indicaria que a informação já teria sido recolhida e registada no formulário respetivo e *Ongoing* (a amarelo), indicaria que a informação ainda se encontraria pendente de recolha ou atualização.

Também neste ficheiro excel, e de forma a facilitar uma visão geral de todos os centros, foram criadas duas *sheets* adicionais: 1) Estudos por centro - para cada estudo da AIDFM-CETERA foram indicados os centros aos quais estes tinham sido submetidos, existindo uma contabilização final de submissões por centro e 2) Dados de faturação – para cada centro eram registados o nome e contactos do responsável pela faturação bem como os procedimentos e dados para pagamento.

4.2. Fase de *Start-up*

Durante o estágio na AIDFM-CETERA foi possível acompanhar a fase de *start-up* do estudo M1, estando descritas abaixo as atividades acompanhadas e desenvolvidas.

4.2.1. Reuniões com o Promotor

Durante o acompanhamento do estudo M1 e enquanto *Clinical Trial Assistant trainee* do mesmo, foi possível estar presente em 2 reuniões com o Promotor, uma delas a reunião de *kick-off* do estudo.

Desta forma, um dos documentos desenvolvido durante o acompanhamento do estudo M1 foi um *template* de *minutes* a utilizar nas reuniões entre a CRO e o Promotor. Este foi desenvolvido em excel, com uma primeira *sheet* onde eram identificados, para cada reunião, os membros presentes de cada uma das partes e a agenda da mesma, enumerando de um modo sucinto os tópicos a discutir. Cada reunião constituía uma *sheet* individual onde eram registados para cada ação/tópico discutido as seguintes informações:

- Data de início da ação;
- Responsável pela sua execução;
- Data limite para a sua conclusão, se esta fosse aplicável;
- *Status* atual, de uma variedade de possibilidades: a aguardar, em curso, encerrada, sem ação necessária e em revisão;
- Resultados, onde seria exposto o ponto de situação da ação à data da reunião.

De forma a facilitar entre reuniões, o seguimento de todos os tópicos discutidos, a *sheet* de uma reunião era sempre uma cópia da reunião anterior, onde todas as novas informações eram registadas a vermelho, permitindo acompanhar a evolução de todas as ações. Sempre que o *status* atual de uma ação fosse registado como encerrado ou sem ação necessária, esta ação seria eliminada da minuta da reunião seguinte. No fim de cada reunião este documento era enviado ao Promotor para validação.

4.2.2. Feasibility

Para o caso específico deste estudo, e por este ter sofrido algumas reformulações desde o primeiro *feasibility* conduzido pelo Promotor nomeadamente a adição de uma coorte retrospectiva, houve a necessidade de a equipa da CRO conduzir um *short feasibility*. Este foi realizado por contacto telefónico com os IPs, de forma a garantir que estes ainda se encontravam interessados em participar no estudo. Neste contacto foi feita uma breve descrição do estudo, com a apresentação de ambas as coortes, prospetiva e retrospectiva, comunicados os *targets* e as *timelines* do recrutamento, e confirmadas as estimativas de aprovação do estudo pelas CES.

Durante este processo foram preparados os *short feasibility*, compilando todas as perguntas e informações a transmitir, e realizado um contacto telefónico com a IP de um dos centros.

Previamente a este *feasibility*, houve também a possibilidade de adaptar e reenviar para assinatura dos IPs os Acordos de Confidencialidade, acordos vinculativos que garantem a não divulgação ou troca de informações confidenciais. [40]

4.2.3. Progress Study Report

Como *Clinical Trial Assistant trainee* do estudo M1, e devido ao modelo do Promotor se encontrar em atualização, houve a oportunidade de ser responsável pelo desenvolvimento e contínua atualização de um *Progress Study Report*, um documento em excel que acompanhava o progresso do estudo em diferentes aspetos. Neste foram incluídas diferentes secções com objetivos específicos:

- **Resumo do progresso:** Reportava sucinta e quantitativamente as secções mencionadas de seguida, proporcionando uma visão geral da evolução do estudo: submissões e aprovações às CES, o *status* de preparação e aprovação dos CF, percentagem global de recrutamento e a identificação dos riscos e das respetivas ações de mitigação;

- **Status dos Centros:** Acompanhamento do *status* dos centros para as diversas etapas do estudo, desde a fase de *feasibility* com a assinatura dos CFs, passando pela ativação e encerramento dos centros;
- **Submissão e aprovação por parte das CES:** Seguimento do *status* dos centros no que diz respeito à submissão e aprovação do estudo pelas CES locais, tendo em conta as estimativas e *timelines* definidas para a aprovação do estudo;
- **Agregado dos Participantes:** Para este estudo foi adotada uma abordagem conservadora do recrutamento, sendo considerado um *target* mensal constante de participantes incluídos em ambas as coortes. Aqui era acompanhada a evolução do recrutamento de acordo com as projeções previamente definidas;
- **Milestones do estudo:** Acompanhamento das *timelines* pré-definidas para as diversas etapas do estudo.

4.2.4. Preparação e/ou revisão de documentos do estudo

Durante o acompanhamento do estudo M1 foi possível proceder à revisão e adaptação de alguns documentos major disponibilizados, na sua maioria, pelo Promotor.

Adicionalmente ao Acordo de Confidencialidade, cuja adaptação é mencionada acima, foram adaptados ao estudo e para a totalidade dos centros, documentos como a página de assinatura do protocolo, o requerimento para a submissão do estudo às CES, o FCI e os CFs.

Deste último documento foi disponibilizado pelo Promotor um *template* do mesmo tendo sido possível proceder à sua adaptação, admitindo que todos os procedimentos estavam incluídos na prática clínica, dado tratar-se de um estudo sem intervenção. A integrar neste documento foi também desenvolvida uma proposta para a distribuição dos *investigators fees*, comunicados pelo Promotor, pelas visitas/*timepoints* dos participantes incluídos no estudo, tentando sempre garantir a sua inclusão e retenção.

Adicionalmente, na reunião de *kick-off* com o Promotor foi discutida a necessidade de serem desenvolvidas pela CRO algumas ferramentas e documentos de trabalho

adicionais, como um plano de monitorização (PM) e um plano de retenção de participantes.

