



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Relatório de estágio em Monitorização de ensaios Clínicos na BlueClinical

Maria Canhoto

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

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

Julho, 2024

Relatório de estágio em Monitorização de ensaios Clínicos na BlueClinical

Maria Canhoto

Orientadores: Margarida Fardilha, Professora Associada com Agregação
Bruna Ferreira, *Head of Phase I Clinical Monitoring* na BlueClinical

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

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

Julho, 2024

Agradecimentos

A realização deste trabalho não teria sido possível sem o apoio de algumas pessoas a quem quero expressar a minha gratidão.

Aos meus pais pela compreensão e apoio inabalável durante todos os anos de estudo. Vocês foram e sempre serão o meu maior alicerce.

Ao João pela paciência, compreensão e incentivo constante. O teu apoio contínuo e palavras de encorajamento foram essenciais em todo o meu percurso.

Aos meus amigos, pelos momentos compartilhados e pelas risadas que tornaram tudo mais leve, sem vocês a vida académica não teria o mesmo brilho.

A Bruna Ferreira pelo acompanhamento diário durante o estágio e pela partilha de conhecimentos. Agradeço pela confiança depositada em mim e pelas oportunidades de aprendizagem que me proporcionou.

A toda equipa de monitorização da BlueClinical. Em especial ao Daniel e a Rafaela, pela compreensão e suporte durante este período de estágio. A vossa paciência e incentivo fizeram toda a diferença na realização deste relatório.

A professora Margarida Fardilha pela disponibilidade e ajuda durante a escrita deste relatório.

Resumo

A investigação clínica é um campo essencial para o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias, implicando a participação de seres humanos em estudos clínicos que visam a melhoria da prestação de cuidados de saúde e, conseqüentemente, a qualidade de vida das populações. Este relatório aborda as diferentes etapas envolvidas no desenvolvimento de um ensaio clínico, desde a fase pré-clínica até à fase de monitorização, destacando as responsabilidades e desafios enfrentados pelos investigadores e pelos Clinical Research Associates (CRAs).

O relatório encontra-se dividido em duas partes, a Parte 1, apresenta uma introdução detalhada sobre os ensaios clínicos e suas diversas fases, incluindo os diferentes tipos de estudos clínicos, bem como a regulamentação e ética aplicadas. Seguimos com a descrição dos intervenientes na investigação clínica, elucidando as suas funções e responsabilidades específicas. A monitorização, um componente crucial na condução de ensaios clínicos, é abordada em detalhe, incluindo todos os documentos essenciais para um monitor e os diferentes tipos de visitas de monitorização (início, rotina e encerramento) e os métodos de monitorização baseados no risco.

A Parte 2 descreve as atividades realizadas durante o estágio, divididas entre atividades de monitorização, e a participação em diferentes atividades ao longo das diferentes fases de um ensaio clínico, e atividades administrativas essenciais para a condução de um ensaio, incluindo a preparação bem como manutenção de documentos fundamentais.

Em resumo, este relatório proporciona uma visão abrangente e detalhada dos diversos aspetos da investigação clínica, destacando os desafios e as melhores práticas associadas à condução de ensaios clínicos, especialmente nas fases iniciais. A formação e o papel crítico dos CRAs, a importância da monitorização rigorosa e o impacto das atividades administrativas são analisados para garantir a condução bem-sucedida e ética dos ensaios clínicos.

Palavras chave: Monitor de Investigação Clínica, Investigação Clínica, BlueClinical, Ensaio Clínicos, estágio.

Abstract

Clinical research is an essential field for the development of new drugs and therapies, involving the participation of human subjects in clinical studies aimed at improving healthcare and, consequently, the quality of life of populations. This report addresses the various stages involved in a clinical trial, from the pre-clinical phase to the monitoring phase, highlighting the responsibilities and challenges faced by investigators and Clinical Research Associates (CRAs).

The report is divided into two parts. Part 1 presents a detailed introduction to clinical trials and their various phases, including the different types of clinical studies, as well as the applicable regulations and ethics. This is followed by a description of the stakeholders in clinical research, elucidating their specific roles and responsibilities. Monitoring, a crucial component in the conduct of clinical trials, is discussed in detail, including all essential documents for a monitor and the different types of monitoring visits (initiation, routine, and close-out) and risk-based monitoring methods.

Part 2 describes the activities performed during the internship, divided between monitoring activities and participation in various activities across the different phases of a clinical trial, as well as essential administrative activities for the conduct of a trial, including the preparation and maintenance of fundamental documents.

In summary, this report provides a comprehensive and detailed overview of the various aspects of clinical research, highlighting the challenges and best practices associated with conducting clinical trials, especially in the initial phases. The training and critical role of CRAs, the importance of rigorous monitoring, and the impact of administrative activities are analyzed to ensure the successful and ethical conduct of clinical trials.

Key Words: Clinical Research Associate, Clinical Research, BlueClinical, Clinical Trials, Internship.

Relatório de estágio em Monitorização de ensaios Clínicos na BlueClinical

Índice

Índice	6
Lista de Abreviaturas	8
Lista de Figuras	9
Lista de Tabelas	9
Parte 1	10
1. Estado da arte de investigação clínica.....	10
1.1. Intervenientes na investigação clínica	13
1.2. Regulamentação e Ética	15
1.2.1. Revisão do Panorama Regulamentar em Ensaios Clínicos	16
1.2.2. Legislação Nacional	17
1.2.3. Legislação Internacional.....	18
1.2.4. Harmonização e Cooperação Internacional.....	19
1.3. Desafios em Manter a Conformidade Regulamentar	19
1.4. Estratégias para Garantir Ética e Conformidade.....	20
2. Ensaios Clínicos de fase I.....	21
2.1. Dificuldades no recrutamento de participantes.....	22
3. Monitorização de Ensaios Clínicos.....	24
3.1. Monitorização baseada no risco	25
3.2. Documentação essencial	28
3.2.1. <i>Clinical Monitoring Plan</i>	28
3.2.2. <i>Processo Clínico</i>	29
3.2.3. <i>Case Report Form</i>	30
3.2.4. <i>Investigator Site File</i>	31
PARTE 2	34
4. Apresentação da instituição acolhedora – BlueClinical.....	34
4.1. Hospital da Prelada.....	35
5. Objetivos do Estágio Curricular.....	35
6. Atividades realizadas	36
6.1. Processo de “Welcome training”	36
7. Etapas de um Ensaio Clínico no Centro de Investigação Clínica.....	39
7.1. Avaliação.....	39
7.2. Implementação	40

7.2.1.	Recrutamento de participantes.....	41
7.2.2.	<i>Site Initiation Visit</i>	41
7.3.	Condução.....	43
7.4.	Encerramento.....	46
8.	Atividades realizadas durante o estágio	47
8.1.	Atividades de Monitorização	48
8.1.1.	Preparação de uma visita.....	48
8.1.2.	Visitas de Monitorização.....	49
8.1.3.	Após a visita de monitorização.....	51
8.2.	Atividades administrativas.....	52
8.2.1.	Gestão e arquivo de documentação de treino	52
8.2.2.	Preparação de <i>patient binders</i>	53
8.2.3.	Manutenção de TMF	54
9.	Estudos Participados	54
10.	Discussão e conclusão	56
	Referências	57

Lista de Abreviaturas

AE	Acontecimento Adverso
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CMP	<i>Clinical Monitoring Plan</i>
CRA	<i>Clinical Research Associate</i>
CRF	<i>Case Report Form (Caderno de Recolha de Dados)</i>
CRP	<i>Clinical Research Partnership</i>
CTA	<i>Clinical Trial Assistant</i>
CTC	<i>Clinical Trial Coordinator</i>
DBL	<i>Database Lock</i>
EC	Ensaio Clínico
ECG	Eletrocardiograma
eCRF	<i>Electronic Case Report Form (Caderno de Recolha de Dados Eletrónico)</i>
EU/UE	<i>European Union/União Europeia</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice (Boas Práticas Clínicas)</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
KRI	<i>Key Risk Factor</i>
PC	Processo Clínico
QC	Quality Control (Controlo de Qualidade)
R&D	Research and Development (Investigação e Desenvolvimento)
RBM	<i>Risk-based Monitoring (Monitorização Baseada no Risco)</i>
SAE	<i>Serious Adverse Event (Acontecimento Adverso Grave)</i>

SD	Source Document (Documentos Fonte)
SDR	<i>Source Data Review</i>
SDV	<i>Source Data Verification</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i> (Procedimento Operacional Normalizado)

Lista de Figuras

Figura 1 Divisão dos vários ensaios clínicos

Figura 2 Fatores de caracterização da Monitorização baseada no risco

Figura 3 Estrutura das 3 principais unidades de negócio da BlueClinical

Figura 4 Pontos fulcrais para um Monitor durante a condução de um ensaio Clínico

Lista de Tabelas

Tabela 1 Fases de um ensaio clínico

Tabela 2 Descrição das formações "*on the job*"

Tabela 3 Descrição das diferentes visitas de Monitorização

Tabela 4 Ensaio Participados

Parte 1

1. Estado da arte de investigação clínica

Os ensaios clínicos representam o alicerce fundamental da investigação biomédica, desempenhando um papel crucial na avaliação da eficácia e segurança de intervenções médicas destinadas a melhorar a saúde humana [1]. Estes estudos fornecem a ponte vital entre a descoberta científica e a aplicação prática, guiando a evolução de tratamentos e terapias. O processo meticuloso e altamente regulamentado dos ensaios clínicos assegura que novas abordagens sejam submetidas a rigorosos estudos antes de serem disponibilizadas para o público em geral [2].

Os ensaios clínicos são estudos científicos essenciais no campo da investigação clínica, projetados para avaliar a segurança e eficácia de intervenções médicas, como medicamentos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos médicos e terapias comportamentais, em seres humanos.

Estes estudos desempenham um papel crucial no desenvolvimento e aprimoramento de tratamentos médicos, são divididos em diferentes fases, cada uma com objetivos específicos e procedimentos distintos. Essas fases variam desde a investigação pré-clínica até a avaliação pós-comercialização do medicamento ou tratamento [3].

Tabela 1 Fases de um ensaio clínico [3]

Fase		Descrição	Duração média (anos)
Pré-clínica		Estudos realizados em laboratório, e em animais para avaliar a segurança, eficácia e toxicidade potencial do medicamento antes que ele seja exposto a seres humanos. Durante esta fase, são realizados estudos <i>in vitro</i> para avaliar como o medicamento interage com células e tecidos, bem como sua atividade farmacológica e possíveis efeitos secundários. Em seguida, são conduzidos estudos em animais para avaliar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento, além de identificar quaisquer efeitos adversos agudos ou crônicos. Os resultados dos estudos pré-clínicos são cruciais para orientar o design e a segurança dos ensaios clínicos subsequentes em humanos.	5
Clínica	Fase I	Tem como principal objetivo avaliar a segurança do medicamento, geralmente em voluntários saudáveis (ou doentes como em casos oncológicos), e compreender como o fármaco afeta o corpo humano – farmacologia clínica, toxicidade e farmacocinética.	1
	Fase II	Tem como principal objetivo avaliar a eficácia em participantes doentes e procurar a dose mínima eficaz para ter o menor número de efeitos adversos.	2
	Fase III	Tem como principal objetivo avaliar eficácia, segurança e identificar reações adversas. São normalmente realizados em vários centros, com critérios de inclusão e exclusão menos restritos, com o objetivo de avaliar na maior população possível.	3
	Fase IV	Nesta fase, o medicamento já está aprovado no mercado (monitorização da segurança pós-comercialização). Geralmente são feitos estudos que comparam o medicamento com outros medicamentos no mercado, avaliações farmacoeconómicas , com o objetivo de avaliar a efetividade.	Variável

Após a classificação das fases de um ensaio clínico, é essencial compreender os diferentes tipos de estudos conduzidos na investigação clínica. Sendo divididos em dois grandes grupos: os estudos observacionais e os estudos intervencionais.

