



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA OCIDENTAL

DANIELA ABRANTES ABREU

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

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

setembro, 2022



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA OCIDENTAL

Autor: Daniela Abrantes Abreu

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

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

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

setembro, 2022

Agradecimentos

Aos meus pais. Pelo apoio incondicional e pelo aconchego nos dias e momentos mais difíceis. Por acreditarem em mim mesmo quando por vezes eu mesma não o fazia e por me ajudarem a voar cada vez mais alto.

Aos meus Tios e à minha Prima, por terem tornado Lisboa a minha verdadeira segunda casa.

À NOVA Medical School e à NOVA CRU pela oportunidade de oferecerem um Estágio recheado de experiências e aprendizagens.

À Sara, pela ajuda enquanto Orientadora mas acima de tudo pela amizade, apoio e pelas lições, estratégias e desafios que me deu e colocou, acreditando sempre no meu potencial.

À Telma, pela amizade e pela paciência na integração no Hospital de Santa Cruz.

À Equipa do Serviço de Inovação e Investigação Clínica do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. e a todos os elementos das Equipas de Investigação pelos ensinamentos que, talvez sem se aperceberem, me deram.

À restante Família e aos Amigos que de uma forma ou de outra foram acompanhando este trilha comigo.

O meu muito obrigada, por tudo.

Resumo

O presente Relatório retrata as atividades desempenhadas durante o período de Estágio Curricular realizado ao abrigo da NOVA CRU, no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E., concluindo assim a formação pós-graduada do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica.

O Estágio centrou em si todas as atividades que envolvem a Coordenação de Estudos Clínicos em Centros de Investigação, no caso particular e de forma maioritária, no Hospital de Santa Cruz. As atividades executadas foram descritas de forma sequencial, tendo em conta a ordem cronológica das fases de acompanhamento de um Estudo Clínico, isto é, desde a fase de Exequibilidade até à fase de Encerramento.

Para todas as etapas é considerado o número de tarefas preconizadas nos Estudos abrangidos sendo eles de diferentes tipos de Promotores, de diferentes tipos de Intervenção e até de diferentes fases.

Este documento encontra-se dividido em dois grandes Capítulos:

Capítulo I: relata, descreve e quantifica todas as atividades realizados durante o Estágio.

Capítulo II: inclui uma pequena Monografia relacionada com a importância de *Standard Operating Procedures* na Investigação Clínica.

O segundo Capítulo é o resultado do desafio da redação de *Standard Operating Procedures* colocado pela Orientadora à Aluna ainda no início do período de Estágio que veio colmatar a lacuna relativa à existência de Documentos de Qualidade nos Centros de Investigação Clínica que a NOVA CRU coordena.

Com a área da Investigação Clínica em forte expansão, a realização deste Estágio Curricular facilmente se demonstrou uma mais-valia, culminando num conjunto de aprendizagens, superações pessoais, desafios cumpridos e uma melhor noção do mundo real de trabalho.

Abstract

This Report depicts the activities carried out during the Curricular Internship period at NOVA CRU and held Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E., thus completing the postgraduate training for the Master's in Clinical Research Management.

The Internship focused on implementing all the activities that involve the Coordination of Clinical Studies in Research Centers, mostly at Hospital de Santa Cruz.

The activities performed were described sequentially considering the chronological order of the follow-up phases of a Clinical Study from the Feasibility phase to the Closing phase.

In this report all of the knowledge obtained and tasks are described taking in consideration the types of studies, sponsors and Clinical Studies developmental phases.

This document is divided into two major Chapters:

Chapter I: reports, describes and quantifies all activities carried out during the Internship.

Chapter II: short Monograph related to the importance of Standard Operating Procedures in Clinical Research.

The second Chapter is the result of a challenge, proposed by the Supervisor to the Student at the beginning of the Internship period, consisting in the writing of Standard Operating Procedures which filled the gap regarding the existence of Quality Documents in the Clinical Research Centers that NOVA CRU coordinates.

With the area of Clinical Research in strong expansion, the opportunity of developing this Curricular Internship easily proved to be an asset, culminating in a set of learning, personal overcoming, challenges met, and a better understanding of the real world of work.

Índice

Lista de Anexos, Figuras, Gráficos e Tabelas	7
Lista de Abreviaturas e Acrónimos.....	8
Definições.....	11
Introdução	12
- Capítulo I: Relatório de Estágio -	13
1. Unidade Curricular <i>Dissertação / Projeto / Estágio</i>	13
2. As Instituições Acolhedoras.....	13
NOVA Clinical Research Unit (NOVA CRU)	13
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E	14
Serviço de Inovação e Investigação Clínica	15
3. Objetivos do Estágio	16
4. Coordenação de Estudos Clínicos no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental	21
4.1. Identificação e Seleção de um Centro de Investigação	22
4.2. Submissão de Estudos Clínicos	27
4.3. Ativação do Centro de Investigação	32
4.4. Abertura do recrutamento, identificação de Participantes, <i>Screening, Baseline/Randomização</i>	37
4.5. Fase de Acompanhamento dos Participantes	44
Antes da Visita do Participante	47
Durante a Visita do Participante	50
Após a Visita do Participante	54
Ao longo do acompanhamento dos Participantes	56
4.6. Fase de Encerramento e Arquivo de Estudos Clínicos.....	65
- Capítulo II : A importância das SOPs na Investigação Clínica -.....	68
Discussão Crítica	75
Conclusões	77
Bibliografia	78
Anexos	80

Lista de Anexos, Figuras, Gráficos e Tabelas

- Anexos -

Anexo A: Horas de Contacto

Anexo B: *Standard Operating Procedures* redigidas ou adaptadas e respetiva codificação

Anexo C: Certificados de Treino de utilização da plataforma iMedidata

- Figuras -

Figura 1: Fases Integrantes do processo de Condução de um Estudo Clínico.