Apesar de não ter sido possível participar no desenvolvimento destes documentos, houve a oportunidade de rever e adaptar ambos, consoante as indicações e alterações solicitadas pela Gestora de Projeto do estudo. Em ambos os documentos foram também harmonizados o vocabulário, respetivos acrónimos e *layout*.

No plano de retenção de participantes foi elaborado um *patient communication log*, documento a ser preenchido pela equipa de investigação após uma tentativa de contacto com o participante. Complementando este documento foi desenvolvido um fluxograma, onde se encontravam sumarizadas a frequência e o tipo de comunicações a efetuar com possíveis participantes perdidos para *follow-up*, de forma a facilitar o contacto pelas equipas do estudo.

Por fim, foram ainda desenvolvidos para o estudo M1 algumas ferramentas de trabalho internas, partilhadas entre os membros da CRO alocados ao projeto, como são:

- **Lista de contactos das equipas de investigação** – Neste documento encontravam-se reportados para cada membro das equipas de investigação dos centros, um contacto telefónico e eletrónico e as respetivas datas de atualização e emissão do CV e do certificado BPC, para que fossem disponibilizados ao Promotor apenas documentos válidos e em vigor;
- **Lista de documentos para submissão do estudo** – Para cada centro foram identificados os documentos necessários para o pedido de parecer à respetiva CES, indicando sempre a entidade responsável pela sua cedência e se este se encontrava finalizado e pronto para submissão;
- **Relatórios de contacto** – Neste documento deveriam ser reportados todos os contactos realizados no âmbito do estudo indicando: o destinatário, as tentativas de contacto, o *status* da informação a ser discutida e a data de resolução. À medida que estes relatórios fossem concluídos, ou seja, quando o assunto que motivou o contacto já se encontra resolvido ou fechado, estes deveriam ser

impressos, assinados e datados, e devidamente arquivados na respetiva pasta do *Trial Master File* (TMF).

4.3. Submissão de estudos sem intervenção

No âmbito do estágio na AIDFM-CETERA, foi possível acompanhar atividades de submissão de 2 estudos sem intervenção às CES dos respetivos centros onde estes iriam decorrer.

No estudo M2, submetido à CES do CAML, foi possível participar em duas atividades principais: 1) realizar a tradução de alguns documentos a submeter, como é o caso da Sinopse do estudo, Folheto Informativo, Informações para o Participante e FCI - neste documento foram ainda feitas algumas adaptações e reformulações segundo todos os requisitos legais e a legislação aplicável -, 2) o preenchimento do Questionário da CES, documento mencionado aquando da descrição do procedimento de submissão de estudos à CES do CAML.

O segundo estudo onde foram acompanhadas atividades de submissão foi o estudo M1, com a possibilidade de acompanhar o processo de contacto inicial com os 8 centros nacionais selecionados pelo Promotor, com um levantamento de toda informação relativa aos respetivos procedimentos de submissão, nomeadamente todo o circuito de comunicações e documentos a submeter.

4.4. Organização e atualização dos dossiers do estudo

O TMF é o conjunto de documentos essenciais, utilizado para a gestão do estudo e para uma contínua revisão e verificação de que este cumpre todos os requisitos regulamentares aplicáveis e os princípios das BPC. Deste mod, todos os documentos e registos de dados, armazenados no TMF, permitem avaliar a conformidade com o protocolo, a condução segura do estudo e a qualidade dos dados obtidos. [41]

O TMF deve ser estabelecido no início do estudo e manter-se o mais atualizado possível, sendo normalmente constituído por um TMF ao nível do Promotor e um ao nível do Investigador, também designado de ISF, sendo essencial a distinção entre documentos detidos apenas por uma das partes. [41]

A documentação enunciada na secção 8 da *guideline* ICH GCP E6 (R2), apesar de não ser utilizada como uma lista de verificação definitiva para o conteúdo do TMF, define os documentos considerados essenciais, conforme aplicáveis ao estudo, e onde estes devem ser arquivados, no TMF, ISF ou em ambos. [41]

Ao longo do estágio foi possível participar na organização e atualização do TMF dos estudos M1, ainda em fase de submissão e para o qual foi elaborada uma proposta de TMF para posterior aprovação do Promotor e M3, já em fase de recrutamento.

Para a elaboração da proposta de TMF do estudo M1 foi tida em consideração uma *checklist* padrão de TMF para um estudo sem intervenção, disponibilizada pelo Promotor, e o índice *template* de TMF em vigor na instituição. Antes de ser apresentada e enviada ao Promotor a proposta desenvolvida para aprovação, a Gestora de Projetos procedeu à revisão das secções incluídas no índice do TMF consoante as especificidades do estudo, garantindo o cumprimento de todos os requisitos, regulamentares, da ICH GCP e do estudo.

Depois de concluído o protocolo de estudo ou após a assinatura dos CFs, o TMF é construído de acordo com o índice específico do estudo, aprovado pelo Promotor. O acesso a este dossier deve ser restrito à equipa do estudo e a documentação nele arquivada deve sofrer um controlo de qualidade que confirme, entre outros aspetos, que a documentação se encontra completa datada e assinada, conforme aplicável, e que os dados recolhidos estão corretos e não incluem informação confidencial relativa aos participantes.

Transversalmente à organização e atualização do TMF, poderá também ser da responsabilidade da CRO a elaboração do ISF e dos dossiers dos participantes. Enquanto *Clinical Trial Assistant trainee* foram preparados para os estudos M3 e M4 dossiers de participantes posteriormente enviados para os centros aquando da visita de início ou sempre que necessário durante a condução do estudo.

Durante o estágio houve a oportunidade de serem preparados ISFs dos estudos M1 e M3, com uma adaptação e atualização dos diversos documentos aos inúmeros centros. No âmbito do estudo M1 e paralelamente à elaboração da proposta de TMF abordada acima, numa tentativa de harmonizar e facilitar a gestão da documentação, houve a oportunidade de elaborar uma proposta de ISF, para posterior revisão e validação por parte do Promotor. Novamente, esta foi preparada levando em consideração um índice padrão de ISF do Promotor e o índice da CRO, ambos específicos para um estudo sem intervenção.