Os estudos observacionais, como estudos de coorte e estudos de caso-controlo, observam os participantes no seu “ambiente natural”, caracterizam-se por não terem qualquer intervenção médica por parte da equipa de investigação.

Os estudos intervencionais, como ensaios clínicos randomizados e não-randomizados, envolvem a administração de uma intervenção específica aos participantes para avaliar sua eficácia e segurança. Cada tipo de estudo tem suas próprias vantagens e desvantagens, e a escolha entre eles depende dos objetivos da investigação, da disponibilidade de recursos e das considerações éticas. O seguinte fluxograma apresenta de forma sucinta as diferenças entre estes estudos.

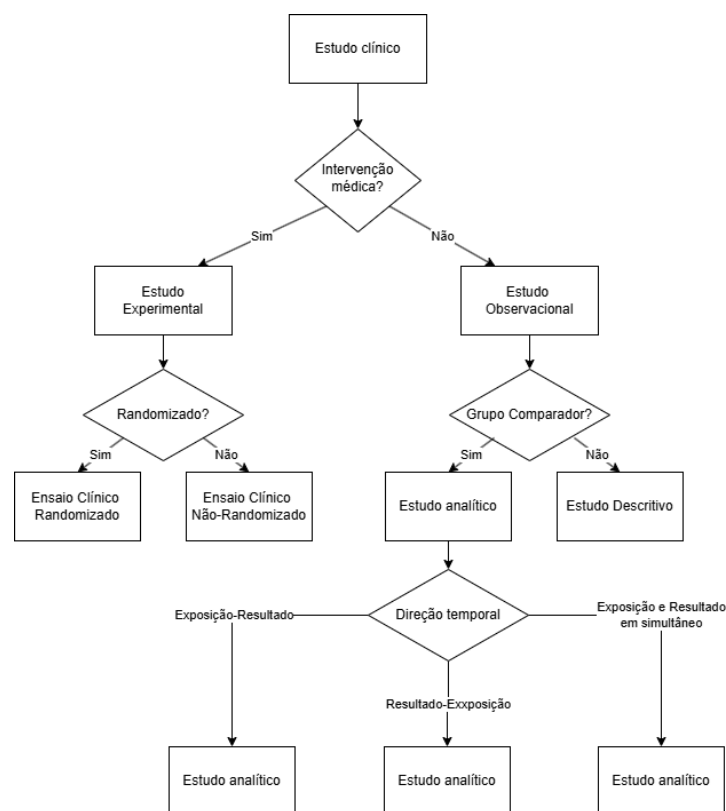


Figura 1 Divisão dos vários estudos clínicos.

1.1. Intervenientes na investigação clínica

O sucesso de um ensaio clínico depende não apenas da robustez do protocolo e da eficácia do tratamento em estudo, mas também da colaboração e do desempenho de uma variedade de intervenientes-chave. Este capítulo abordará os diferentes intervenientes na investigação clínica, destacando os papéis e responsabilidades dos investigadores principais, monitores, coordenadores de ensaios clínicos, enfermeiros de investigação, farmacêuticos, técnicos de laboratório, assistentes operacionais e, claro, os participantes do estudo. Compreender as funções de cada interveniente é essencial para um planeamento e execução bem-sucedidos de um ensaio clínico, assegurando a qualidade dos dados e o cumprimento das normas éticas e regulamentares [4].

Sponsor

O promotor, ou *Sponsor*, desempenha um papel crucial na condução de um ensaio clínico. A sua função é multifacetada e abrange várias responsabilidades ao longo de todo o processo de investigação clínica. O promotor é responsável por planear e desenvolver o estudo em colaboração com os investigadores e outros *stakeholders*, definindo os objetivos, critérios de inclusão e procedimentos do ensaio. Uma vez iniciado o recrutamento de participantes, o promotor também é encarregue de fornecer os recursos financeiros e logísticos necessários para a condução do ensaio, incluindo financiamento para aquisição de medicamentos em investigação e suporte para infraestrutura de investigação.

Durante a execução do estudo, o promotor monitoriza e acompanha o seu progresso, garantindo o cumprimento do protocolo e das Boas Práticas Clínicas

(GCP) através de Monitores que podem pertencer a mesma empresa do promotor ou serem contratados externamente.

Por fim, o promotor comunica os resultados do estudo de forma transparente e ética, tanto para os participantes quanto para a comunidade científica, por meio de publicações em revistas científicas e apresentações em conferências. Em resumo, o promotor desempenha um papel fundamental em todas as fases do ensaio clínico, assegurando uma condução ética, segura e eficaz.

CRO (*Clinical Research Organization*)

Uma CRO é uma empresa que atua como ponto de contacto entre o promotor do estudo e o centro de investigação, desempenha um papel crucial na comunicação eficaz e na resolução de problemas, contribuindo para o sucesso e integridade dos ensaios clínicos [4].

É da responsabilidade da CRO, a correta execução de todo o ensaio, desde a sua fase inicial (*start-up*), no qual é responsável por realizar funções como a revisão do protocolo do estudo, as submissões às autoridades. Durante a condução é realizada a monitorização do estudo, que consiste em assegurar o cumprimento do protocolo e dos procedimentos estabelecidos para o desenvolvimento do estudo, podendo também apresentar serviços de farmacovigilância que incluem deteção e ação em caso de qualquer Acontecimento Adverso.

Por fim a CRO é também responsável pela análise estatística e a gestão dos dados do ensaio, a preparação dos respetivos relatórios, incluindo o relatório final do estudo, com efeitos de submissão às autoridades regulamentares competentes [5].

Centro de investigação

O centro de investigação é responsável por uma série de atividades fundamentais para o sucesso do estudo, nomeadamente o recrutamento de participantes. Apresenta uma equipa especializada em ensaios clínicos, como

assistentes de ensaios clínicos, CTA (*Clinical Trial Assistant*), e coordenadores de ensaios clínicos, CTC (*Clinical Trial Coordinator*), responsáveis pela gestão geral do ensaio clínico, pela supervisão das atividades diárias do estudo, pela coordenação da equipa de investigação e pelo cumprimento dos requisitos do protocolo e das regulamentações aplicáveis [6].

O investigador principal é também integrante do centro de investigação e, após aprovado pelo promotor é responsável por liderar e supervisionar todas as atividades relacionadas ao estudo. Atividades estas que incluem desde o recrutamento e acompanhamento dos participantes até a análise de dados, bem como assegurar uma equipa de investigação do estudo, delegada para este efeito, sendo esta composta por [7]:

- *Research Physicians* (Médicos Investigadores)
- *Research Nurses* (Enfermeiros de Investigação)
- Farmacêutico
- Técnico de Laboratório
- Assistente Operacional

Participante

É a pessoa que participa voluntariamente no ensaio clínico, concordando em seguir o protocolo do estudo e fornecer dados e amostras necessárias para a investigação. O seu envolvimento é fundamental para o sucesso do estudo e o avanço da ciência médica, tornando-o assim a pessoa mais importante da investigação clínica [8].

1.2. Regulamentação e Ética

No contexto da investigação clínica, a regulamentação e a ética desempenham papéis fundamentais na proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes do estudo, bem como na garantia da integridade e confiabilidade dos dados. Ao compreender e seguir diretrizes, os investigadores e profissionais de saúde podem garantir que os ensaios clínicos sejam

conduzidos eticamente e em conformidade com os mais altos padrões de prática clínica e regulamentação.

1.2.1.Revisão do Panorama Regulamentar em Ensaios Clínicos

Surgiu, nos anos 90, o *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), em resposta à necessidade urgente de estabelecer um mercado único para produtos farmacêuticos. Este conselho desenvolveu um conjunto de diretrizes destinadas a harmonizar os requisitos regulamentares aplicáveis à condução de estudos clínicos.

Os princípios de GCP representam um padrão internacional de qualidade ética e científica para o planejamento, realização, registo e divulgação de resultados de estudos clínicos, quer estes sejam observacionais ou intervencionais, elaborado pelo ICH. Adotar esses princípios garante a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes dos estudos, além de conferir credibilidade aos dados obtidos. Essas diretrizes regem toda a investigação clínica realizada na União Europeia (UE), no Japão e nos Estados Unidos da América.

No âmbito nacional, cada país tem suas próprias leis e regulamentos que regem a realização de ensaios clínicos. Essas leis são projetadas para proteger os direitos e o bem-estar dos participantes, garantir a integridade dos dados recolhidos e promover a qualidade e a segurança dos estudos clínicos.

Por exemplo, nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) é a agência responsável por regular os ensaios clínicos. A FDA exige que os estudos sigam as diretrizes do Código de Regulamentos Federais e a Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a autoridade responsável pela regulação de ensaios clínicos. A Resolução CNS 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e a Resolução RDC 466/2019 da ANVISA são documentos-chave que estabelecem as diretrizes éticas e regulamentares para a condução de investigação clínica no país.

1.2.2. Legislação Nacional

Em Portugal, os ensaios clínicos são regulados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), que é responsável por garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e produtos de saúde no país. A legislação nacional que rege os ensaios clínicos em Portugal inclui:

Decreto-Lei n.º 176/2006: Este decreto estabelece o quadro legal para a realização de ensaios clínicos em Portugal, definindo os requisitos para a autorização, condução e monitorização desses estudos. Incorpora as diretrizes da União Europeia sobre ensaios clínicos e estabelece as responsabilidades do INFARMED na avaliação e aprovação dos ensaios.

Portaria n.º 137-A/2012: Esta portaria complementa o Decreto-Lei n.º 176/2006 e define os procedimentos específicos para submissão, avaliação e acompanhamento dos ensaios clínicos em Portugal. Estabelece os formulários e documentos necessários para solicitar autorização para a realização de ensaios clínicos e detalha os critérios de avaliação utilizados pelo INFARMED.

Diretrizes e Orientações do INFARMED: Além da legislação formal, o INFARMED emite diretrizes e orientações para auxiliar os investigadores na condução de ensaios clínicos em conformidade com os requisitos legais. Essas orientações abordam diversos aspetos, como o processo de submissão de ensaios clínicos, os requisitos para a condução ética dos estudos e os procedimentos para relato de AEs.

Além das regulamentações e legislações governamentais, é importante destacar o papel da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) em Portugal. A CEIC é responsável por rever e avaliar a ética e a integridade dos ensaios clínicos realizados no país. Garante que os estudos sejam conduzidos de acordo com os princípios éticos estabelecidos, protegendo os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes. A CEIC é composta por profissionais de saúde, cientistas, representantes da comunidade e outros especialistas, que reveem cuidadosamente os protocolos de investigação, o

consentimento informado dos participantes, os procedimentos de recrutamento e as estratégias de proteção de dados. A sua aprovação é um requisito essencial para a condução de ensaios clínicos em Portugal, assegurando a conformidade com os mais altos padrões éticos e legais.