Figura 2: Requisitos para a ativação do Centro de Investigação.

Figura 3: Atividades integrantes no Acompanhamento dos Participantes.

Figura 4: Os diferentes Documentos de Qualidade.

Figura 5: Fases Integrantes do processo de Condução de um Estudo Clínico e respetivas *SOPs* alteradas e redigidas para implementação no SIIC.

- Gráficos -

Gráfico 1: Estudos em fase de Submissão acompanhados durante o período de Estágio, categorizados por tipo de Estudo e Serviço Clínico envolvido.

Gráfico 2: Estudos em fase de recrutamento acompanhados durante o período de Estágio, categorizados por tipo de Estudo e Serviço Clínico envolvido.

Gráfico 3: Taxa de *Screenings* com sucesso vs. *Screen Failures*.

- Tabelas -

Tabela 1: Fases dos Estudos Clínicos acompanhados no CHLO, entre 20/09/2021 e 31/03/2021.

Tabela 2: Atividades desempenhadas por Estudo Clínico no HEM.

Tabela 3: Estudos Clínicos, já em fase de execução, acompanhados no HSC a partir de 4 de outubro de 2021.

Tabela 4: Atividades desempenhadas no decorrer do Estágio relativas aos procedimentos de *Feasibility*.

Tabela 5: Atividades desempenhadas no decorrer do Estágio relativas a Visitas de Qualificação.

Tabela 6: Regras de Submissão dos diferentes tipos de Estudos Clínicos às Autoridades Competentes.

Tabela 7: Atividades desempenhadas no decorrer do Estágio relativas aos procedimentos de Visitas de Início.

Tabela 8: Identificação dos Estudos Clínicos em que foram preparados de forma integral guiões, folhas de Critérios de elegibilidade e *worksheets* de Enfermagem.

Tabela 9: Identificação dos Estudos Clínicos em que foram atualizados guiões, folhas de Critérios de elegibilidade e *worksheets* de Enfermagem.

Tabela 10: Atividades desempenhadas na procura ativa de Participantes e seu recrutamento.

Tabela 11: Visitas de *Baseline* / Randomização acompanhadas e atividades desempenhadas nas mesmas.

Tabela 12: Número de Participantes acompanhados por Estudo Clínico no HSC.

Tabela 13: Quantificação das tarefas realizadas por Estudo Clínico relativas ao momento ANTES da Visita do Participante.

Tabela 14: Visitas de Seguimento acompanhadas.

Tabela 15: Quantificação das tarefas realizadas por Estudo Clínico relativas ao DURANTE o decorrer da Visita do Participante.

Tabela 16: Plataformas de *CRFs* contactadas durante o período de Estágio e Estudos correspondentes.

Tabela 17: Atividades de gestão de *stock* de *kits*.

Tabela 18: Eventos Adversos reportados.

Tabela 19: Visitas de Monitorização acompanhadas no período de Estágio e atividades desempenhadas.

Tabela 20: Pagamentos efetuados às Equipas durante o período de Estágio e respetivas atividades desempenhadas.

Tabela 21: Visitas de Encerramento acompanhadas e respetivas atividades desempenhadas.

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

AE: *Adverse Event*

AC: Autoridade Competente

BPC: Boas Práticas Clínicas

CA: Conselho de Administração

CDA: *Confidential Disclosure Agreement*

CEIC: Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES: Comissão de Ética para a Saúde

CHLO: Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.

COV: *Close Out Visit*

CRA: *Clinical Research Associate*

CRF: *Case Report Form*

CRO: *Contract Research Organization*

CTU: *Clinical Trial Unit*

DBL: *Data Base Lock*

DIC: Departamento de Investigação Clínica

EC: Ensaio Clínico

eCRF: *Eletronic Case Report Form*

ECRIN: Rede Europeia de Infraestruturas de Investigação Clínica

FDF: *Financial Disclosure Form*

GCP: *Good Clinical Practices*

HEM: Hospital de Egas Moniz

HSC: Hospital de Santa Cruz

HSFX: Hospital de São Francisco Xavier

ICH: *International Council for Harmonization*

IATA: International Air Transport Association

IFUs: *Instructions for Use*

IMS: *Information Management School*

IP: Investigador Principal

ISF: *Investigator Site File*

IWRS: *Interactive Web Response System*

LIC: Lei da Investigação Clínica

MCDTs: Meios Complementares de Diagnóstico

ME: Medicamento Experimental

MEGIC: Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

MOV: *Monitoring Onsite Visit*

NDA: *Non-Disclosure Agreement*

NIF: Número de Identificação Fiscal

NMS: *NOVA Medical School*

NOVA CRU: *NOVA Clinical Research Unit*

PtCRIN: Rede Portuguesa de Infraestruturas de Investigação Clínica

RMV: *Remote Monitoring Visit*

SAE: *Serious Adverse Event*

SDV: *Source Data Verification*

SF: *Screen Failure*

SIV: *Site Initiation Visit*

SIIC: Serviço de Inovação e Investigação Clínica

SMV: *Site Monitoring Visit*

SOP: *Standard Operating Procedure*

SPC: Serviço de Patologia Clínica

SQV: *Site Qualification Visit*

Sub-I: Sub-Investigador

SUCH: Serviço de Utilização Comum dos Hospitais

UNL: Universidade Nova de Lisboa

Definições

Certificação – atestação via entidade externa relativa a processos, produtos, sistemas ou pessoas.