Na Tabela IX são apresentados exemplos de índices de TMF e ISF de um estudo sem intervenção:

Tabela IX - Índice de TMF e ISF de um estudo sem intervenção

BPC – Boas Práticas Clínicas; CRD – Caderno de Recolha de Dados; CRO – *Contract Research Organization*; FCI – Formulário de Consentimento Informado; SAE – *Serious Adverse Event*; SOP – *Standard Operating Procedure*

	TMF	ISF
1. Informação geral dos centros de estudo		
1.1. Lista de centros participantes	X	
1.2. Ficha de contactos do estudo	X	X
2. Documentação técnica do estudo		
2.1. Versão Inicial do Protocolo do estudo e respetiva página de assinaturas	X	X
2.2. Adendas ao Protocolo do estudo e respetiva página de assinaturas	X	X
2.3. Sinopse do estudo e Adendas	X	X
2.4. Definição de desvios ao protocolo e procedimentos de reporte	X	
3. Documentação regulamentar – Submissões Locais		
3.1. Cartas de submissão inicial	X	X
3.2. Aprovação da submissão inicial	X	X
3.3. Cartas de submissão e/ou notificação e aprovação das adendas	X	X

	TMF	ISF
3.4. Correspondência relevante		X
4. Informação dos participantes		
4.1. Primeira versão aprovada do FCI	X	X
4.2. Versões alteradas e aprovadas do FCI	X	X
4.3. Versões aprovadas do FCI adaptado aos centros	X	X
5. Informação clínica dos participantes		
5.1. Primeira versão aprovada do CRD	X	X
5.2. Versões alteradas e aprovadas do CRD	X	X
5.3. Instruções de trabalho para a plataforma do estudo	X	X
5.4. Relatórios de SAEs	X	X
6. Organização do centro		
6.1. Registo de Delegação de Responsabilidades	X	X
6.2. Qualificações do Investigador Principal e da equipa de investigação <i>Curriculum Vitae, Certificado BPC, outros se aplicável</i>	X	X
6.3. Registo de Treino	X	X
6.4. Registo de Inclusão de Participantes		X
6.5. Valores laboratoriais de referência	X	X
6.6. Certificados e credenciações do laboratório	X	X
7. CRO Gestão do Projeto		
7.1. Versão inicial do Plano de Monitorização	X	
7.2. Adendas ao Plano de Monitorização	X	
7.3. Lista dos membros da equipa envolvidos no projeto	X	
7.4. Registo de treino dos membros da equipa <i>Curriculum Vitae, Certificado BPC, outros se aplicável</i>	X	
7.5. Reuniões internas de progresso do estudo <i>Lista de presença, agendas e minutes, outros se aplicável</i>	X	
7.6. Relatório periódico de atualização do estudo	X	
7.7. Lista de SOPs da CRO aplicáveis ao estudo	X	
8. Monitorização		
8.1. Visitas de Início <i>E-mail de confirmação da visita, Apresentações, e Carta de Follow-up</i> <i>Relatório da visita</i>	X X	X
8.2. Visitas de Monitorização <i>E-mail de confirmação da visita e Carta de Follow-up</i> <i>Relatório da visita</i>	X X	X
8.3. Visitas de Encerramento <i>E-mail de confirmação da visita, Carta de Follow-up e Carta de Encerramento do centro</i>	X	X

	TMF	ISF
<i>Relatório da visita</i>	X	
8.4. Registo de visitas ao centro	X	X
9. Correspondência		
9.1. <i>Newsletters</i>		X
9.2. Correspondência relevante	X	X

Segundo o Regulamento Europeu relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, o Promotor e o Investigador devem arquivar o conteúdo do TMF durante, pelo menos, 25 anos após o ensaio clínico estar concluído, mantendo-se este “à disposição e acessível às autoridades competentes, mediante pedido”. [21]

4.5. Visitas de Início

A visita de início é uma visita de monitorização conduzida pelo Monitor, em representação do Promotor, e ocorre após a autorização e parecer favorável por parte das Autoridades Competentes.

Anteriormente à visita, o Monitor deve garantir a preparação dos dossiers do estudo, nomeadamente o ISF e os dossiers dos participantes, se estes últimos forem da responsabilidade do Promotor, para que sejam entregues ao IP durante a visita de início. [42]

Após estabelecida a data da visita junto da equipa de investigação, é da responsabilidade do Monitor do estudo o envio de uma carta de confirmação da visita, mencionando o dia e hora agendados e a agenda da respetiva visita.

Durante a visita, o Monitor apresenta o estudo aos membros da equipa de investigação presentes, recorrendo a uma apresentação previamente preparada e comum a todos os centros. A formação e a informação a transmitir a cada uma das equipas que irá integrar o estudo é adaptada às suas responsabilidades e requisitos – equipa clínica, farmacêutica e de coordenação. [43]

De um modo geral, as apresentações das visitas de início abordam pontos fulcrais à condução do estudo, incluindo:

- *Background* científico;
- *Timelines* e *targets* de recrutamento definidos;
- Objetivos e *design* do estudo;
- Principais *endpoints* de eficácia e segurança;
- População alvo e principais critérios de elegibilidade;
- Processo de *screening* e randomização de participantes;
- Procedimentos do estudo;
- Dossiers, quando aplicável: ISF, Dossier do Participante, Dossier da Farmácia;
- Consentimento informado e assentimento, se aplicável;
- Procedimentos laboratoriais, se aplicável;
- CRD;
- Diretrizes gerais de BPC;
- Requisitos de Monitorização e acesso a Documentos fonte;
- Indicadores de desempenho do centro;
- *Timelines* e procedimentos de reporte de EAs e SAEs;
- Equipa do Promotor e respetivos contactos.