É importante observar que a legislação portuguesa sobre ensaios clínicos é alinhada com as regulamentações da União Europeia, especialmente após a adoção do Regulamento (eu) n.º 536/2014, que estabelece um quadro regulamentar único para a realização de ensaios clínicos em todos os Estados-Membros da UE. Como membro da UE, Portugal segue as diretrizes e procedimentos estabelecidos por este regulamento para a autorização e condução de ensaios clínicos em seu território [9], [10].

Portanto, ao realizar ensaios clínicos em Portugal, os investigadores e promotores devem cumprir tanto a legislação nacional quanto as regulamentações da União Europeia, garantindo assim a conformidade com os mais altos padrões de segurança e ética na investigação clínica.

1.2.3. Legislação Internacional

Além das leis nacionais, os ensaios clínicos também são regulados por diretrizes internacionais, especialmente quando envolvem colaboração entre países ou são conduzidos para obter aprovação em múltiplas jurisdições.

Na União Europeia, o Regulamento (eu) n.º 536/2014 estabelece um quadro regulamentar único para a condução de ensaios clínicos em todos os Estados-Membros. Ele simplifica e harmoniza os procedimentos para autorização de ensaios clínicos, promovendo uma abordagem mais eficiente e consistente em toda a UE [9].

A Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH) é uma iniciativa que reúne reguladores e a indústria farmacêutica para desenvolver diretrizes globais para a condução de ensaios clínicos. As diretrizes da ICH, como as Boas Práticas Clínicas (GCP), são amplamente reconhecidas e adotadas em

todo o mundo como padrões de referência para a realização de estudos clínicos.

1.2.4. Harmonização e Cooperação Internacional

A harmonização das regulamentações internacionais é importante para facilitar a condução de ensaios clínicos globais, reduzir redundâncias regulamentares e garantir a proteção adequada dos participantes. Organizações como a ICH desempenham um papel crucial nesse processo, trabalhando para alinhar as regulamentações entre diferentes regiões e promover a cooperação internacional.

Em suma, as legislações nacionais e internacionais desempenham um papel crítico na regulamentação de ensaios clínicos, fornecendo o quadro legal e ético necessário para garantir a segurança dos participantes e a integridade dos estudos. A compreensão dessas regulamentações é essencial para os investigadores, promotores e profissionais de saúde envolvidos na condução e supervisão de ensaios clínicos.

1.3. Desafios em Manter a Conformidade Regulamentar

Manter a conformidade regulamentar em ensaios clínicos é uma tarefa complexa, exigindo atenção constante devido à evolução das regulamentações e à diversidade de requisitos em diferentes jurisdições. As regulamentações em ensaios clínicos estão em constante evolução, com novas diretrizes, requisitos e atualizações sendo introduzidos regularmente pelas autoridades regulamentares. Manter-se atualizado com essas mudanças e garantir que os estudos estejam em conformidade com os padrões mais recentes é um desafio contínuo.

A complexidade das regulamentações abrange uma ampla gama de requisitos relacionados à ética, segurança e qualidade dos dados, torna a interpretação e

aplicação dessas normas um desafio significativo para os investigadores e promotores.

Para estudos multicêntricos ou globais, os investigadores e promotores enfrentam o desafio de coordenar a conformidade regulamentar em múltiplas jurisdições, cada uma com seus próprios requisitos e procedimentos. Isso pode envolver a obtenção de aprovações regulamentares em vários países, lidando com diferenças nos processos de revisão ética e enfrentando barreiras linguísticas e culturais.

Manter a conformidade regulamentar em ensaios clínicos é uma tarefa complexa e desafiante devido à natureza dinâmica das regulamentações, à diversidade de requisitos em diferentes jurisdições e ao rápido avanço da ciência e tecnologia.

Alguns dos desafios mais enfrentados pelos investigadores e promotores incidem em diversos fatores como: superar esses desafios requer um compromisso contínuo com a conformidade regulamentar, investimento em treino e desenvolvimento de pessoal, adoção de tecnologias inovadoras e parcerias colaborativas entre todos os interessados, incluindo investigadores, promotores, autoridades regulamentares e comissões de ética.

1.4. Estratégias para Garantir Ética e Conformidade

Para garantir a ética e conformidade nos ensaios clínicos, é essencial adotar diversas estratégias e abordagens. Primeiramente, é fundamental estabelecer uma cultura organizacional que valorize a integridade e o cumprimento das regulamentações. Isso pode ser alcançado por meio da formação e sensibilização contínuas dos membros da equipa em relação aos princípios éticos e legais que regem a investigação clínica. Além disso, a implementação de políticas e procedimentos claros e abrangentes, que delineiem as responsabilidades dos diferentes *stakeholders* e os processos para garantir a conformidade regulamentar, é essencial.

Essas políticas devem ser comunicadas de forma eficaz e regularmente revisadas e atualizadas para refletir as mudanças nas regulamentações e nas melhores práticas. Adicionalmente, a colaboração estreita com comissões de ética em investigação, autoridades regulamentares e outras partes interessadas é fundamental para garantir uma avaliação ética adequada dos protocolos de estudo e para obter aprovações regulamentares necessárias. Por fim, a adoção de tecnologias e sistemas de gerenciamento de dados avançados pode facilitar a conformidade com os requisitos de documentação e relatórios, bem como melhorar a rastreabilidade e transparência dos ensaios clínicos. Essas estratégias combinadas ajudam a assegurar que os ensaios clínicos sejam conduzidos com os mais altos padrões éticos e em conformidade com as regulamentações aplicáveis.

2. Ensaios Clínicos de fase I

Os ensaios clínicos de fase I ocupam uma posição única e crucial no desenvolvimento de novos tratamentos médicos. Enquanto todas as fases de ensaios clínicos são fundamentais para avaliar a segurança e eficácia de novos medicamentos ou terapias, os ensaios de fase I destacam-se pelo ênfase na segurança e tolerabilidade em humanos pela primeira vez. Estes estudos são frequentemente realizados em voluntários saudáveis, embora haja exceções em que doentes com condições específicas também possam ser incluídos.

Os ensaios clínicos de fase I, como ponto de partida para a avaliação de novas intervenções, exigem um *design* de protocolo cuidadoso para garantir tanto a robustez científica quanto a segurança dos participantes. Esta secção explorará os conceitos fundamentais envolvidos na conceção de protocolos de fase I, abordando aspetos como dose segura, determinação de toxicidade e bioequivalência.

A principal particularidade dos ensaios clínicos de fase I é que eles representam o primeiro passo crítico na transição da investigação pré-clínica para a aplicação em humanos. Nesta fase, os investigadores procuram

determinar a dose segura inicial do medicamento em estudo, bem como identificar possíveis efeitos colaterais e toxicidades. Devido ao foco na segurança, os ensaios clínicos de fase I incluem frequentemente um pequeno número de participantes e são, geralmente, controlados de forma mais rígida pela equipa de investigação.

Estes ensaios desempenham um papel fundamental na fundamentação dos estudos posteriores, fornecendo insights valiosos para o avanço seguro e eficaz da investigação médica.

A literatura científica sobre ensaios clínicos de fase I abrange uma série de elementos essenciais, desde os fundamentos do *design* do protocolo até as considerações éticas e regulamentares. Esta revisão oferece uma síntese abrangente, identificando conceitos-chave e destacando desafios críticos em três áreas principais: eficiência do protocolo, estratégias de recrutamento de doentes e conformidade regulamentar.

2.1. Dificuldades no recrutamento de participantes

Uma análise crítica dos protocolos existentes revela desafios recorrentes que podem impactar a eficiência dos ensaios clínicos de fase 1, únicos devido à sua natureza de avaliar a segurança e tolerabilidade de novos medicamentos em humanos pela primeira vez, como a complexidade do *design*, não só a variabilidade nas abordagens de doseamento e a necessidade de equilibrar rigor científico com considerações éticas apresentam desafios particulares para esta fase [11] mas também a dificuldade no recrutamento de participantes pode ser uma grande dificuldade [7].

Numa fase inicial é necessário realizar uma revisão abrangente dos dados pré-clínicos disponíveis, que incluem estudos em modelos animais e estudos *in vitro*. Estes dados fornecem informações sobre a toxicidade potencial do medicamento, bem como sua farmacocinética e farmacodinâmica. No entanto, mesmo com os dados pré-clínicos, existe uma incerteza inerente sobre a reação do medicamento em seres humanos. Além disso, alguns efeitos

adversos podem ser imprevisíveis ou só se manifestarem em determinadas populações ou condições de saúde [12].

A seleção de participantes adequados é um dos aspetos críticos na condução de ensaios clínicos de fase I. A escolha cuidadosa dos participantes é essencial para garantir a validade e a segurança do estudo, bem como para maximizar a eficiência na obtenção de resultados significativos.

Um dos principais desafios na seleção de participantes é encontrar indivíduos que apresentem todos os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo do estudo. Esses critérios são definidos com base em considerações científicas, éticas e de segurança, e visam garantir que os participantes tenham características que os tornem adequados para participar do estudo e que possam contribuir de maneira significativa para os objetivos da investigação. Uma abordagem cuidadosa e criteriosa na seleção de participantes pode garantir a validade e a segurança do estudo, bem como maximizar a relevância e o impacto dos resultados obtidos.

Ao seleccionar participantes saudáveis, os investigadores procuram indivíduos que não apresentem condições médicas pré-existentes que possam interferir nos resultados do estudo ou aumentar o risco de complicações. Além disso, é importante que os participantes tenham uma compreensão clara dos potenciais riscos e benefícios associados à participação no estudo, e que estejam dispostos a seguir todas as instruções e protocolos estabelecidos pela equipa de investigação.

Para os ensaios clínicos de fase I, os participantes geralmente são recrutados entre voluntários saudáveis. No entanto, em alguns casos, também podem ser incluídos doentes com condições específicas, dependendo do medicamento em estudo e dos objetivos do ensaio clínico.

No caso de ensaios clínicos de fase I que incluem doentes com condições médicas específicas, os critérios de inclusão e exclusão são ainda mais rigorosos, o que muitas vezes implica um processo de recrutamento mais longo visto que pode implicar uma redução significativa dos sujeitos que podem ser incluídos [13]. É necessário garantir que os participantes tenham o perfil clínico

adequado para o medicamento em estudo, e que sua participação não represente um risco para sua saúde.

Além disso, devem ser sempre consideradas as questões éticas, como a igualdade na seleção de participantes e a minimização de qualquer potencial exploração ou coerção. É fundamental que a seleção de participantes seja feita de forma justa e imparcial, levando em consideração não apenas critérios clínicos, mas também considerações éticas e sociais.

De modo a garantir a segurança e o sucesso do estudo Uma das principais preocupações dos investigadores é garantir que os participantes estejam seguros durante todo o ensaio clínico. Para isso, são implementados protocolos de monitorização cuidadosos, que incluem avaliações regulares da saúde dos participantes, recolha de dados sobre acontecimentos adversos e análise detalhada dos resultados.

Durante a fase inicial de um ensaio clínico de fase I, os participantes são frequentemente submetidos a vários exames médicos e estudos laboratoriais para avaliar sua saúde geral e identificar quaisquer condições pré-existentes que possam influenciar a segurança do medicamento em estudo. Além disso, são realizadas avaliações frequentes da função hepática, renal e cardiovascular, para detetar qualquer sinal de toxicidade [13].

Essa vigilância contínua permite uma avaliação precisa dos riscos e benefícios associados ao medicamento, contribuindo para o avanço seguro e eficaz da investigação médica.