Controlo de Qualidade (*no âmbito da Investigação Clínica*) – técnicas que permitem ao Sistema de Garantia de Qualidade verificar que os requisitos de qualidade são cumpridos. Foca-se em cumprir os requisitos de qualidade.

Data Base Lock (DBL) – processo que permite a preparação da análise dos dados inseridos em *CRF* através do seu bloqueio, sendo que estes não podem ser alterados ou corrigidos após a *DBL*. Toda a informação relativa aos Participantes tem de se encontrar completa, precisa e livre de *queries*.

Desvio – alteração indesejável a um processo, que ainda não gerou uma não-conformidade. Necessita de uma ação preventiva.

Documento-fonte – documento original onde são registados dados relevantes do Estudo e que comprovam a veracidade da informação.

Evento Adverso Grave (*Serious Adverse Event*) – qualquer evento adverso que possa resultar em: morte, perigo de vida do Participante, necessidade de hospitalização ou prolongamento da mesma, deficiência ou incapacidade (significativa ou permanente), sofrimento fetal, morte fetal ou anomalia congénita ou que seja considerada clinicamente significativa pelo Investigador.

Garantia de Qualidade (*no âmbito da Investigação Clínica*) – inclui todas as ações planeadas que asseguram que o Estudo Clínico é conduzido em conformidade com o Protocolo e com todas as *Guidelines*. Foca-se em dar confiança de que todos os requisitos de qualidade são cumpridos.

Não conformidade – incumprimento de um requisito estabelecido. Pode necessitar de uma ação corretiva.

Source Data Verification (SDV) – metodologia que assegura que todos os dados considerados para análise, isto é, inseridos em *CRF*, refletem os que estão reportados em documentos fonte.

Introdução

A Investigação Clínica ganhou nos últimos anos uma grande expressão na integração nos cuidados de Saúde, pois centra em si algumas das formas de melhoria do conhecimento da saúde no Ser Humano. Revela-se, assim, imprescindível pois garante um acesso mais facilitado a novas metodologias de diagnóstico ou de tratamento que podem melhorar significativamente o estado de saúde dos indivíduos.⁽¹⁾

Conclui-se por isso, que a Investigação Clínica tende cada vez mais a ser integrada nos procedimentos da Prática Clínica corrente.

Em Portugal, embora de uma forma mais lenta⁽¹⁾, a Investigação Clínica ganhou a sua expressão nos últimos anos, justificando assim a necessidade de criar profissões especializadas e com grande *know-how* na área. Dessas profissões destacam-se os Coordenadores de Estudos Clínicos que estando a trabalhar diretamente no terreno se tornam o elo de ligação entre os diferentes *stakeholders* de um Estudo: o Promotor e/ou os seus representantes, todos os elementos da Equipa de Investigação e claro está, o próprio do Participante.

Cada vez mais, os Promotores olham para um Centro de Investigação Clínica que disponha de Coordenadores de Estudo como um Centro mais atrativo.

Face ao anteriormente mencionado, rapidamente se percebe que um Coordenador de Estudos Clínicos se revela imprescindível no acompanhamento de um Estudo, independentemente da fase em que se encontra. Para além disso, é também imprescindível que um Coordenador deva deter determinadas capacidades e *soft skills* que lhe permitam desempenhar todas as tarefas que tem a seu cargo.

Este Relatório, descreve assim todas as atividades preconizadas no âmbito do Estágio Curricular final do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica ministrado na NOVA Medical School durante os anos letivos 2020/21 e 2021/22.

Divide-se em dois grandes capítulos, sendo o primeiro dedicado às atividades realizadas no âmbito do Estágio relacionadas com a Coordenação de Estudos Clínicos no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. O segundo capítulo é dedicado à redação de *Standard Operating Procedures* e à relevância que estas têm no âmbito da Investigação Clínica.

- Capítulo I: Relatório de Estágio -

1. Unidade Curricular *Dissertação / Projeto / Estágio*

O Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), integra no seu 2º ano a Unidade Curricular *Dissertação / Projeto / Estágio* que está estruturada de modo a dar ênfase aos aspetos técnicos e científicos e preparar o aluno para o ambiente real de trabalho.

Durante a 3ª Edição do MEGIC, os diferentes locais de Estágio diferiram tendo em conta o âmbito a que se propunham, dividindo-se essencialmente nas seguintes áreas: Gestão de Projeto, *Start-Up* e Monitorização de Estudos Clínicos, Coordenação de Estudos Clínicos e ainda a área Regulamentar, de Farmacovigilância e da Ética.

Visando a transformação dos conhecimentos teórico-práticos obtidos na Licenciatura em Farmácia Biomédica e no MEGIC, em conhecimentos práticos, a realização de um Estágio revelou-se crucial.

O presente Relatório retrata todas as atividades inerentes à área da Coordenação de Estudos Clínicos desempenhadas no Hospital de Egas Moniz (HEM) e no Hospital de Santa Cruz (HSC) entre o dia 20 de setembro de 2021 e o dia 31 de março de 2022, perfazendo um total de 696 horas de contacto entre a aluna e o local de acolhimento. No **Anexo A** encontra-se o resumo das horas de contacto mensais efetuadas durante o período de Estágio.

A NOVA Clinical Research Unit (NOVA CRU) e o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. (CHLO) foram as Instituições Acolhedoras e são contextualizadas de seguida.

2. As Instituições Acolhedoras

NOVA Clinical Research Unit (NOVA CRU)

A NOVA CRU, unidade de gestão de Investigação Clínica da Universidade Nova de Lisboa (UNL), nasce da parceria entre a NOVA *Medical School* (NMS) e a NOVA *Information Management School* (IMS).