No decorrer da visita de início, deve ser recolhida e reunida toda a documentação específica da visita ou que à data se encontre pendente. Todos os membros presentes na visita devem assinar o Registo de Treino, também designado por *Training Log*, e o Registo de Delegação de Responsabilidades, muitas vezes designado de *Delegation Log*, ficando registado que todos eles receberam treino no estudo e que estão autorizados pelo IP a desempenhar as funções que lhes foram delegadas. Elementos da equipa que não tenham comparecido à visita, e antes de poderem desempenhar qualquer função ou atividade no estudo, terão de ser treinados no protocolo, informação que deverá ficar registada no Registo de Treino, e delegados no Registo de Delegação de Responsabilidades, ação que confirma a sua entrada no estudo, devidamente autorizada pelo IP. Durante a visita o Monitor também poderá proceder à recolha de CVs

e Certificados BPC dos membros da equipa de investigação ou certificados de calibração de equipamentos necessários à condução do estudo.

Toda a documentação que ao término da visita permaneça pendente é identificada e discutida com o CE, solicitando a sua breve recolha e posterior envio para o Monitor.

Após a visita ao Centro, o Monitor deverá solicitar os acessos às plataformas do estudo, aos membros da equipa de investigação presentes na visita e aos quais estes se apliquem, atualizar toda a documentação no TMF e elaborar o relatório da visita. Este deverá conter uma descrição pormenorizada de todas as atividades e procedimentos realizados e discutidos durante a visita, incluindo uma lista de todos os que tenham ficado pendentes. Para o Centro deverá ser posteriormente enviado um *e-mail* e uma carta de seguimento, com um breve sumário da visita e uma menção a todas as pendências.

Ao longo do estágio na AIDFM-CETERA, foi possível acompanhar 1 visita de início do estudo M3, em formato remoto. Apesar das visitas conduzidas remotamente seguirem o mesmo pressuposto das presenciais, existem alguns procedimentos geridos de forma distinta. Durante uma visita de início remota, toda a documentação deverá ser enviada previamente, encontrando-se disponível no centro aquando da realização da visita, de forma a permitir uma simultaneidade entre a menção e explicação dos documentos pelo Monitor e a respetiva consulta por parte da equipa do centro. Na posse do centro também deve constar toda a documentação a ser assinada pela equipa de investigação que deverá, posteriormente, digitalizar e/ou enviar por correio toda a documentação solicitada pelo Promotor.

4.6. Visitas de Monitorização

Em representação do Promotor, estas visitas ao centro são conduzidas pelo Monitor do estudo que constituirá o principal ponto de contacto entre o Promotor e o Centro de Investigação.

As visitas de monitorização, cuja periodicidade é estabelecida pelo Promotor no CF e no PM do estudo, são agendadas pelo Monitor sempre de acordo com a disponibilidade da equipa de investigação, principalmente a Equipa de Coordenação e/ou o IP.

Após o agendamento da visita com o Centro, o Monitor deverá elaborar o plano de atividades da visita cuja base deverá ser o PM definido, o relatório da visita anterior e todas as pendências em aberto no centro. Após serem definidos os principais objetivos da visita deverá ser enviado à equipa um *e-mail* de agendamento e confirmação da visita onde será confirmada a data, hora e local da visita e expostos os principais objetivos da mesma. É também reiterada a ideia de que toda a documentação do estudo deverá estar disponível e atualizada, e que todos os dados deverão estar inseridos no CRD.

Durante a visita o Monitor procede à revisão dos dossiers do estudo: ISF, de forma a confirmar o correto arquivo dos documentos essenciais ao estudo e dossiers dos participantes. Nestes últimos são revistos os FCI – confirmada a presença de ambas as assinaturas, Médico Investigador e participante, conformidade das datas de assinatura e a versão do FCI assinada -, os critérios de elegibilidade de cada participante, e se aplicável, a ocorrência e consequente notificação ao Promotor de SAEs. Também durante a visita é analisada e verificada a conformidade entre a informação inserida no CRD e a presente nos documentos fonte.

Após a visita de monitorização o Monitor deverá encerrar as pendências resolvidas à data da visita, arquivar no TMF toda a documentação recolhida e elaborar o relatório da visita, que após revisão e aprovação, deverá ser arquivado no TMF.

Ao longo do estágio na AIDFM-CETERA, foi possível acompanhar 3 visitas de monitorização do estudo M3, cujo PM define um modelo de monitorização remota. Tal como abordado no tópico da visita de início, as visitas conduzidas remotamente exigem procedimentos distintos. Estas visitas contavam com a presença da equipa da AIDFM-CETERA e da Técnica de Cardiopneumologia (CPL), responsável pela condução dos procedimentos do estudo no centro de Cuidados Primários.

No caso particular deste estudo, era solicitado à CPL que todos os dados dos participantes estivessem devidamente inseridos no CRD e os respetivos eletrocardiogramas disponíveis na *Dropbox*, plataforma utilizada para o *upload* de exames e documentos assinados ou *tracking* diário de participantes incluídos. Durante a visita seria também necessário a CPL ter acesso aos dossiers de todos os participantes e ao ISF, para verificação e atualização do seu conteúdo.

Após as visitas foi possível participar na elaboração do Relatório da Visita de Monitorização e da carta de seguimento da visita, enviada ao cuidado da CPL para posterior arquivo na secção respetiva do ISF.

4.7. Visitas de Encerramento

A visita de encerramento marca a conclusão do estudo no centro e tem como principal objetivo assegurar que toda a documentação do estudo se encontra devidamente assinada, atualizada e arquivada e que não permanecem questões pendentes de resolução. [4, 6]

O encerramento do estudo inicia-se com uma notificação ao centro por parte do Monitor, onde é exposta a intenção do Promotor em encerrar o estudo. [44] Este processo poderá ocorrer de acordo com o protocolo, quando todas as atividades do estudo terminam e todos os participantes incluídos pelo centro realizam a sua visita de fim de estudo, ou quando o Promotor decide terminar o estudo de forma prematura, por falta de financiamento ou uma falha no cumprimento do *target* de recrutamento. [45]

O agendamento e confirmação da visita ocorre de forma semelhante às restantes visitas descritas acima.