3. Monitorização de Ensaio Clínicos

A monitorização é um requisito essencial para todos os estudos clínicos, conforme estipulado pelas Boas Práticas Clínicas e pela legislação vigente. É considerada um sistema de garantia de qualidade que se baseia em três princípios fundamentais: proteger os direitos dos participantes, assegurar a alta qualidade dos dados clínicos para garantir a validade científica do estudo e

garantir que o estudo seja conduzido de acordo com os princípios éticos e a legislação aplicável.

Assim como toda a indústria farmacêutica, também a área da Monitorização tem sofrido drásticas mudanças na sua atividade. Inicialmente a monitorização de um ensaio clínico era focada na realização de 100% *Source Data Verification* (PCV) em visitas presenciais. Neste tipo de monitorização, conhecida como monitorização tradicional, existia um foco na detecção de erros de entrada de dados no Caderno Eletrónico de Recolha de Dados (eCRF), e na confirmação da presença dos documentos essenciais no centro de estudo de modo a avaliar o cumprimento do protocolo e dos requisitos regulamentares aplicáveis pela equipa de investigação.

A monitorização tradicional apresentava uma grande desvantagem em ensaios clínicos pelo seu perfil retrospectivo focando-se principalmente na detecção e correção de erros ocorridos no passado, o que se tornava ineficiente. A realização de 100% PCV não garantia a inexistência de erros e na qualidade dos dados fonte devido ao seu foco maioritário na sua transcrição e não na qualidade dos documentos fonte. Tornava-se também um processo bastante longo o que implicava um custo mais elevado e redução da produtividade da equipa de monitorização.

Face as críticas à eficácia do método tradicional de monitorização, tem-se observado uma mudança de paradigma em direção à Monitorização Baseada no Risco.

3.1. Monitorização baseada no risco

Este sistema é fundamentado na identificação das prioridades dos estudos clínicos e na mitigação de riscos graves, estabelecendo limites de tolerância onde diferentes processos podem operar. Existe uma identificação contínua de riscos relacionados a fatores identificados no desenho, condução, avaliação e relato do ensaio clínico. Trata-se de um processo sistemático que envolve a

identificação, avaliação, controlo, comunicação e revisão dos riscos associados aos ensaios clínicos ao longo de todo o seu ciclo de vida.

A gestão de risco é considerada o pilar da RBM como parte de garantir a qualidade dos dados e a segurança dos participantes. O foco principal desta metodologia encontra-se na identificação dos processos críticos para o EC e na sua avaliação de riscos associados. Permitindo a equipa de monitorização criar e desenvolver estratégias para no futuro mitigar estes riscos [14], [15]. A execução da RBM pode ser caracterizada pelos seguintes fatores (Figura 3):

Key Risk Factors: Indicadores sobre os principais riscos aos quais o centro ou estudo está exposto. Compõe métricas utilizadas para verificar qual é o potencial de exposição a um determinado risco. Quando implementados como parte integrante da Gestão de Riscos, KRIs são pontos críticos tanto para avaliar o desempenho do centro como no relato de AEs graves (SAE), taxa de recrutamento ou desvios ao protocolo. Após a definição de limites de tolerância para estas métricas, medidas são tomadas caso estes limites sejam ultrapassados.

SDV reduzido: Consiste na comparação dos dados registados no *Case Report Form* (CRF) com os dados originais contidos nos Documentos Fonte, é um processo detalhado e intensivo, no qual cada dado é verificado individualmente para garantir a precisão e a integridade dos dados do estudo. Na RBM ao reduzir a percentagem de documentos no qual é necessário realizar SDV a ser reduzido não só o tempo da visita como o seu custo, mas não a sua eficiência.

Source Data Review (SDR): Avaliação mais ampla e abrangente dos dados do estudo no qual o monitor realiza uma revisão crítica dos documentos para avaliar a consistência dos dados, a conformidade com o protocolo do estudo e as GCP, e para identificar quaisquer questões ou preocupações que necessitem de ação corretiva. Focando-se assim não só na avaliação de possíveis erros de transcrição, mas também no conteúdo descrito.

Monitorização Remota: Método de monitorização que permite aos monitores reverem os dados do estudo e os registos de forma remota, sem a necessidade de visitas físicas aos centros. Durante essas visitas, os monitores acedem aos

sistemas eletrônicos de dados, como o eCRF (*Electronic Case Report Form*), para rever os dados dos participantes, comparar com os dados-fonte (através de entrevistas e relatórios preparados previamente pelo centro) e verificar a conformidade com o protocolo do estudo e as GCP. Estas visitas oferecem várias vantagens, incluindo maior eficiência e flexibilidade para os monitores, redução dos custos associados às viagens.

Monitorização Centralizada: A monitorização centralizada é um método de monitorização que envolve a revisão remota e centralizada dos dados do estudo no qual o monitor revê os dados de todos os participantes do estudo de forma sistemática e contínua, utilizando ferramentas de análise de dados e algoritmos para identificar padrões, discrepâncias e problemas potenciais nos dados permitindo uma avaliação mais abrangente e eficiente.

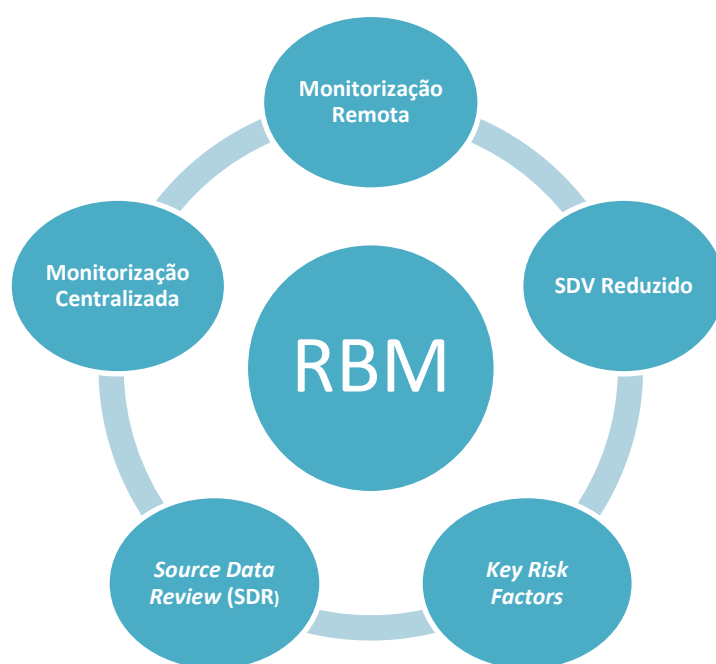


Figura 2 Fatores de caracterização da Monitorização baseada no risco

Na prática da monitorização baseada no risco, diversos fatores são considerados para garantir a segurança e a integridade dos ensaios clínicos. No entanto, é importante destacar que nem todos esses fatores são aplicáveis

a todos os estudos, e cada CRO seleciona e adota medidas específicas de acordo com as necessidades e características dos seus estudos [15].

Esta abordagem reconhece que diferentes estudos apresentam diferentes níveis de complexidade, riscos e requisitos regulamentares. Portanto, as medidas adotadas podem variar de acordo com o tipo de estudo, a população-alvo, a terapia em estudo e outros fatores relevantes. Estudos de baixo risco, como por exemplo observacionais, pode ser suficiente implementar estratégias de monitorização remota e revisões de dados centralizadas, enquanto estudos de alto risco podem exigir uma abordagem mais intensiva, com visitas de monitorização no local e análises mais detalhadas dos dados.

Assim, a seleção e a aplicação de medidas de monitorização baseadas no risco são adaptadas às necessidades específicas de cada estudo clínico, garantindo que os recursos sejam alocados de forma eficiente e direcionados para áreas onde são mais necessários para proteger a segurança dos participantes e a integridade dos dados [14].

3.2. Documentação essencial

Para a correta condução de um ensaio clínico é necessário apresentar um registo claro e minucioso de todo o estudo. Este processo é realizado através de um conjunto de documentos especializados e standardizados para a sua função dentro do estudo.

Estes documentos desempenham um papel fundamental garantindo que todas as atividades sejam realizadas de acordo com os padrões éticos, regulamentares e científicos estabelecidos. Serão apresentados e explicados cada um desses documentos e sua importância no contexto do ensaio clínico.

3.2.1. *Clinical Monitoring Plan*

O *Clinical Monitoring Plan* (CMP) estabelece as estratégias e procedimentos para a monitorização das atividades do estudo. É realizado na fase de avaliação do ensaio, pela equipa de monitorização em conjunto com o promotor onde fica estabelecido como a equipa de monitorização irá supervisionar o progresso do ensaio clínico, garantindo que seja conduzido de acordo com o protocolo do estudo, as GCP e outras regulamentações aplicáveis.

O CMP descreve os objetivos da monitorização clínica, as responsabilidades da equipa e as atividades de monitorização a serem realizadas em cada visita do estudo, bem como o número de visitas e a percentagem de PCV e PCR a serem realizados.

Tendo em conta que as visitas de monitorização são baseadas no risco, no CMP ficam descritos os métodos de comunicação e documentação de desvios ou não conformidades (também descritos como “*Findings*”) e as medidas de acompanhamento para garantir a qualidade e integridade dos dados do estudo.

Este documento é desenvolvido durante a fase de planeamento do ensaio clínico e é revisto e atualizado conforme necessário ao longo do estudo. O CMP é uma ferramenta essencial para garantir a condução adequada e a qualidade dos dados de um ensaio clínico, contribuindo para a segurança e bem-estar dos participantes, bem como para a credibilidade e integridade dos resultados obtidos.

3.2.2. *Processo Clínico*

Um Processo Clínico (PC) é um registo detalhado e completo de todas as informações médicas pertinentes de um participante específico no estudo. Cada participante do ensaio clínico tem seu próprio PC, que serve como fonte primária e original de dados para todas as informações recolhidas durante o estudo. O PC apresenta uma organização específica do centro e adaptado ao protocolo do EC em que esta a ser usado.

No caso da BlueClinical Phase I este documento é preparado pelo departamento de *Clinical Trial Management* (CTA e CTC), que o organizam segundo uma ordem sequencial de documentos. Iniciando pela documentação de *screening* onde são recolhidos os dados demográficos e antropométricos, bem como informações essenciais para a condução do estudo, como o uso de medicação concomitante, e questionário de história médica, de modo a confirmar todos os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Seguidamente apresenta-se a documentação do internamento e administração do medicamento. Seguem-se os formulários das visitas de ambulatório, se aplicáveis, devidamente ordenados por dia para facilitar o seu preenchimento. Por fim, o formulário de fim de estudo e de descontinuação prematura, preenchido se aplicável.

O processo clínico conta, ainda, com um formulário para registo de ocorrências, onde é relatado a cada ronda médica o estado do participante, e usado para registo de contactos feitos com os participantes. Seguem-se os formulários para registo de AEs e medicação concomitante, assim como formulários onde são registados procedimentos adicionais, como análises sanguíneas e eletrocardiogramas (ECG).

A importância do PC reside no fato deste fornecer informação precisa e detalhada de todos os aspetos do acompanhamento de um participante ao longo do ensaio clínico. Isso garante a integridade e a confiabilidade dos dados recolhidos, facilitando a monitorização e análise do estudo.