Presta serviços de forma especializada no planeamento e gestão de Estudos Clínicos, disponibilizando uma Equipa multidisciplinar que poderá acompanhar o Estudo no momento do seu desenho, financiamento, *Follow-Up* e até de gestão e análise de dados que o mesmo produza. Consegue ainda

destacar o treino de Equipas e a Coordenação de Unidades de Cuidados de Saúde como mais duas atividades do seu *core business*.^(2,3)

Como um dos 30 membros da Rede Portuguesa de Infraestruturas de Investigação Clínica (PtCRIN), que por sua vez está inserida na Rede Europeia de Infraestruturas de Investigação Clínica (ECRIN), a NOVA CRU revela-se uma organização de excelência no que diz respeito à implementação e condução de Investigação Clínica em Portugal.⁽²⁾

Desde novembro de 2015 é responsável pela gestão dos serviços de Coordenação de Estudos Clínicos no CHLO dispondo atualmente de uma Equipa de Coordenadores que acompanham cerca de 300 Estudos e mais de 2000 Participantes nos três hospitais do Centro.⁽²⁾

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.

O CHLO, criado a 29 de dezembro de 2005, é um centro hospitalar composto por três hospitais: o Hospital de Egas Moniz (HEM), o Hospital de Santa Cruz (HSC) e o Hospital de São Francisco Xavier (HSFX).⁽⁴⁾

O HEM foi, dos três hospitais, o primeiro a iniciar a sua atividade ainda no ano de 1925 tendo por vista o tratamento de doentes com patologias tropicais e infecciosas. Hoje, destaca-se pelo grande número de especialidades médicas pelas quais presta serviço a nível de consultas, internamentos e cirurgias.⁽⁴⁾

Por sua vez, o HSC iniciou a sua atividade no ano de 1980 nas instalações que outrora pertenceram a uma clínica privada. Desde sempre se destacou pelos procedimentos altamente diferenciados que dispunha nas áreas da Cardiologia (médica e cirúrgica) e da Nefrologia. Embora seja o hospital do Centro com menos serviços clínicos (Cardiologia, Cardiologia Pediátrica, Cirurgia Cardiorácica, Cirurgia Geral e Nefrologia), o HSC mantém bem elevada a sua reputação relativamente aos procedimentos que executa, como é o caso da angioplastia coronária, do transplante cardíaco e do transplante renal.⁽⁴⁾

Por último, o HSFX foi adquirido pelo Ministério da Saúde já nos anos 80 e visou dar resposta à elevada afluência aos cuidados de saúde que se faziam sentir na época, passando assim a prestar assistência médica-hospitalar à aba ocidental da cidade de Lisboa. É considerado um Hospital central e geral

sediando a Urgência Geral de grau 4, a Urgência Pediátrica e a Urgência Obstétrica.⁽⁴⁾

Embora constituído por três Hospitais distintos e separados no espaço, o CHLO, prima pela prestação de cuidados de saúde a todos os cidadãos, de forma humanizada e em tempo oportuno e destaca-se por ser considerado Centro de Referência em 9 áreas distintas de intervenção médica: a Cardiologia de Intervenção Estrutural, Cardiopatias Congénitas, Epilepsia Refratária, Implantes Cocleares, Neurovascular, Neurorradiologia de Intervenção, Oncologia de Adultos, Transplante de Coração e Transplante de Rim em Adultos.^(4,5)

Serviço de Inovação e Investigação Clínica

Para além da prestação de cuidados de saúde humanizados e do desenvolvimento/manutenção de áreas de diferenciação e referência, o CHLO tem como objetivo estratégico a promoção da investigação e da formação profissional. Para isso, desenvolve atividades complementares de ensino pré e pós-graduado, formação e investigação.⁽⁵⁾

A Investigação Clínica torna-se então crucial para tornar este objetivo mais facilmente alcançável e é por isso que o CHLO contém na sua organização o Serviço de Inovação e Investigação Clínica (SIIC), previamente denominado por Departamento de Investigação Clínica (DIC). O SIIC presta auxílio a qualquer Investigador que tenha por vontade desenvolver um Estudo de Investigação Clínica, mas também gere todos os Estudos Clínicos que têm como promotoras entidades que sejam externas ao CHLO.

Todas as fases de um Estudo Clínico podem ser acompanhadas pela Equipa do SIIC quer seja no desenho/revisão do protocolo, elaboração/recolha de documentos para o processo de submissão, gestão de documentos fonte, acompanhamento de Participantes, acompanhamento de atividades de Monitorização ou até o encerramento do Estudo.

O SIIC é constituído pelo seu Diretor - o Prof. Doutor Miguel Viana Baptista, 6 assessores (2 de cada hospital), 2 Secretárias, 2 Enfermeiros Coordenadores e ainda a Equipa de 6 Coordenadoras da NOVA CRU. Tal como mencionado anteriormente, desde 2015 que esta Equipa é o motor crucial do funcionamento

do SIIC e consequentemente dos resultados da Investigação Clínica realizada no CHLO. É liderada pela Doutora Sara Maia que, sendo elemento da NOVA CRU, permite estreitar as relações bidirecionais entre a NOVA CRU e o CHLO.

Semanalmente, é realizada uma reunião com todos os elementos da Equipa de Coordenação do Departamento para que possa ser analisado o ponto de situação de cada Estudo gerido. Isto permite avaliar a eficiência da Equipa e também identificar possíveis problemas que possam estar a prejudicar o desempenho da mesma e do acompanhamento dos Estudos. A existência de diferentes bases de dados, que são também elas atualizadas semanalmente pelas Coordenadoras, permite uma revisão mais rápida e acessível do estado dos Estudos.