Durante a visita de encerramento o Monitor fecha todas as pendências relativas ao estudo, incluindo uma revisão de toda a documentação presente no centro - ISF, dossiers dos participantes, Dossier da Farmácia – e o fecho de todas as *queries* em aberto no CRD junto da equipa de investigação. O Monitor deve assegurar que foi

realizada uma reconciliação entre os formulários de reporte de SAEs, o CRD e os documentos fonte, garantindo que todos estes eventos foram comunicados, nos prazos estipulados, ao Promotor e às Autoridades Competentes.

Em estudos com intervenção o Monitor é responsável por garantir que o ME ou o DM foi destruído ou devolvido ao Promotor, em conjunto com os restantes materiais do estudo, como *kits* ou telemóveis, em conformidade com o protocolo.

Após o encerramento do estudo é usual o envio para o centro de um CD ou pen-USB com toda a informação extraída do CRD, que deverá ser arquivada juntamente com a restante documentação.

Durante o estágio na AIDFM-CETERA, foi possível acompanhar 1 visita de encerramento do estudo M3, em formato remoto. Esta visita de encerramento ocorreu quando o centro terminou todas as visitas de seguimento e tinha como objetivo a realização de 3 atividades principais:

- Arquivo dos CRDs das visitas de seguimento no dossier respetivo;
- Atualização da secção “Correspondência” do ISF com todos os *e-mails* e comunicações pendentes de arquivo, como o caso do *e-mail* de confirmação da realização da visita;
- Discussão do período de retenção, que no caso do estudo M3 era de 2 anos, e local de arquivo, sendo garantido um acesso restrito aos dossiers do estudo.

Após a visita, fica pendente do lado do Promotor o envio da carta de encerramento que, posteriormente, deverá ser arquivada na secção “Registos da visita de monitorização” do ISF.

4.8. Comunicação com as equipas de investigação

Durante o estágio na AIDFM-CETERA houve a possibilidade de regulamente estabelecer contacto com as equipas de investigação, para o esclarecimento de dúvidas

e envio de documentação. Adicionalmente, o acompanhamento do estudo M3 enquanto *Clinical Trial Assistant trainee*, permitiu a elaboração de diferentes modelos de relatórios:

- **Reportes semanais** – comunicações eletrónicas aos investigadores do estudo onde era reportado: o número de participantes incluídos durante a semana, com uma atualização do número total de participantes incluídos no estudo, possíveis visitas que tenham ocorrido e uma atualização de quaisquer questões que se encontrassem pendentes à altura da comunicação;
- **Relatórios Mensais** – documento enviado mensalmente para os investigadores do estudo onde eram incluídas as seguintes informações: *status* relativamente a possíveis assuntos regulamentares pendentes de resolução e uma visão detalhada relativamente às estatísticas de recrutamento nos centros ativos à data do envio do relatório, incluindo período de recrutamento, número de participantes incluídos, taxas de diagnóstico da patologia;
- **Relatórios Preliminares** – também designados de relatórios do recrutamento, enviados aos investigadores aquando do encerramento de um dos centros. Neste, para além de serem reportadas todas as informações que constam no relatório mensal, eram incluídas algumas representações gráficas, entre elas as métricas de recrutamento, de inclusão e de diagnóstico, e uma mensagem de agradecimento final à equipa do centro pela colaboração e desempenho no estudo.

4.9. Desenvolvimento de SOPs e *Working Instructions*

Durante o período de estágio houve ainda a oportunidade de integrar a equipa da Qualidade da instituição de acolhimento. A primeira atividade desenvolvida no âmbito deste projeto constituiu um levantamento da totalidade da documentação interna em vigor, caracterizando-a pelo nome, código e versão do documento e área de aplicação, inserida nas atividades principais da instituição.

Após estar completa esta recolha de informação, foram desenvolvidos os documentos abaixo mencionados, que viriam colmatar algumas lacunas relativas à gestão e condução de procedimentos internos:

- **SOP dos SOPs:** Documento que delineava os procedimentos de elaboração, aprovação, revisão e distribuição das versões atualizadas dos diferentes SOPs que descrevem as atividades normalizadas utilizadas na AIDFM-CETERA;
- **SOP de Gestão de Documentação Interna:** Documento que uniformizava a gestão de documentação interna na AIDFM-CETERA, definindo os procedimentos para a escrita, aprovação, revisão e distribuição dos diferentes documentos internos, como SOPs, *Working Instructions* (WI) e Formulários. Associado a este SOP foi criado um *template* de WI e elaboradas instruções para o desenvolvimento de formulários, dado estes apresentarem uma estrutura menos rígida;
- **WI para a inclusão de novos centros na pasta ALL SITES:** procedimento que agilizava a inclusão de informação relativa ao procedimento de submissão de estudos clínicos em novos centros de investigação, com os quais a AIDFM-CETERA irá colaborar futuramente;
- **WI para a atualização de centros na pasta ALL SITES:** procedimento que agilizava a atualização de informação relativa ao procedimento de submissão de estudos clínicos em centros de investigação, com os quais a AIDFM-CETERA colabora ou já colaborou;
- **WI para o arquivo de documentação das equipas de investigação na pasta ALL SITES:** procedimento que uniformizava a inclusão e atualização de documentos relativos às equipas de investigação, com as quais a AIDFM-CETERA colabora ou irá colaborar futuramente;
- **WI para o arquivo de documentação relativa a equipamentos na pasta ALL SITES:** procedimento que uniformizava a inclusão e atualização de documentos relativos a equipamentos e calibração de centros de investigação, com os quais a AIDFM-CETERA colabora ou irá colaborar futuramente;

- **Lista de informações de contacto do estudo:** *template* desenvolvido para uniformizar e reunir num só documento todas as informações de contacto relevantes a um determinado estudo, como contactos do Promotor, incluindo Gestor de Projetos e Monitor, e pontos de contacto dos diferentes *vendors*.

A última atividade desenvolvida no âmbito deste projeto foi a recodificação de todos os documentos existentes e a codificação de todos os desenvolvidos, segundo as regras de codificação definidas pela instituição de acolhimento.

5. Desvios ao plano de atividades

Associado ao estágio curricular foi elaborado e proposto pelas instituições de acolhimento um plano de atividades completo e multidisciplinar, visto abranger ambos os âmbitos de atuação supramencionados. Neste foram indicadas, para as diferentes áreas, as tarefas com as quais o aluno poderia interagir, aperfeiçoando conhecimentos e adquirindo autonomia nos procedimentos inerentes às atividades sugeridas.