3.2.3. *Case Report Form*

O Caderno de Recolha de Dados, CRF, ou *Case Report Form*, é um documento usado para recolher e agrupar os dados de cada participante do estudo, e transmiti-lo ao promotor. Ele é projetado de acordo com o protocolo do estudo e contém campos para registar informações relevantes, como dados demográficos do participante, histórico médico, resultados de exames, AEs, medicações administradas e outras observações pertinentes. Os dados inseridos têm de ser transcritos exatamente como descritos no processo clínico

do participante, realçando a importância da correta manutenção do processo clínico durante todo o estudo.

O CRF pode ser em papel ou em formato eletrónico considerando-se a sigla eCRF (*electronic Case Report Form*). Apesar do formato em papel ainda ser utilizado em alguns ensaios clínicos, geralmente ensaios da iniciativa do investigador, por serem menos financiados e a alternativa em papel se tornar uma solução mais económica, este meio de registo tem tendência para deixar de ser utilizado, uma vez que o eCRF apresenta inúmeras vantagens face ao meio em papel.

O eCRF é considerado um sistema mais seguro e confiável, pois para ser acedido é necessário sempre um nome de utilizador e palavra-passe. Por facilitar o uso simultâneo do documento, permite uma fácil e rápida resolução de discrepâncias com os documentos fonte, e ainda, permite o acesso a visitas de monitorização remotas sem necessidade do monitor se deslocar ao centro para aceder aos dados necessários.

No caso da BlueClinical o CRF é formatado pela equipa de *Data Management* que fica responsável por colocar disponível todos os campos impostos pelo protocolo para preenchimento antes da primeira visita do primeiro participante. Deste modo, assim que os processos clínicos dos participantes comecem a ser preenchidos a equipa de investigação, possam ser completados os dados requeridos no CRF. Estes dados posteriormente passam por um processo de interno garantia de qualidade (QC) no qual a equipa de Coordenação confirma que todos os dados foram corretamente transcritos. Durante a visita de Monitorização cabe ao monitor confirmar se todos os procedimentos foram corretamente reportados e caso existam discrepâncias, reportar as mesmas, ao centro e ao promotor.

3.2.4. *Investigator Site File*

O ISF é o conjunto de todos os documentos necessários para o desenvolvimento de um ensaio clínico. A documentação encontrada num ISF

permite a avaliação da condução do ensaio, bem como a avaliação da qualidade de todos os dados produzidos. Esses documentos desempenham um papel fundamental no resultado da pesquisa clínica.

A manutenção da ISF ajuda o Centro de Investigação a garantir a conformidade com as diretrizes aplicáveis, manter o rastreio de todas as atividades do estudo, fornecer as informações necessárias durante as visitas de monitorização e auditorias por parte do promotor e autoridades regulamentares, além de ser uma excelente ferramenta de referência rápida, auxiliando o centro na condução fluida e ética do estudo.

No caso da BlueClinical durante a condução do ensaio o ISF é dividido por secções e a cada uma é atribuído ao seu responsável, por exemplo, a secção relativa ao medicamento como as condições de armazenamento, dispensa e a entrega ou devolução do excedente ficam ao encargo do farmacêutico e da equipa da farmácia do centro; o registo e manutenção das amostras biológicas são da responsabilidade dos técnicos de laboratório. No final do ensaio todas as secções são guardadas no documento principal de modo a criar o ISF final, que será mantido no centro durante o período de retenção (25 anos).

O ISF apresenta, entre outros, os seguintes documentos:

- Currículo e Certificado de Boas Práticas Clínicas da equipa de estudo, corretamente datado e assinados por cada membro da equipa.
- Protocolo e Adendas do mesmo (caso aplicável).
- Registo de delegações da toda a equipa do estudo, datado e assinado por cada membro que exerceu funções no estudo.
- “*Financial Disclosure*” datado e assinado por cada elemento da equipa médica.
- Formulário de Consentimento Informado e Adendas ao mesmo (caso aplicável).
- Aprovação das Autoridades Competentes.
- Formulário de registo de visitas de monitorização.
- Formulário de registo de participantes incluídos no estudo.

- Formulário de registo de treino da equipa de investigação.
- Toda a correspondência relevante realizada entre o promotor, a CRO e o centro.

PARTE 2

4. Apresentação da instituição acolhedora – BlueClinical

A BlueClinical é uma empresa criada em maio de 2012 sediada na cidade do Porto. A empresa foca-se na prestação de serviços de organização de investigação por contrato (Clinical Research Organization - CRO), especializada em conduzir estudos de bioequivalência e ensaios de fase inicial tanto em indivíduos saudáveis quanto em doentes. Além disso, a BlueClinical oferece consultoria científica e conduz atividades relacionadas ao desenvolvimento de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde.

Anteriormente focada maioritariamente em Portugal, encontra-se atualmente em processo de unificação com 3 empresas europeias, nomeadamente *Bioclever*, *Pharmalog* e *Popsicube* onde irão pôr em prática mais de 25 anos de experiência, com o objetivo de expandir a sua atividade por toda a Europa.

Em todas as atividades que realiza é notável a incorporação dos seus valores fundamentais - competência, integridade, consistência, conformidade, pensamento positivo, inovação, motivação e orientação para o cliente.

A figura 3 apresenta as três principais unidades de negócio da BlueClinical:

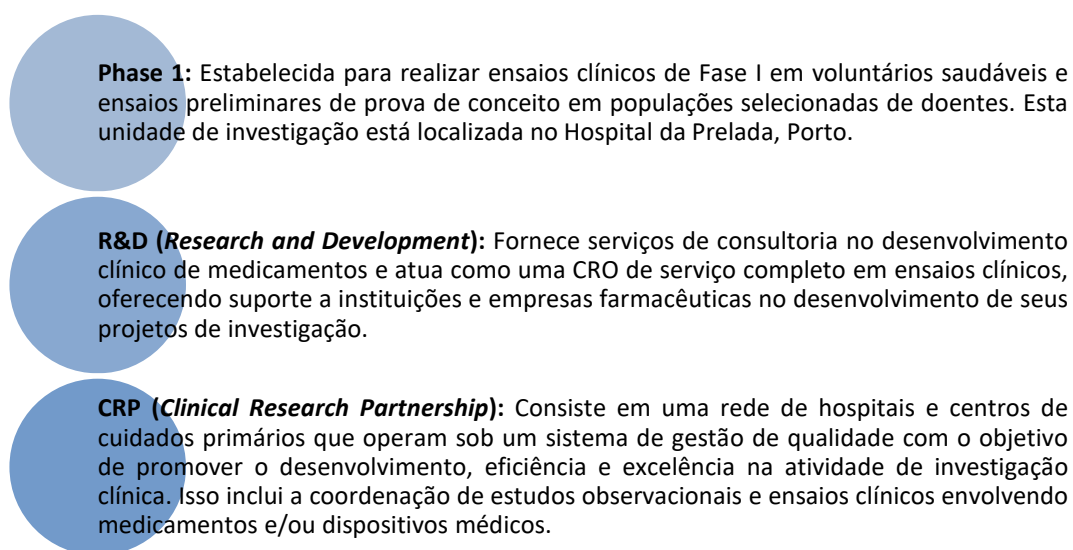


Figura 3 Estrutura das 3 principais unidades de negócio da BlueClinical

Embora funcionem de forma independente em termos de função, as três unidades operam de forma interligada e sinérgica para fornecer suporte abrangente aos clientes em vários níveis. Todas elas têm como princípio orientador a garantia da qualidade e credibilidade dos resultados obtidos.

Uma vez que o estágio decorreu principalmente na unidade BlueClinical Phase I no Hospital da Prelada, o relatório será focado na mesma e em ensaios clínicos de fase I.

4.1. Hospital da Prelada

A missão da unidade de Farmacologia Clínica da BlueClinical (Fase I) é realizar ensaios clínicos de Fase I em voluntários saudáveis e em populações específicas de doentes, seguindo rigorosamente os requisitos éticos e as mais altas normas regulamentares.

Em 2013, a BlueClinical estabeleceu, no Hospital da Prelada, a Unidade de Farmacologia Clínica, que foi reconhecida como a primeira no país com certificação para realizar ensaios em seres humanos. Com um total de 61 camas, esta unidade apoia a sua localização no Hospital da Prelada para garantir um acesso mais fácil aos serviços e apoio de emergência. A BlueClinical apresenta uma rede de mais de 15 mil participantes saudáveis e fez mais de 80 ensaios entre 2020 e 2023 sendo estes: 43% com medicamentos oncológicos, 10% com medicamentos do sistema nervoso, seguindo-se medicamentos para doenças infecciosas e medicamentos para cardiovasculares.

5. Objetivos do Estágio Curricular

O estágio em Monitorização e Gestão de estudos clínicos teve como propósito acompanhar as atividades realizadas pela equipa de monitorização da

BlueClinical, com especial foco na unidade de ensaios de fase 1. Os objetivos gerais do estágio foram os seguintes:

- Integrar e compreender a dinâmica de uma CRO na gestão e monitorização de ensaios clínicos;
- Adquirir conhecimentos e competências necessárias para desempenhar as atividades de Monitorização e Gestão de estudos clínicos;
- Realizar com sucesso as atividades propostas dentro dos prazos estabelecidos.

6. Atividades realizadas

6.1. Processo de “Welcome training”

Como parte do processo de integração na equipa, especialmente na função de CRA o estágio incluiu um plano de atividades interno denominado “Welcome Trainnig”, no qual o principal objetivo é apresentar e familiarizar os novos membros com os procedimentos padronizados da BlueClinical. O programa “Welcome Training” tem três partes:

Leitura de procedimentos operativos normalizados (SOPs)

Programa de estudo realizado completamente em modelo de “Self-study”, no qual foram disponibilizadas todas as SOPs necessárias para a compreensão dos procedimentos da empresa, dos centros de investigação e do cargo a ser desempenhado na empresa, ficando a responsabilidade de cada membro ler e compreender as mesmas.

Formações em sala

Estas sessões proporcionam uma introdução detalhada aos diversos aspetos operacionais e culturais da empresa, garantindo que cada membro da equipa

esteja devidamente equipado para contribuir de forma eficaz desde o primeiro dia.

As formações seguiram uma ordem sequencial iniciando pela apresentação da empresa feita pelo Prof. Doutor Luís Almeida, *Managing Director* da BlueClinical. Foram apresentados os valores, missão e visão da empresa bem como a história da empresa, desde a sua criação até aos futuros objetivos.

Procederam-se as formações de introdução a cada departamento da empresa:

Departamento de Recursos Humanos (HR) é responsável por cuidar da integração, satisfação, produtividade e continuidade dos profissionais no ambiente organizacional, atendendo às demandas de pessoal, mediando conflitos e tornando o ambiente propício para o desenvolvimento de um trabalho eficiente. Na formação é feito o acolhimento aos novos colaboradores no qual é dado a conhecer todo o departamento e explicado o funcionamento geral da empresa e o papel do HR dentro da mesma.

Departamento de informação e tecnologias (IT) apresentou durante a sua formação todos os objetivos do departamento, sendo alguns destes constituir um suporte da gestão da informação, e salvaguardar os sistemas e segurança da informação, bem como a proteção da privacidade dos dados pessoais e gestão dos riscos associados.

Posteriormente foram apresentados os departamentos de Garantia da qualidade e farmacovigilância onde foram apresentados de forma detalhada os objetivos dos departamentos e as funções no dia a dia de cada colaborador dos departamentos.

Estas formações têm como objetivo abordar uma variedade de tópicos essenciais, desde aspetos regulamentares, como o Regulamento Geral de Proteção de Dados (GDPR) e a Farmacovigilância, até à compreensão dos sistemas e processos de qualidade e a familiarização com a cultura, visão e valores da empresa. Cada sessão é projetada para capacitar os novos colaboradores e promover uma integração harmoniosa na BlueClinical.