3. Objetivos do Estágio

O Estágio em Coordenação de Estudos Clínicos definia como principal objetivo a formação do aluno nas diferentes atividades realizadas por um Coordenador de Estudos Clínicos, permitindo-o tornar-se autónomo no desempenho das tarefas inerentes ao cargo.

Para uma melhor organização de responsabilidades e de tempo, foi definido no início do Estágio um plano de atividades contemplando as mais importantes a desempenhar, sendo elas:

- Elaboração e submissão de documentos para a realização de novos Estudos Clínicos à Comissão de Ética para a Saúde (CES) e ao Conselho de Administração (CA) do CHLO;
- Identificação de potenciais Participantes para os Estudos Clínicos a decorrer e subsequente acompanhamento do recrutamento;
- Acompanhamento diário das Equipas de Investigação;
- Organização da logística interna relacionada com a execução dos Estudos Clínicos em curso;
- Preenchimento dos *Case Report Forms (CRFs)*;
- Gestão de amostras biológicas;
- Organização e manutenção dos *Investigator Site Files (ISFs)*;
- Articulação com o Promotor ou com entidades por ele designadas, como as *Contract Research Organizations (CROs)*;

- Acompanhamento das Visitas promovidas pelo Promotor (de exequibilidade, de início, de monitorização ou de encerramento).

Tal como era de esperar, todas as atividades descritas anteriormente assumem-se como fundamentais no dia-a-dia de um Coordenador de Estudos Clínicos e, facilmente se percebe que estes elementos podem acompanhar o Estudo desde o seu momento de submissão até à sua fase de encerramento.

Deste modo, a necessidade de detenção de capacidades como a autonomia, o espírito crítico, a versatilidade e a gestão (quer seja de tempo e/ou de recursos), mostraram-se *soft skills* indispensáveis para a Coordenação de todos os Estudos (Intervencionais ou Observacionais) pelos quais um Coordenador está responsável.

Na secção seguinte e de forma a poder ser feito o balanço sobre o cumprimento do plano de atividades supramencionado, são detalhadas as atividades desenvolvidas durante o decorrer do Estágio. Esta descrição terá em conta o tipo de Estudo acompanhado, as suas fases e as Áreas Terapêuticas dos mesmos.

O objetivo *major* do Estágio passou pelo acompanhamento dos Estudos Clínicos a decorrer no CHLO, e adicionalmente foi proposto em meados do mês de outubro, a redação de *Standard Operating Procedures (SOPs)* relativas a todo o Circuito de Estudos Clínicos. Este desafio, que será abordado no segundo Capítulo do presente Relatório, visava o preenchimento da lacuna existente na vertente da Qualidade da NOVA CRU para com os diferentes Centros de Investigação Clínica que esta gere. No **Anexo B**, encontram-se discriminadas todas as *SOPs* que foram redigidas ou adaptadas dos *drafts* já existentes, codificadas de acordo com a sua área de implementação.

As diferentes atividades desempenhadas / acompanhadas

Graças às diferentes bases de dados de que o SIIC dispõe, é possível quantificar o número global de Estudos Clínicos acompanhados durante o período de Estágio.

Foi possível determinar que desde 20 de setembro de 2021 a 31 de março de 2022, o SIIC apoiou 282 Estudos Clínicos considerando as suas diferentes fases de acompanhamento.

A **Tabela 1** espelha em números os Estudos acompanhados: quer sejam os Estudos Clínicos em exequibilidade ou em processo de submissão às diferentes entidades, ativos (em recrutamento ou seguimento) ou que encerram no período supramencionado, nas 3 unidades hospitalares do CHLO.

Tabela 1 - Fases dos Estudos Clínicos acompanhados no CHLO, entre 20/09/2021 e 31/03/2022

Fase do Estudo	HEM	HSC	HSFX	CHLO
Exequibilidade	35	12	19	66
Submissão	12	13	3	28
Recrutamento e Seguimento	75	46	35	156
Encerrados no período de Estágio	12	12	8	32
TOTAL	134	83	65	282

Legenda: Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – CHLO; Ensaio Clínico – EC; Hospital de Egas Moniz – HEM; Hospital de Santa Cruz – HSC; Hospital de São Francisco Xavier – HSFX.

O Estágio teve início no HEM e permitiu o enquadramento da aluna nos diferentes Estudos Clínicos e consequentes procedimentos executados pelas Coordenadoras. Foi ainda possível, embora por um período curto de 2 semanas que resultaram em 52 horas de contacto, acompanhar algumas das atividades inerentes a alguns dos Estudos que decorriam no mesmo Hospital.

Por se tratar de um período curto comparativamente com o restante período de Estágio que decorreu no HSC, a **Tabela 2** elenca, de forma geral, as atividades desempenhadas no HEM por Estudo Clínico, por Serviço e por Área Terapêutica durante esse período. Sempre que assim seja oportuno e com relevância a destacar, serão consideradas mais adiante no presente Relatório.