Durante o período de estágio houve a possibilidade de serem acompanhadas, e posteriormente desenvolvidas de forma autónoma, a generalidade das atividades propostas, à exceção da identificação de potenciais participantes para os estudos clínicos a decorrer no centro de ensaio. A ocorrência deste desvio ao plano de atividades prendeu-se com o facto de, em todos os estudos acompanhados em fase de recrutamento, esta atividade estar delegada aos membros da equipa clínica e não ao CE.

Contrariamente, e numa perspetiva enriquecedora para uma posterior carreira profissional, houve a possibilidade de serem realizadas de modo independente e no âmbito do estágio em ambas as áreas, atividades inicialmente não previstas no plano de atividades delineado.

Transversal a ambas as áreas de estágio é de mencionar a tradução, revisão e adaptação, em conformidade com o protocolo e com os requisitos regulamentares, de FCIs, Folhetos Informativos e Informações a Participantes.

Durante o estágio no GAIC, e a convite da equipa de coordenação, foi assumido em conjunto com a colega de estágio, um projeto de extrema responsabilidade e não contemplado no plano de atividades, o arquivo de estudos clínicos. Esta oportunidade estendeu-se por vários meses, promovendo o trabalho em equipa e uma eficiente gestão de tempo, englobando atividades de carácter complexo pela revisão de centenas de dossiers, garantindo que toda a documentação dos estudos se encontrava devidamente arquivada, ou pelo contacto direto com equipas de investigação e Promotores.

Complementarmente, durante o acompanhamento do estudo M1 e para posterior discussão com o Promotor de possíveis inconsistências ou ambiguidades, foi revisto o protocolo do estudo, atividade que permitiu um aperfeiçoamento de capacidades como a atenção ao detalhe e o sentido crítico.

Num momento posterior do estudo foi também possível acompanhar a sua fase de *feasibility*, integrando e desenvolvendo conhecimentos e atividades até aí não exploradas, incluindo a condução de chamadas de *feasibility* com os IPs ou a adaptação de Acordos de Confidencialidade, característicos desta etapa do estudo. Mais tarde houve também a possibilidade de se proceder à adaptação do *template* de CF às características do estudo e aos centros, posteriormente enviado para revisão e aprovação do Promotor.

O desenvolvimento de índices de TMF e ISF e o contributo prestado na elaboração e finalização do PM do estudo M1 revelaram-se atividades extremamente enriquecedoras, associadas a um grande sentimento de responsabilidade pela autonomia proporcionada durante a sua realização.

Numa fase mais avançada do estágio, houve a oportunidade e o convite por parte da AIDFM-CETERA de serem elaborados documentos oficiais, entre eles SOPs, WIs e formulários, futuramente integrantes de um sistema de gestão da qualidade e que permitiu aprofundar os conhecimentos e a prática adquiridos durante 2 das unidades curriculares do mestrado, Assuntos Regulamentares e Gestão da Qualidade. Esta atividade apesar de complexa, revelou-se bastante enriquecedora pela sua importância na uniformização de alguns dos procedimentos internos da CRO.

VI. Discussão

Nos últimos anos a investigação clínica tem-se revelado uma componente fundamental no desenvolvimento da inovação e na melhoria da qualidade dos cuidados prestados em saúde. [3, 7]

A oportunidade de realizar um estágio curricular revelou-se uma experiência crucial no crescimento a nível pessoal e profissional, permitindo obter uma formação abrangente nas diversas etapas de um estudo clínico, promovendo o desenvolvimento de um conjunto amplo de competências técnicas e *soft skills*.

Pela sua natureza mista integrando atividades de coordenação, *start-up* e monitorização, este período de aprendizagem permitiu o contacto com realidades antagónicas, mas complementares em IC, e a possibilidade de desempenhar de forma autónoma e independente a maioria das atividades descritas.

Durante o estágio no GAIC foram acompanhados estudos clínicos de diferentes tipologias, privilegiando o acompanhamento da fase de recrutamento e seguimento de participantes. As atividades desenvolvidas em coordenação permitiram um contacto com diversos tipos de estudos com procedimentos, restrições e equipas de investigação distintas, exponenciando uma adaptabilidade às diferentes circunstâncias e tarefas a desempenhar e uma simultânea gestão de tempo e de prioridades.

Complementarmente, no estágio em monitorização de estudos foram acompanhados na sua totalidade estudos sem intervenção, da iniciativa do investigador, com principal destaque para a participação na fase de *start-up* e submissão estimulando competências como a atenção ao detalhe, o sentido crítico e a capacidade de organização.

Este estágio pela experiência e acompanhamento dos obstáculos de ambas as partes, permitiu desenvolver uma capacidade de comunicação adaptável ao momento e ao interveniente, promoveu um sentimento de compreensão e entreaajuda no contacto com profissionais a desempenhar ambas as funções.

Uma das principais dificuldades sentidas, tanto em coordenação como em monitorização de estudos, derivou da sobrecarga das equipas de investigação. Esta refletiu-se na demora do CE na recolha de assinaturas e documentos associados às equipas, pela recorrente indisponibilidade ou ausência dos profissionais no serviço, e na dificuldade do Monitor em obter uma resposta, constantemente sujeito a uma enorme pressão para o cumprimento de todas as *timelines* e *targets* definidos.

Outra das barreiras verificadas durante o estágio em coordenação de estudos associou-se ao acompanhamento das visitas de participantes incluídos em EC, estudos que ao alterarem a prática clínica muitas vezes dificultam e transtornam o normal circuito de doentes no serviço, particularmente por exigências protocolares de uma realização sequencial de procedimentos. Esta situação revela-se extremamente pesada para o CE, que por prática no GAIC acompanha o participante durante toda a visita, acabando por desperdiçar bastante tempo pela impossibilidade de, em conformidade com o protocolo, prosseguir com os procedimentos da visita à medida que estes, ou que os responsáveis pela sua condução, se encontram disponíveis.