Formações práticas “on the job”

Além das sessões em sala de aula, a empresa oferece uma série de formações “on the job” para proporcionar aos colaboradores uma aprendizagem prática e contextualizada. Estas formações são projetadas para oferecer uma experiência direta e “hands-on” nas atividades e responsabilidades específicas do trabalho, no qual o CRA em formação realiza todas as atividades necessárias a visita, supervisionado e acompanhado sempre por um colega experiente, até este terminar o período de treino. Na tabela 2 está uma visão geral das formações “on the job” realizadas no programa de desenvolvimento:

Tabela 2 Descrição das formações “on the job”

On the job training		
Título	Horas	Descrição
<i>Clinical Monitoring Plan</i>	8	Introdução ao conceito e importância do CMP, incluindo seus objetivos principais e como ele se encaixa no ciclo de vida de um ensaio clínico. Estudo de diversos exemplos de CMPs.
<i>Site Qualification Visit</i>	4	Visita acompanhada enquanto observadora.
<i>Site Initiation Visit</i>	16	Visita acompanhada enquanto observadora.
<i>Site Closeout Visit</i>	16	Visita acompanhada enquanto observadora.
<i>Feasibility Process</i>	4	Introdução ao conceito de viabilidade e sua importância no ciclo de vida de um ensaio clínico e explicação dos objetivos principais, como a identificação de centros de estudo adequados, previsão de desafios e estimativa de recursos necessários.
<i>Site Monitoring Visit</i>	16	Visita acompanhada enquanto observadora.

Estas formações são fundamentais para o desenvolvimento prático das aptidões e competências necessárias para funções específicas, como monitorização, visitas de qualificação e encerramento de centros, entre outros. Proporcionam aos colaboradores a oportunidade de aplicar o conhecimento teórico adquirido em sala de aula em situações reais de trabalho, promovendo um aprendizado contínuo e eficaz.

7. Etapas de um Ensaio Clínico no Centro de Investigação Clínica

Um EC é realizado num Centro de Investigação Clínica, geralmente inserido num hospital, no caso em particular do meu estágio todas as visitas de monitorização foram presenciadas do Hospital da Prelada, ou, presenciadas remotamente com outros centros, nomeadamente durante uma visita de qualificação.

O desenvolvimento de um EC é separado em quatro fases até que as atividades do centro sejam concluídas:

- A. Avaliação
- B. Implementação
- C. Condução
- D. Encerramento

7.1. Avaliação

Como passo inicial, o promotor escolhe o centro de investigação por meio de um Questionário de Exequibilidade. De modo a determinar as condições do local, incluindo a disponibilidade do investigador, as condições do local e a possibilidade de cumprir os objetivos do EC.

O processo de negociação do Contrato Financeiro inicia-se quando o Promotor identifica as condições essenciais para a realização do EC no centro. São

estipuladas várias cláusulas e termos que delineiam os direitos, responsabilidades e expectativas de ambas as partes.

O contrato estabelece as condições financeiras acordadas, incluindo os valores a serem pagos pelo promotor ao centro de ensaio pelo fornecimento de serviços e infraestrutura necessários para conduzir o ensaio clínico. Descreve os serviços que serão prestados pelo centro de ensaio, incluindo recrutamento e seleção de participantes, condução dos procedimentos do estudo estabelece as obrigações de ambas as partes em relação à confidencialidade das informações comerciais e técnicas compartilhadas durante a execução do contrato.

Em relação a equipa de monitorização o promotor pode optar por realizar a monitorização internamente, utilizando recursos e *expertise* disponíveis dentro da organização, ou então, contratar uma empresa externa (CRO) como a BlueClinical.

No caso da contratação da equipa de monitorização da BlueClinical é realizado um contrato para a monitorização, descrevendo os serviços contratados.

Após os contratos estarem revistos e assinados pelo centro e o promotor, e o protocolo ter sido aprovados pela comissão de ética o estudo passa então para a fase seguinte.

7.2. Implementação

Nesta fase ocorre uma reunião entre o promotor e a equipa de investigação, cujos objetivos incluem fornecer e esclarecer todas as informações relacionadas ao ensaio clínico (EC), fornecer e rever os documentos e materiais essenciais, elaborar os procedimentos para garantir a conformidade com o protocolo do estudo e as normas aplicáveis e treinar a equipa, incluindo os currículos e o certificado das Boas Práticas Clínicas assinado e datado por parte de toda a equipa delegada para o estudo.

Além disso, esta etapa marca o início do Recrutamento de Participantes, com o objetivo de alcançar um número específico de participantes dentro de um determinado período, definido no protocolo.

7.2.1. Recrutamento de participantes

No caso do recrutamento de participantes saudáveis para ensaios de fase I, a BlueClinical apresenta uma base de dados com participantes dispostos a participar em ensaios clínicos com algumas informações básicas no seu perfil. Caso estes cumpram os requisitos mínimos do estudo em causa são então contactados por um membro da equipa no qual lhes é feito uma breve introdução ao estudo e são questionados sobre o seu interesse em participar no estudo.

Caso o participante aceite em participar este faz uma primeira visita ao centro de ensaios no qual lhe é dado o *Informed Consent Form* (ICF), um documento que detalha as informações sobre o estudo, os procedimentos envolvidos, os motivos e os resultados esperados da participação, todos estes descritos de forma simples de forma a facilitar a leitura e compreensão do ensaio. Após uma leitura mínima de meia hora e caso concorde em participar voluntariamente no estudo o participante assina e data o ICF e poderá então passar para a fase de *Screening*, onde será confirmado se este cumpre todos os critérios de inclusão e exclusão presentes no protocolo do ensaio.

7.2.2. Site Initiation Visit

Nesta fase acontece a SIV, ou *Site Initiation Visit*, que consiste na primeira visita realizada pela equipa de monitorização alocada ao estudo. Esta visita acontece antes do recrutamento de participantes. Na SIV os monitores são responsáveis por garantir que o centro assegura as condições necessárias para a condução do ensaio.

Na preparação da visita o monitor é responsável por avaliar a disponibilidade do centro no dia previsto da visita, deste modo assegurando que todos os documentos estarão a postos para a sua revisão e que estarão presentes o investigador principal e o coordenador do estudo para o auxiliar com possíveis questões que possam surgir. O monitor cria também uma *checklist* no qual descreve todas as atividades que serão feitas durante a visita de modo a cumprir com todos os requisitos inicialmente acordados no CMP.

Geralmente é durante a SIV que são realizados todos os treinos ao centro à responsabilidade do monitor. No caso da BlueClinical existe uma equipa de treinos responsável por disponibilizar treinos individuais e personalizados por equipa a cada membro do estudo, que são posteriormente aprovados pelo PI e disponibilizados numa plataforma de treino. Estes treinos consistem em vídeos sucintos no qual é explicado o estudo e são dadas informações personalizadas a cada equipa, por exemplo, os treinos dos membros da farmácia apresentam informações sobre as temperaturas ideais a que deve ser guardado o medicamento, ou no caso da equipa de enfermagem onde o treino específico inclui informações mais detalhadas relativamente a aplicação do medicamento e aos protocolos de recolha de sangue e os “*timepoints*” ideais. Após a visualização dos vídeos, cada elemento tem de realizar um exame online adaptado a sua função no qual terá de ter uma aprovação de 100% para poder começar a exercer funções no estudo.

Durante a visita o monitor revê ISF no qual apresenta o seu foco na equipa delegada no estudo, revendo o *Delegation Log*, onde confirma quais as pessoas delegadas para o estudo e se estas já assumiram as suas funções no estudo através da sua assinatura e data no documento, e verificando que estas não realizaram nenhuma atividade antes da sua assinatura. Passando assim para a confirmação da realização dos treinos específicos a cada função das pessoas delegadas bem como a confirmação do CV e do certificado válido em formação nas Boas Práticas Clínicas (no mínimo no ano anterior à data de delegação).

No ISF, o monitor consegue assegurar também os certificados de calibração e a validade de todos os instrumentos que serão usados durante o ensaio,

podendo estes ser, nomeadamente os termómetros presentes nas arcas frigoríficas, os cronómetros, pipetas ou qualquer outro equipamento crítico, com o objetivo de assegurar que os requisitos de calibração estão a ser cumpridos.

Durante a visita, o CRA prepara ainda um documento onde apresenta a lista de não-conformidades detetadas durante a visita, que consiste num documento onde estão reportados todos os procedimentos ou informações que não estão de acordo com o protocolo ou as SOPs internos. Podendo posteriormente serem considerados como desvios ao protocolo.

Após a visita o monitor fica encarregue de enviar uma “*follow-up letter*” ao centro a informar todas as não-conformidades e discrepâncias detetadas na visita, para que este fique a par e possa trabalhar nas respetivas ações até à visita seguinte. Fica ainda responsável por realizar o relatório da visita no qual descreve detalhadamente todas as atividades realizadas durante a visita bem como as não-conformidades detetadas durante a mesma. Após a sua realização e revisão interna, é então enviado ao promotor para revisão, encerrando assim a SIV.

7.3. Condução

A condução do ensaio clínico tem início com a primeira consulta do primeiro participante, que ocorre após a assinatura ICF. Nessa fase inicial, denominada de *Screening*, o investigador avalia o participante por meio de seu histórico clínico e realiza exames específicos conforme estipulado no protocolo do estudo, com o objetivo de determinar se o participante atende todos os critérios de elegibilidade para participação no ensaio clínico.

Durante a primeira SMV o foco do CRA concentra-se na revisão da elegibilidade dos participantes incluídos no estudo. Esta revisão passa por rever todos os consentimentos, assegurar que todos estão corretamente datados e assinados, assegurar que todos os participantes tiveram pelo menos meia hora para ler e assentir com a informação descrita, assegurando que nenhum procedimento clínico foi realizado antes da assinatura do ICF.

Após a revisão dos consentimentos informados, o monitor passa para a confirmação dos critérios de inclusão e exclusão de cada participante, passando então para a revisão dos dados de *Screening* sendo estes, maioritariamente, análises ao sangue e urina, ECG's e o questionário de história médica, de modo a assegurar que não houve nenhum participante mal incluído e que todos aqueles que foram excluídos no período de *Screening* foram justificadamente excluídos.

Apos concluída a fase de *Screening* o participante passa então para a fase de Administração do Medicamento. Esta fase geralmente acontece em regime de internamento, de modo a assegurar que são cumpridas todas as especificações do protocolo como por exemplo, jejum de pelo menos 10 horas antes da administração e 4 horas após (horas representativas), controlo das idas a casa de banho e controlo de comida ingerida, como por exemplo necessidade de toma de pequeno almoço gordo. Através do internamento é possível, não só controlar os fatores descritos anteriormente, mas monitorizar de forma mais controlada possíveis AEs que possam ocorrer durante as primeiras horas da toma do medicamento ou dispositivo.

Geralmente, mediante o CMP, o CRA agenda com o centro uma visita nos dias de dose do medicamento de modo a confirmar que todos os procedimentos descritos estão a ser corretamente realizados, isto inclui a observação da administração do medicamento, pelo menos uma colheita de sangue, pré e pós dose e o respetivo processo de centrifugação, e armazenamento das amostras de sangue.