Tabela 2 - Atividades desempenhadas por Estudo Clínico no HEM

Serviço Clínico	Acrônimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Patologia	Atividades desempenhadas
Endocrinologia	ONWARDS-2	EC fase III	Diabetes Mellitus tipo 2	-Marcação de kits -Gestão de Amostras Biológicas
Gastroenterologia	Fuzion	EC fase III-b	Doença de Crohn	-Acompanhamento de Visita de Qualificação do Centro
	M14-430	EC fase III	Doença de Crohn	-Acompanhamento de Visita de Seguimento de Participantes -Gestão de Amostras Biológicas -Acompanhamento do Circuito do Medicamento Experimental
	M16-000	EC fase III	Doença de Crohn	-Acompanhamento de Visita de Seguimento de Participante - Acompanhamento do Circuito do Medicamento Experimental
Neurologia	Clad Cross	Estudo Clínico Observacional	Esclerose Múltipla	-Preenchimento de <i>CRF</i>
	Musette	EC fase III	Esclerose Múltipla	-Articulação com o Hospital de Dia -Acompanhamento de Visita de Randomização -Gestão de Amostras Biológicas -Preenchimento de <i>CRF</i>
	Pacific Stroke	EC fase II	AVC isquémico não-cardioembólico agudo	-Preenchimento de <i>CRF</i>
	Pearl	Estudo Clínico Observacional	Enxaqueca	-Elaboração de Guiões de Visita
Urologia	COURAGE	EC fase III	Síndrome da Bexiga Hiperativa	-Acompanhamento de Visita de Seguimento de Participantes -Acompanhamento de Visita de <i>Screening</i>

Legenda: Case Report Form – CRF; Ensaio Clínico – EC

A 4 de outubro de 2021, o plano de Estágio passa, na sua totalidade, a ser executado no HSC tendo sido aí que se preconizaram 635h30 horas de contacto.

Por se tratar de uma Unidade Hospitalar diferente, as Áreas Terapêuticas abrangidas pela Investigação Clínica tornaram-se também elas diferentes. A Cardiologia, a Cardiologia Pediátrica, a Cirurgia Cardiotorácica e a Nefrologia passaram a ser os Serviços Clínicos em foco a partir dessa data e a **Tabela 3** retrata os Estudos Clínicos que se encontravam a decorrer nesse momento de transição e que a Equipa de Coordenação do HSC acompanhava.

Tabela 3 – Estudos Clínicos, já em fase de execução, acompanhados no HSC a partir de 4 de outubro de 2021

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Patologia
Cardiologia	AEGIS-II	EC fase III	Síndrome Coronário Agudo
	AFRICA	Estudo Clínico Observacional	Doença Coronária com angioplastia e fibrilação auricular
	Arthemis	Estudo Clínico Observacional	Diabetes Mellitus tipo 2 e Doença Coronária
	BLITZ-AF	Estudo Clínico Observacional	Fibrilação Auricular e Cancro
	Valve Durability	Estudo Clínico Observacional	Estenose Valvular Aórtica
	iModern	Estudo Clínico com Intervenção de Procedimentos	Enfarte Agudo do Miocárdio
	KISS	Estudo Clínico Observacional	Enfarte Agudo do Miocárdio e Doença Coronária
	20130296/ Repatha	Estudo Clínico Observacional	Hiperlipidémia
	TCVV Trial	Estudo Clínico com Técnica Cirúrgica	Estenose Aórtica e Doença Coronária
	TTRACK	Estudo Clínico Observacional	Miocardiópatia Amiloide por Transtirretina
	VESALIUS	EC fase III	Doença Coronária
Cardiologia Pediátrica	Panorama-HF	EC fase III	Insuficiência Cardíaca
	Panorama-OLE	EC fase III	
	Tomorrow	EC fase III	Hipertensão Arterial Pulmonar
Cirurgia Cardiotorácica	ROMA	Estudo Clínico com Técnica Cirúrgica	Doença Arterial Coronária

Tabela 4 – Estudos Clínicos, já em fase de execução, acompanhados no HSC a partir de 4 de outubro de 2021 (continuação)

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Patologia
Nefrologia	Kyntosa	Estudo Clínico Observacional	Hipertensão Secundária
	TRCA - 303	EC fase III	Doença Renal Crónica e Acidose Metabólica
	20115/CONVERT	EC fase II	Doença Renal Terminal

Legenda: Ensaio Clínico – EC

Embora a **Tabela 3** contemple apenas os Estudos que se encontravam em fase de Recrutamento e/ou de Seguimento (*Follow-Up*), no momento de transição do plano de Estágio para o HSC, encontravam-se outros Estudos em processo de Exequibilidade e Qualificação. Esta questão revelou-se desafiante pois marcou um novo ciclo de início de novos Estudos no HSC.

A secção seguinte do presente Relatório descreverá detalhadamente todas as atividades relacionadas com a Coordenação de Estudos com as quais foi possível contactar durante o período de Estágio.

4. Coordenação de Estudos Clínicos no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Os Estudos Clínicos podem ser de cariz comercial (desenvolvidos pela Indústria Farmacêutica) ou não comercial (desenvolvidos pela Academia ou por Investigadores). A Coordenação de Estudos Clínicos no CHLO, abrange estas duas vertentes e, durante o período de Estágio a Equipa de Coordenação apoiou Estudos comerciais e Estudos não comerciais, em diferentes fases.

Para além disso, todos os Estudos Clínicos, independentemente do tipo de Promotor e do tipo de intervenção, seguem o mesmo percurso para que possam decorrer num Centro de Investigação e é o Coordenador que se assume como uma peça fundamental para que todas as fases integrantes desse percurso sejam agilizadas e dotadas do mínimo de erros possível.

Na **Figura 1** elencam-se as fases integrantes desse percurso e que serão abordadas individualmente no presente Relatório.