Da perspetiva do CE, poderia ser reponderada a sua presença durante a totalidade da visita e um reajuste do circuito do participante de um estudo clínico no serviço de Cardiologia. Estas condições permitiriam ao CE desempenhar as tarefas da visita que lhe estão delegadas, como a recolha da medicação ou o envio de amostras biológicas, e garantindo sempre a receção e partida do participante, reaproveitando o restante tempo da visita para a realização de outras atividades.

Por outro lado, em monitorização de estudos a preparação de submissões de estudos multicêntricos revelou-se um desafio, pela distinção de requisitos conforme as CES, resultando muitas vezes na preparação de documentos semelhantes em modelos de centro distintos como é o caso dos CFs, aumentando exponencialmente a carga de trabalho.

Em perspetiva, é possível afirmar que de uma forma geral foram alcançados os objetivos propostos e aprofundados todos os conhecimentos adquiridos, com a

superação das metas e expectativas profissionais inicialmente definidas, contribuindo para uma visão alargada e interdisciplinar das áreas de coordenação e monitorização de estudos, essenciais na realização de IC de qualidade.

VII. Conclusão

A oportunidade de realizar um estágio de caráter misto, captando uma visão integrada e interdisciplinar da gestão em IC, pelo acompanhamento de atividades de natureza díspar, permitiu aplicar e aprofundar os conhecimentos teóricos adquiridos e desenvolver competências técnicas e sociais, essenciais numa carreira na área da IC.

Este período de aprendizagem revelou-se essencial na obtenção de uma formação sólida e abrangente, permitindo consolidar e aplicar na prática todos os conhecimentos adquiridos durante a componente letiva do mestrado. Torna-se de extrema importância destacar a oportunidade de desenvolver e participar em atividades inicialmente não previstas, aumentando o leque de competências adquiridas.

Desta forma, é feito para o estágio um balanço muito positivo, onde todos os objetivos definidos foram cumpridos com sucesso, superando-se todas as expectativas estabelecidas a nível pessoal e profissional.

VIII. Bibliografia

- [1] Assembleia da República, “Lei n.º 21/2014 - Lei da Investigação Clínica,” pp. 2450–2465, 2014.
- [2] Comissão de Ética para a Investigação Clínica, “Documento CEIC - StudyCoordinator.” p. 3, 2013. [Online]. Available: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+CEIC+-+Coordenador+de+Estudo/18667da8-3688-4296-99f0-c9938cd097e2>
- [3] I. Z. Cabrita, F. P. Figueiras, and S. Silva, “Study Coordination and its Key Role in Clinical Research Coordenação de Estudos e o seu Papel Fundamental na Investigação Clínica,” vol. 3, 2022, [Online]. Available: <https://lusiadasscientificjournal.pt/index.php/ljsj/article/view/110/72>
- [4] “Roles and Responsibilities of Clinical Research Coordinator (CRC) – James Lind Institute | Public Health School in Switzerland.” <https://jlitedu.ch/blog/roles-and-responsibilities-of-clinical-research-coordinator-crc/> (accessed Aug. 20, 2022).
- [5] “Clinical Research Coordinator Roles and Responsibilities - Research - Washington University in St. Louis.” <https://research.wustl.edu/about/roles-responsibilities/clinical-research-coordinator/> (accessed Aug. 20, 2022).
- [6] European Medicines Agency (EMA), “Guideline Good Clinical Practice E6(R2),” *Comm. Hum. Med. Prod.*, vol. 6, no. December 2016, pp. 1–68, 2018.
- [7] “Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC).” <https://www.nms.unl.pt/pt-pt/ensino/programas/2º-ciclo-mestrados/mestrado-em-gestao-da-investigacao-clinica-megic> (accessed Aug. 27, 2022).
- [8] J. C. F. van Oijen, K. J. Grit, W. J. W. Bos, and R. Bal, “Assuring data quality in investigator-initiated trials in dutch hospitals: Balancing between mentoring and monitoring,” *Account. Res.*, pp. 1–29, Jul. 2021, doi: 10.1080/08989621.2021.1944810.
- [9] “Ensaaios clínicos em Portugal,” 2019, [Online]. Available: https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2019/02/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaaios_Clinicos_Fev2019.pdf
- [10] E. Nury *et al.*, “Impact of investigator initiated trials and industry sponsored trials on medical practice (IMPACT): rationale and study design,” *BMC Med. Res. Methodol.*, vol. 20, no. 1, p. 246, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12874-020-01125-5.
- [11] Apifarma, “Perspectiva holística sobre o valor dos medicamentos em Portugal,” pp. 1–45, 2018, [Online]. Available: https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2020/10/Estudo_Valor_Medicamento_Portugal_30.10.2018.pdf
- [12] Y.-J. Bang, K. A. Chan, and S. Tan, “Investigator initiated trials made easy,” pp. 7–8, 2015, [Online]. Available: https://www.google.nl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjLypCjkNvRAhXHDxoKHd_fCNMQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.quintiles.com%2F-%2Fmedia%2Ffiles%2Fprotected%2Fiit-made-easy-2015-2.pdf%3Ffla%3Den&usg=AFQjCNH5IXTd-GZwKIS25v3m5
- [13] “Economic evaluation of investigator-initiated clinical trials conducted by networks Final report,” 2017, Accessed: May 02, 2022. [Online]. Available:

<https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/Economic-evaluation-of-investigator-initiated-clinical-trials-conducted-by-networks.pdf>