Posteriormente a fase de internamento seguem-se então as visitas de ambulatório, caso aplicáveis, calendarizadas segundo o protocolo. Estas visitas decorrem sempre presencialmente no centro de investigação.

Durante as visitas, todos os dados relevantes relacionados ao ensaio clínico são recolhidos, registados, analisados e mantidos no processo clínico.

Estas informações são então registadas no CRF para interpretação e verificação. Ao mesmo tempo, é fundamental garantir a privacidade dos dados e informações dos participantes, assegurando que eles sejam tratados de

forma confidencial e em conformidade com as regulamentações de proteção de dados.

As visitas de estudo são conduzidas com o suporte da equipa previamente selecionada e aprovada para o ensaio clínico, que inclui profissionais como investigadores, técnicos de diagnóstico, enfermeiros, coordenadores de ensaios e farmacêuticos. Durante essas visitas, são realizadas consultas médicas e de enfermagem, exames complementares de diagnóstico e administração do tratamento.

Ao longo do ensaio clínico, conforme estabelecido pela lei nº.73/2015, o promotor é responsável por supervisionar o progresso do estudo e garantir que seja conduzido de acordo com o protocolo, SOPs, as GCP e a regulamentação aplicável. É realizado por meio das **Visitas de Monitorização**, que são conduzidas pelos monitores e planeadas em conjunto com o promotor com o objetivo de verificar se todas as etapas do ensaio clínico estão sendo executadas conforme planeado.

Além das Visitas de Monitorização, existem outras formas de verificar se a condução do ensaio clínico está conforme os requisitos, por meio de Auditorias e Inspeções.

As **Auditorias** são planeadas antecipadamente e conduzidas por um auditor independente designado pelo promotor. Consistem avaliação cuidadosa, sistemática e independente, com o objetivo de verificar se as atividades em determinado ensaio clínico estão de acordo com as disposições planeadas e estabelecidas no protocolo, bem como com os procedimentos operativos normalizados do promotor, e em concordância com as GCP. [9]

Já as **Inspeções** são realizadas por entidades competentes e não são programadas. Normalmente conduzidas pela entidade regulamentar do medicamentos e produtos de saúde, do mercado em estudo, se for conduzido pela EMA, é inspecionado pelo INFARMED, no caso de um estudo conduzido pela FDA, o estudo é inspecionado pela própria entidade. As inspeções têm como objetivo verificar o cumprimento das GCP durante a realização de ensaios clínicos. Essas inspeções envolvem uma série de atividades, incluindo

a análise e revisão de documentos, instalações, registros e outros recursos relevantes para o ensaio clínico. O objetivo principal é garantir a conformidade com a legislação nacional e comunitária aplicável.

Assim que cada participante finaliza o estudo, ou seja, realiza a consulta de fim de estudo é então realizada compensação financeira individual previamente informada ao participante no início do estudo.

Após a condução do estudo, ou seja, quando o último participante realiza a última visita do estudo, e todos os dados dos participantes e do estudo estão inseridos no eCRF, e agendado pelo promotor e o centro a *Data Base Lock* (DBL) que consiste no bloqueio de todos os dados presentes no CRF. Antes da DBL é realizada uma visita de monitorização de modo a confirmar que todos os dados estão corretamente introduzidos e todas as correções necessárias foram realizadas.

Caso tenham sido descobertos novas não-conformidades durante a visita é da responsabilidade do centro corrigi-los antes da data agendada para a DBL.

Após o fecho da base de dados e da confirmação de resolução e relato de todos os desvios e não-conformidades é dado assim início a fase de encerramento do estudo.

7.4. Encerramento

Nesta fase do estudo é realizada a *Closeout Visit* (COV) no qual o monitor realiza uma revisão final de todos os documentos, registros e procedimentos relacionados ao estudo, verificando se não há lacunas ou discrepâncias significativas. Além disso, durante a *Closeout Visit*, o monitor facilita a recolha de dados finais e a resolução de quaisquer questões pendentes com os investigadores e suas equipas.

A COV marca o fim formal do estudo e é essencial para garantir a integridade e a qualidade dos dados, bem como para o cumprimento de todas as obrigações regulamentares e éticas. Ficam também discutidas com o centro as

responsabilidades relativas ao local e ao tempo de armazenamento dos documentos associados ao estudo.

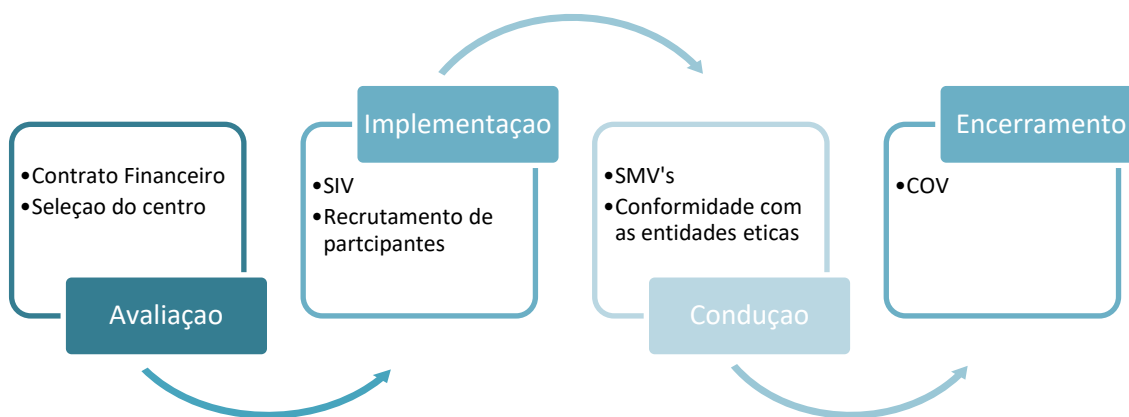


Figura 4 Pontos fulcrais para um CRA durante a condução de um EC

8. Atividades realizadas durante o estágio

Durante as minhas 1345 horas de estágio tive a oportunidade de participar em diversas atividades, podendo dividi-las principalmente em duas categorias: atividades de monitorização e atividades administrativas.

As atividades de monitorização envolveram uma série de tarefas essenciais para garantir que os ensaios clínicos fossem conduzidos de acordo com os padrões de qualidade, segurança e conformidade regulamentar. Estas tarefas incluíam o estudo dos diferentes protocolos, as visitas de monitorização, comunicação com o centro e os promotores e a preparação de relatórios das visitas de monitorização. Por outro lado, as atividades administrativas abrangidas tiveram um maior foco na gestão documental, suporte logístico e a coordenação de diversos aspetos operacionais do ensaio clínico.

Considero a combinação das atividades de monitorização e administrativas desenvolvidas ao longo do período de estágio cruciais na minha formação e

desenvolvimento enquanto CRA. Posteriormente serão discutidas mais aprofundadamente as tarefas realizadas, bem como os estudos participados.

8.1. Atividades de Monitorização

8.1.1. Preparação de uma visita

A preparação para uma visita de monitorização envolve várias etapas detalhadas para garantir que a visita seja produtiva e que todos os aspetos do ensaio clínico estejam em conformidade com o protocolo. Embora cada visita tenha as suas particularidades durante o período de estágio percebi que existem alguns passos comuns a todas elas:

- **“Announcement” da visita:** consiste numa comunicação enviada pelo CRA ao centro e ao PI a informar os dias da visita e o horário, os documentos que serão revistos e os membros da equipa de investigação que o CRA gostaria de contactar (pe. farmacêutico, técnico de laboratório) dependendo do tipo de visita.
- **Preparação da “Checklist”:** antes de cada visita o CRA prepara, de acordo com o protocolo, um documento interno com todas as tarefas que serão necessárias durante a visita, nela estão incluídos todos os documentos que serão revistos, planificação dos participantes randomizados ao qual será necessário fazer PCV e possíveis processos de administração do medicamento, processamento de amostras ou verificação da medicação, caso a visita o exija.
- **Revisão de ações pendentes do centro:** a exceção da SIV, o CRA antes de cada visita revê as não-conformidades reportadas na visita anterior de modo a confirmar todas aquelas que estão pendentes e que serão revistas durante a visita.

8.1.2. Visitas de Monitorização

Uma visita de monitorização, como referido anteriormente, é uma verificação sistemática conduzida por um monitor de ensaios clínicos para garantir que um estudo clínico está sendo conduzido de acordo com o protocolo aprovado, as GCP, e todas as regulamentações aplicáveis. Essas visitas são uma parte essencial do processo de monitorização em investigação clínica.

Estas visitas são classificadas de acordo com a fase do estudo em que são realizadas, o seu objetivo e os documentos que serão revistos pelo CRA. Embora todas as visitas apresentem fatores em comum como o constante relato de não-conformidades e desvios ao protocolo bem como a necessidade de após cada visita ser realizado um relatório para o promotor, a tabela seguinte apresenta os principais fatores de diferenciação entre cada visita que teve oportunidade de participar.

Tabela 3 Descrição das diferentes visitas de Monitorização

Avaliação	Visita de qualificação (QU)	Apresentação geral do estudo por parte dos no qual são apresentados os pontos mais relevantes do estudo para cada equipa do centro que estará envolvida no estudo. Revisão do questionário de “<i>feasibility</i>” e assegurar que todas as dúvidas estão esclarecidas.
Implementação	SIV	Revisão de diversas secções do ISF, de modo a assegurar que toda a equipa clínica estava corretamente delegada pelo investigador principal e cada membro apresentava um currículo e certificado de GCP validos, bem como o treino específico para a equipa integrante. Verificação dos certificados de calibração de todos os aparelhos necessários (pe. Cronómetros, termómetros associados aos frigoríficos, pipetas, entre outros).

Condução	SMV	Revisão de elegibilidade (RE)	Assegurar o cumprimento de todos os critérios de inclusão e exclusão de todos os participantes integrantes do estudo Confirmar a assinatura e data do ICF e assegurar que nenhum procedimento foi realizado antes da mesma. Confirmar a correta exclusão de participantes devido ao incumprimento dos critérios.
		Dose (D)	Assistir ao processo de administração do medicamento. Assistir à colheita, processamento e armazenamento das amostras biológicas.
		<i>"Accountability"</i> Farmácia (AC)	Realização do <i>"Accountability"</i> da medicação dispensada. Verificar e selar a medicação que retornou a farmácia, não foi usada e as embalagens vazias.
		Ambulatório (AMB)	Rever documentos fonte de cada participante fazer PCV e PCR, de acordo com o definido no CMP, garantindo o arquivo completo e atualizado dos formulários.
		<i>"Database lock"</i> (DBL)	Ocorre após o término de todas as funções do centro, ou seja, após a consulta de fim de estudo do último participante. Revisão de todos os dados inseridos no eCRF,

			confirmação da inserção de todos os desvios, AEs, medicação concomitante e procedimentos adicionais realizados a todos os participantes. Após esta visita ocorre o bloqueio da base de dados e os dados não podem ser alterados.
Encerramento	COV	Revisão final e total ISF e Sponsor TMF, que é posteriormente enviado ao promotor.	

8.1.3. Após a visita de monitorização

Após a visita de monitorização, o objetivo principal é garantir que todas as questões identificadas sejam resolvidas de maneira oportuna e eficaz, e que o estudo clínico continue a ser conduzido de acordo com os mais altos padrões de qualidade e ética. Este processo de monitorização contínua é crucial para a integridade dos dados do estudo e para a segurança e bem-estar dos participantes do ensaio.