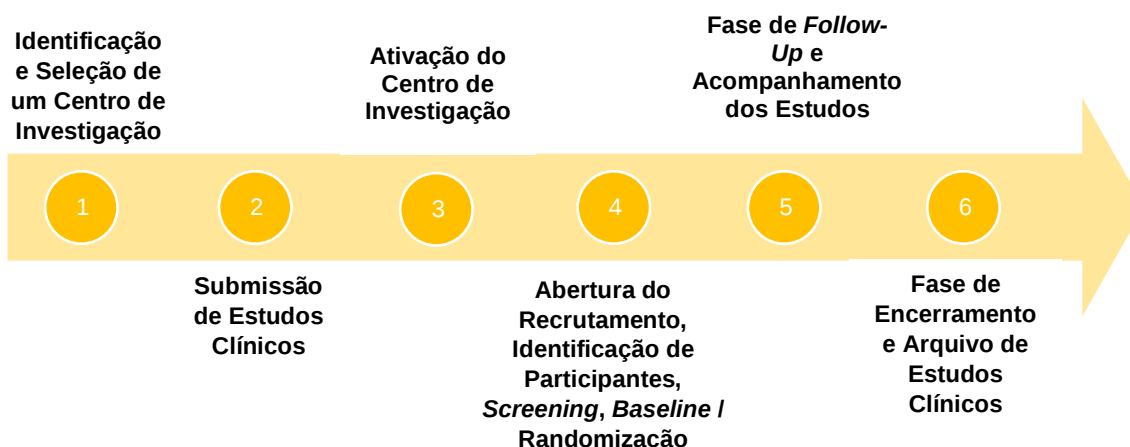


Figura 1 – Fases Integrantes do processo de Condução de um Estudo Clínico

4.1. Identificação e Seleção de um Centro de Investigação

Para que um Estudo Clínico possa decorrer num Centro de Investigação, o seu Promotor terá em primeiro lugar de identificar os diferentes Centros onde querará fazer decorrer o seu Estudo. Normalmente, tem em conta diferentes métricas de desempenho dos diferentes Centros e avalia, entre outros pontos:

- A experiência prévia e *know-how* em Investigação Clínica, quer do Centro quer das diferentes Equipas que o compõem;
- O cumprimento dos requisitos legais no decorrer dos Estudos Clínicos;
- A existência de infraestruturas e recursos humanos e materiais adequados.

Após esta avaliação, o Promotor ou os Monitores (em sua representação), contactam o Centro através do Médico que se espera vir a ser Investigador Principal (IP) do Estudo e/ou através dos próprios Coordenadores, informando-os essencialmente sobre a patologia a que se destina e que tipo de Estudo é, ainda que de forma pouco detalhada.

Neste contacto, o Centro e o IP definem o seu interesse na implementação e consequente condução do Estudo Clínico que lhes foi proposto. Caso o interesse se revele positivo, o processo de Seleção encontra-se nas condições ideais de avaliar se a implementação e condução do Estudo é viável no Centro, isto é, se é exequível. Por isto, esta fase do processo de Seleção é denominada de **fase de Exequibilidade** e para que possa avançar, é enviado pelo Promotor do Estudo para o Centro um Acordo de Confidencialidade, mais conhecido por **Confidential Disclosure Agreement (CDA)** ou **Non-Disclosure Agreement (NDA)**.

O CDA é um documento com valor legal entre duas partes, que concordam em não divulgar material confidencial, conhecimento ou informação a terceiros após a celebração do Contrato.⁽⁶⁾ É normalmente destinado ao Médico que se espera vir a ser IP do Estudo ou, caso seja um Acordo de Confidencialidade Institucional, destina-se aos responsáveis do Centro (no caso do CHLO, pode ser um elemento do CA, o próprio Diretor do SIIC ou ambos).

O Coordenador de Estudos que acompanha o processo, revela-se crucial no contacto entre o Promotor e o IP, ficando responsável pela agilização atempada de todos os pendentes, pela recolha da assinatura do CDA e ainda o seu envio de volta ao Promotor.

Tal como mencionado anteriormente, o CDA abrange conteúdo confidencial e por isso, só depois do Promotor ter rececionado o contrato assinado é que procederá ao envio da documentação relativa ao Estudo.

Nesta documentação, consta o Protocolo ou a Sinopse (para o caso de não existir uma versão final do primeiro documento) que permitirá ao IP analisar ao detalhe o âmbito do Estudo: desenho e procedimentos, Critérios de Inclusão e de Exclusão, o Medicamento Experimental (ME) ou a Intervenção em causa.

É nesta altura que o Centro recebe, em formato papel ou eletrónico, o **Questionário de Exequibilidade** ou **Questionário de Feasibility**. Este Questionário visa reunir respostas às mais diversas questões que o Promotor coloque para perceber a viabilidade do Estudo no Centro, como por exemplo:

- O interesse dos Investigadores, do(s) Serviço(s) e do Centro em conduzir o Estudo;
- Anos de experiência em Investigação Clínica da Equipa de Investigação;
- Existência de infraestruturas e de Recursos Humanos suficientes e qualificados;
- Número de indivíduos potencialmente elegíveis para participarem no Estudo;
- A existência de Estudos semelhantes a decorrer no Centro (os chamados Estudos Competitivos);
- Quaisquer outras limitações passíveis de serem identificadas pela Equipa de Investigação (como por exemplo, os Critérios de Inclusão e

de Exclusão, os procedimentos a serem realizados, existência de determinados equipamentos, etc);

- Tempos de submissão/ aprovação dos Estudos pelas Autoridades Competentes.

As respostas ao Questionário de Exequibilidade podem e devem envolver as considerações dos diferentes Serviços que contribuirão para a condução do Estudo no Centro. Por serem cruciais na tomada de decisão por parte do Promotor, devem ser céleres e baseadas no rigor e na verdade dos factos.

O preenchimento do Questionário é feito pelo IP e caso este necessite, pode requerer o auxílio do Coordenador que também ficará responsável pelo envio do mesmo ao Promotor. Após o envio, o Promotor analisará as respostas do Questionário tomando a decisão sobre o avanço ou paragem no processo de Seleção do Centro.