- [14] B. Figer, K. Sapra, N. Gogtay, and U. Thatte, "A comparative study to evaluate quality of data documentation between investigator-initiated and pharmaceutical industry-sponsored studies," *Perspect. Clin. Res.*, vol. 11, no. 1, p. 13, 2020, doi: 10.4103/picr.PICR_122_18.
- [15] A. Negrouk *et al.*, "Safeguarding the future of independent, academic clinical cancer research in Europe for the benefit of patients," *ESMO Open*, vol. 2, no. 3, p. e000187, Jan. 2017, doi: 10.1136/esmoopen-2017-000187.
- [16] H. H. Herfarth *et al.*, "Investigator-initiated IBD trials in the United States: Facts, obstacles, and answers," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 23, no. 1, pp. 14–22, 2017, doi: 10.1097/MIB.0000000000000907.
- [17] C. Madeira, A. Pais, C. Kubiak, J. Demotes, and E. C. Monteiro, "Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN)," *Contemp. Clin. Trials Commun.*, vol. 4, pp. 141–148, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.conctc.2016.08.002.
- [18] M. Konwar, D. Bose, N. J. Gogtay, and U. M. Thatte, "Investigator-initiated studies: Challenges and solutions," 2018, doi: 10.4103/picr.PICR_106_18.
- [19] C. Madeira, F. Santos, C. Kubiak, J. Demotes, and E. C. Monteiro, "Transparency and accuracy in funding investigator-initiated clinical trials: a systematic search in clinical trials databases," *BMJ Open*, vol. 9, no. 5, p. e023394, May 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2018-023394.
- [20] L. Leddy, P. Sukumar, F. Keane, D. Devane, and P. Doran, "An investigation into the factors affecting investigator-initiated trial start-up in Ireland", doi: 10.1186/s13063-020-04893-z.
- [21] Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, "Regulamento (UE) nº 536/2014 de 16 de abril de 2014," *J. Of. das Comunidades Eur.*, vol. L158, no. 4, pp. 1–79, 2014.
- [22] B. von Niederhäusern, A. Magnin, and C. Pauli-Magnus, "The impact of clinical trial units on the value of clinical research in Switzerland," *Swiss Med. Wkly.*, vol. 148, no. 1718, p. w14615, Apr. 2018, doi: 10.4414/smw.2018.14615.
- [23] PwC, "Ensaio clínicos em Portugal," *Apifarma*, pp. 1–96, 2013, [Online]. Available: http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf
- [24] C. Madeira *et al.*, "Investigator Initiated Clinical Trials (IICTs): A Systematic Search in Registries to Compare the Czech Republic and Portugal in Terms of Funding Policies and Scientific Outcomes," *Ther. Innov. Regul. Sci.*, vol. 55, no. 5, pp. 966–978, Sep. 2021, doi: 10.1007/s43441-021-00293-w.
- [25] I. T. Croghan *et al.*, "Developing a clinical trial unit to advance research in an academic institution," *Contemp. Clin. Trials*, vol. 45, pp. 270–276, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.cct.2015.10.001.
- [26] "AIDFM - Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina." <http://www.aidfm.pt/objectivos> (accessed Feb. 28, 2022).
- [27] "A Equipa | GAIC." <http://gaic.caml-cardiologia.pt/pt/sobre-nos/a-equipa> (accessed Feb. 28, 2022).

- [28] “Os Nossos Objectivos | GAIC.” <http://gaic.caml-cardiologia.pt/pt/sobre-nos/os-nossos-objectivos> (accessed Feb. 28, 2022).
- [29] “Sobre Nós | AIDFM-CETERA.” <https://aidfm-cetera.com/sobre-nos/?lang=pt-pt> (accessed Feb. 28, 2022).
- [30] “Os Nossos Serviços | AIDFM-CETERA.” <https://aidfm-cetera.com/os-nossos-servicos/?lang=pt-pt> (accessed Feb. 28, 2022).
- [31] “Projetos Europeus | AIDFM-CETERA.” <https://aidfm-cetera.com/projetos-europeus/?lang=pt-pt> (accessed Aug. 20, 2022).
- [32] “Press release - 18 May 2018 - conect4children.” <https://conect4children.org/news/press-release-launch-of-the-c4c-project/> (accessed Feb. 28, 2022).
- [33] “Missão, Valores e Objetivos – Stand4Kids.” <https://stand4kids.pt/missao-valores-e-objetivos/?lang=pt-pt> (accessed Aug. 20, 2022).
- [34] O. Dos Farmacêuticos, F. Augusto, and G. Quintela Da Luz, “Candidatura ao Título de Especialista em Assuntos Regulamentares Ensaio Clínico: Evolução Regulamentar.” [Online]. Available: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Filipa_Augusto_Guerreiro_Quintela_da_Luz.pdf
- [35] “Feasibility e Qualificação do centro | GAIC.” <http://gaic.caml-cardiologia.pt/pt/o-que-fazemos/feasibility-e-qualificacao-do-centro> (accessed Mar. 19, 2022).
- [36] “CEIC - Missão e Visão.” <https://www.ceic.pt/missao> (accessed Mar. 14, 2022).
- [37] “Avaliação Técnico-Científica - INFARMED, I.P.” <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnico-cientifica> (accessed Mar. 14, 2022).
- [38] “Farmacovigilância - INFARMED, I.P.” https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia (accessed Apr. 04, 2022).
- [39] N. Sheetz *et al.*, “Evaluating Source Data Verification as a Quality Control Measure in Clinical Trials,” *Ther. Innov. Regul. Sci.*, vol. 48, no. 6, pp. 671–680, Nov. 2014, doi: 10.1177/2168479014554400.
- [40] “How To Get a Signed Confidential Disclosure Agreement (CDA) | Division of Sponsored Programs.” <https://dsp.research.uiowa.edu/how-get-signed-CDA> (accessed May 25, 2022).
- [41] European Medicines Agency, “Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file,” vol. 44, no. December, pp. 1–17, 2017, [Online]. Available: www.ema.europa.eu/contact
- [42] B. Wright, “Monitoring, Close-Out Visits, and Archiving,” in *A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials*, Elsevier, 2017, pp. 175–179. doi: 10.1016/B978-0-12-804729-3.00016-X.
- [43] E. Maria Ferreira dos Santos, “Universidade de Aveiro Ano 2015,” 2015, [Online]. Available:

<https://ria.ua.pt/handle/10773/31744>

- [44] D. S. Soares, R. De, and D. Pedro, "Universidade de Aveiro 2011 Secção Autónoma das Ciências da Saúde", Accessed: Aug. 20, 2022. [Online]. Available: <https://core.ac.uk/download/pdf/15567949.pdf>
- [45] "Trial Close Out – Clinical Trial Medical Monitoring Plan | Online Clinical Research Courses In India." <https://cds toolkit.thsti.in/trial-close-out/> (accessed Aug. 20, 2022).