Como tal várias ações e processos são realizados para assegurar que os dados recolhidos e as atividades realizadas estão em conformidade com os requisitos do estudo e as regulamentações aplicáveis, para tal são organizados os seguintes passos:

- **Relatório de Monitorização:** O CRA prepara um relatório detalhado da visita de monitorização que será enviado ao promotor no prazo de 5 dias úteis, no qual inclui o sumário das atividades realizadas que consiste na descrição das atividades e procedimentos revistos durante a visita, observações sobre qualquer desvio do protocolo, dados inconsistentes, documentos em falta, ou outras questões encontradas, e ações corretivas e preventivas indicadas para resolver os problemas

identificados e prevenir futuras ocorrências, e informa também questões discutidas com a equipa de investigação e acordos alcançados.

- **Carta de “*follow-up*” ao centro:** Após a visita o CRA envia uma comunicação ao centro onde reporta todos os acontecimentos da visita e informa acerca não-conformidades encontradas de modo a permitir ao centro trabalhar na sua resolução antes da próxima visita.

8.2. Atividades administrativas

Durante um ensaio clínico, várias tarefas administrativas são realizadas para assegurar o bom funcionamento do estudo e o cumprimento das regulamentações e diretrizes aplicáveis. Estas tarefas são cruciais para manter a organização, a documentação adequada e a comunicação eficiente entre todos os envolvidos no ensaio.

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de realizar várias tarefas administrativas associadas não só aos diversos ensaios clínicos que estive associada, mas também a organização geral da equipa de investigação.

8.2.1. Gestão e arquivo de documentação de treino

Para além dos treinos essenciais de uma CRO para exercer funções num ensaio clínico, como o treino GCP, alguns promotores exigem, por protocolos internos, treinos adicionais a todas as equipas envolvidas no estudo.

Este treino inclui geralmente a leitura de SOPs internas do promotor, associadas ao estudo, formações dadas pela equipa de treino ou o estudo em formato *e-learning* como o estudo individual dos protocolos e documentos associados ao estudo. Após a finalização dos treinos cada membro das equipas assina um comprovativo de finalização de treino o qual é arquivado e enviado ao promotor.

A minha tarefa neste processo consistiu na criação de um “*tracker*” organizacional no qual estavam incluídos todos os membros da BlueClinical integrantes no estudo e os respetivos treinos essenciais para exercerem funções no estudo. Durante cerca de 1345 horas do meu período de estágio estive responsável por encontrar, arquivar e rever todos os treinos dos membros integrantes do estudo e confirmar a sua conformidade, bem como completar o *tracker* de acordo.

8.2.2. Preparação de *patient binders*

Como tarefa de apoio a equipa de R&D estive encarregue da preparação de *patient binders*. Como referido anteriormente, estes documentos contêm toda a documentação relevante sobre cada participante do estudo e como tal é necessário prepará-los de forma organizada e completa de forma a garantir a conformidade regulamentar, a integridade dos dados e a eficiência do processo de monitorização.

O processo de preparação envolve várias etapas, iniciando-se pela revisão do protocolo do estudo e da lista de verificação de documentos obrigatórios, de modo a assegurar que todos os documentos necessários serão incluídos, para tal é criada uma lista de verificação para cada documento, onde estão incluídos todos os documentos que precisam ser recolhidos e arquivados ao longo do estudo.

Apos a criação da lista de verificação, passa-se a montagem dos *patient binders*. Durante o processo de montagem pela ordem da lista de verificação, são usadas divisórias e etiquetas para separar as diferentes seções dentro do *binder*. Algumas das seções comuns podem consistir em Formulários de Consentimento, Dados Demográficos, Registos Clínicos, Resultados de Exames, Correspondência, entre outras.

Quando concluída a montagem dos processos, estes são então armazenados e numerados e posteriormente entregues ao centro que fará a sua utilização e manutenção.

8.2.3. Manutenção de TMF

A manutenção do TMF é essencial para o sucesso de um ensaio clínico. Uma gestão eficiente do TMF garante que todos os documentos críticos estão organizados, acessíveis e em conformidade com os regulamentos, facilitando a condução do estudo e assegurando a integridade dos dados. O TMF contém todos os documentos que permitem a condução e a gestão do estudo, como tal o monitor, tem a responsabilidade de fazer a sua manutenção.

Enquanto CRA em treino tive a oportunidade de apoiar os monitores da equipa de R&D na manutenção dos documentos do TMF. A principal tarefa enquanto se realiza a manutenção é confirmar que todos os documentos se encontram corretamente arquivados e todas as secções do TMF estão o mais completas possível (sendo que o TMF só se encontra completo no final do estudo).

Posteriormente os monitores confirmam com membros das diferentes equipas que todos os documentos são os mais recentes e atualizados (pe. registos de temperaturas das farmácias, ou “*tracker*” com toda a localização das amostras biológicas até a data de revisão) de modo a assegurar a sua correta manutenção.

Após toda a revisão do TMF e caso o CRA encontre qualquer deficiência nos documentos revistos, fica então responsável de notificar as pessoas responsáveis para que as inconsistências detetadas sejam corrigidas o mais brevemente possível.

9. Estudos Participados

Durante o período de estágio em monitorização de ensaios clínicos, tive a oportunidade de participar ativamente de diversos estudos que abordaram uma variedade de áreas terapêuticas e protocolos de investigação. A tabela seguinte apresenta uma visão geral dos estudos clínicos nos quais estive envolvida. Esta tabela destaca a diversidade e a amplitude das experiências

adquiridas ao longo do estágio, fornecendo uma perspectiva abrangente das atividades realizadas no campo da monitorização de ensaios clínicos

Tabela 4 Ensaios Participados

Grupo Terapêutico	Nr. de Ensaios	Fase
Anti-histamínicos	2	I, III
Sistema Nervoso Central	1	I
Sistema Genito-Urinário e Hormonas Sexuais	5	I
Sistema Nervoso	1	I
Vasodilatadores	1	I
Agentes psicadélicos e antipsicadélicos	1	I
Oncologia	2	IV
NA (Excipiente)	1	I

Durante o período de estágio, foi observada uma variação significativa na participação dos diferentes estudos. Em alguns casos, a contribuição foi substancial, envolvendo atividades essenciais desde o início do estudo, como visitas de qualificação e SIV até ao fim do estudo passando pelas diversas SMVs.

No entanto, também houve situações em que a participação foi mais limitada, como é o caso dos estudos observacionais, no qual as responsabilidades estiveram concentradas principalmente na parte administrativa devido à natureza do protocolo de investigação, que não demandava monitorização direta, como organização de documentos e coordenação logística relacionada ao estudo.

A variação na participação nos estudos clínicos evidencia a diversidade de experiências encontrados ao longo do estágio, ressaltando a importância da flexibilidade e adaptabilidade no campo da monitorização de ensaios clínicos.

10. Discussão e conclusão

A realização do estágio em monitorização de ensaios clínicos proporcionou uma visão abrangente e detalhada dos processos envolvidos na condução de estudos clínicos. A experiência permitiu-me desenvolver competências fundamentais em diversas áreas, desde a monitorização de segurança e conformidade regulamentar até à execução de tarefas administrativas essenciais.

A experiência adquirida ao longo do estágio foi essencial para a minha formação como CRA. A experiência prática e teórica adquirida durante o estágio permitiu-me desenvolver estratégias para enfrentar os desafios diários de estudos clínicos, como a garantia da segurança dos participantes e a integridade do estudo.

Este estágio foi uma etapa crucial na minha formação e preparação para uma carreira na área da monitorização de ensaios clínicos. Estou confiante de que as competências adquiridas me permitirão, no futuro, contribuir de forma significativa para a realização de ensaios clínicos de alta qualidade, focados na segurança dos participantes e na obtenção de dados científicos rigorosos.

Concluo que durante os nove meses de estágio desenvolvi as competências necessárias para desempenhar autonomamente atividades em Gestão e Monitorização de estudos clínicos no contexto nacional da investigação clínica.

Agradeço a todos os que contribuíram para esta experiência e estou entusiasmada com as futuras oportunidades na área da investigação clínica.



Referências

- [1] D. H. Barlow, "On the relation of clinical research to clinical practice: Current issues, new directions.," *J Consult Clin Psychol*, vol. 49, no. 2, pp. 147–155, 1981, doi: 10.1037/0022-006X.49.2.147.
- [2] R. M. Califf and J. Sugarman, "Exploring the ethical and regulatory issues in pragmatic clinical trials," *Clinical Trials*, vol. 12, no. 5, pp. 436–441, Oct. 2015, doi: 10.1177/1740774515598334.
- [3] V. Nguyen, B. V. Sweet, and T. Macek, "Defining the phases of clinical trials," *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 63, no. 8, pp. 710–711, Apr. 2006, doi: 10.2146/ajhp050537.
- [4] S. Ajay and A. Bhatt, "Training needs of clinical research associates," *Perspect Clin Res*, vol. 1, no. 4, p. 134, 2010, doi: 10.4103/2229-3485.71771.
- [5] "What Is a CRO?," <https://www.ppd.com/what-is-a-cro/>.
- [6] T. H. J.-L. S. A. L.-A. O. S. C. C. & R. R. Fernando Rico-Villademoros, "The role of the clinical research coordinator – data manager – in oncology clinical trials," in *BMC Medical Research Methodology*, vol. 4, 2004.
- [7] E. Reiner, X. Paoletti, and J. O'Quigley, "Operating characteristics of the standard phase I clinical trial design," *Comput Stat Data Anal*, vol. 30, no. 3, pp. 303–315, May 1999, doi: 10.1016/S0167-9473(98)00095-4.
- [8] S. Sahay, M. Kumar, A. K. Srikrishnan, V. Ramanathan, and S. Mehendale, "Experiences in recruiting volunteers through community based initiatives in Phase-1 vaccine trials in India," *Hum Vaccin Immunother*, vol. 10, no. 2, pp. 485–491, Feb. 2014, doi: 10.4161/hv.26799.
- [9] "Regulamento CE 536/2014, do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE," *Jornal Oficial da União Europeia*, 2014.
- [10] EMA, "European Medicines Agency. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) (EMA/CHMP/ICH/135/1995) ," Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-clinicalpractice-e6r2-4-step-2b_en.pdf.
- [11] B. E. Storer, "Design and Analysis of Phase I Clinical Trials," *Biometrics*, vol. 45, no. 3, p. 925, Sep. 1989, doi: 10.2307/2531693.



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

- [12] V. Stanulović, M. Hodolic, D. D. Mitsikostas, and D. Papadopoulos, “Drug tolerability: How much ambiguity can be tolerated? A systematic review of the assessment of tolerability in clinical studies,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 88, no. 2, pp. 551–565, Feb. 2022, doi: 10.1111/bcp.15016.
- [13] S. P. Ivy, L. L. Siu, E. Garrett-Mayer, and L. Rubinstein, “Approaches to Phase 1 Clinical Trial Design Focused on Safety, Efficiency, and Selected Patient Populations: A Report from the Clinical Trial Design Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee,” *Clinical Cancer Research*, vol. 16, no. 6, pp. 1726–1736, Mar. 2010, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1961.
- [14] D. K. Agrafiotis *et al.*, “Risk-based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach,” *Clin Ther*, vol. 40, no. 7, pp. 1204–1212, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.020.
- [15] C. Hurley *et al.*, “Risk based monitoring (RBM) tools for clinical trials: A systematic review,” *Contemp Clin Trials*, vol. 51, pp. 15–27, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.cct.2016.09.003.