Esta fase de Seleção é frequentemente executada nos Estudos com Intervenção, em especial nos Ensaios Clínicos, pela complexidade e recursos que exigem. Os Critérios de Elegibilidade mais apertados, os procedimentos mais complexos que se possam distanciar da Prática Clínica e alguns equipamentos específicos que possam vir a ser necessários, levam os Promotores a certificar-se previamente e em detalhe do que o Centro possui/ é capaz de implementar o estudo.

Tudo isto pode ser confirmado com o que se apresenta na **Tabela 4** uma vez que, durante o Estágio, foi possível acompanhar atividades relacionadas com os procedimentos de *Feasibility* de 6 Ensaios Clínicos.

Tabela 4 – Atividades desempenhadas no decorrer do Estágio relativas aos procedimentos de *Feasibility*

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Patologia	Atividades Desempenhadas
Cardiologia	OCEANIC-AMI	EC fase III	Enfarte Agudo do Miocárdio	-Recolha de assinatura de CDA; -Preenchimento do Questionário de <i>Feasibility</i> com o IP; -Envio do Questionário de <i>Feasibility</i> para o Promotor ou Monitor do Estudo.

Tabela 4 – Atividades desempenhadas no decorrer do Estágio relativas aos procedimentos de Feasibility (continuação)

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Patologia	Atividades Desempenhadas
Nefrologia	The ALIGN Study	EC fase III	Nefropatia IgA com risco de perda de função renal	-Recolha de assinatura de CDA; -Preenchimento do Questionário de Feasibility com o IP; -Envio do Questionário de Feasibility para o Promotor ou Monitor do Estudo.
	ORIGIN	EC fase IIb	Nefropatia IgA	
	ADPKD Clinical Trial	EC fase III	Doença Poliquística Renal	
	Acrónimo não divulgado	EC fase II/III	Doença Renal Crónica	
	ACT164248	EC fase II	Síndrome de Alport	

Legenda: Confidential Disclosure Agreement – CDA; Ensaio Clínico – EC; Investigador Principal – IP

Dos 6 Ensaios Clínicos mencionados anteriormente, apenas 2 – o *ORIGIN* e o ACT164248 - não avançaram da fase de Exequibilidade não tendo por isso, avançado para a fase de Submissão às Autoridades. Nestes dois casos, a paragem no processo de Seleção do Centro aconteceu porque não foi reunido o número de Centros suficiente a nível nacional para poder fazer compensar o avanço da condução do Ensaio em Portugal.

Após o Promotor avaliar as respostas que resultaram do Questionário de Exequibilidade e caso considere o Centro apto para a receção do Estudo, pode suceder-se uma **Visita de Qualificação** ou **Site Qualification Visit (SQV)** do Centro de Investigação.

Nesta Visita, normalmente conduzida de forma presencial por um Monitor em representação do Promotor, é avaliado *in loco* as condições que o Centro assegurou ter no Questionário de Exequibilidade: infraestruturas, equipamentos, materiais e Recursos Humanos adequados e de qualidade.

A Reunião descreve de forma sumária o desenho e os procedimentos essenciais do Estudo, por isso, é feita na presença do IP e do Coordenador e, em condições ideais, com os restantes elementos da futura Equipa do Estudo (Equipa de Enfermagem, Serviços Farmacêuticos, Serviço de Patologia Clínica, etc). Normalmente, durante a SQV o Monitor desloca-se também às instalações dos Serviços Farmacêuticos e do Laboratório Local para avaliar as condições dos mesmos para a realização do Estudo.

À semelhança do que acontece na resposta ao Questionário de Exequibilidade, a figura do Coordenador de Estudos mostra-se uma vez mais

essencial, pois é ele que agiliza o agendamento da Visita em concordância com as disponibilidades do resto da Equipa. Para além disso, é o Coordenador que apresenta o Centro ao Monitor, guiando-o pelos diversos Serviços e circuitos que estão definidos previamente e que poderão vir a estar envolvidos na condução do Estudo.

Na **Tabela 5** estão descritas as Visitas de Qualificação acompanhadas, bem como as tarefas desempenhadas no mesmo âmbito. Pode ainda observar-se a presença de uma SQV de um Ensaio Clínico destinado à Gastroenterologia que foi possível acompanhar ainda no período de Estágio que decorreu no HEM.

Tabela 5 - Atividades desempenhadas no decorrer do Estágio relativas a Visitas de Qualificação

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Patologia	Atividades Desempenhadas	Resultado
Gastroenterologia	Fuzion	EC fase IIIb	Doença de Crohn	-Acompanhamento da Visita de Qualificação que contou com a presença da IP, dos Serviços Farmacêuticos e SPC; -Apresentação do Centro e dos circuitos predefinidos à Monitora.	Centro de Investigação selecionado
	Otsuka	EC fase III	Nefropatia IgA primária	-Acompanhamento da Visita de Qualificação que contou com a presença da IP; -Apresentação dos circuitos predefinidos à Monitora.	A aguardar decisão do Promotor
Nefrologia	1450-0003	EC fase I	Doença Renal Crónica para doentes diabéticos e não diabéticos	-Acompanhamento da Visita de Qualificação que contou com a presença da IP; -Apresentação dos circuitos predefinidos ao Monitor; -Identificação de possíveis dificuldades/desafios no decorrer no Ensaio devido ao desenho do mesmo.	Centro de Investigação selecionado

Legenda: Ensaio Clínico – EC; Investigador Principal – IP; Serviço de Patologia Clínica – SPC

Com as fases de Exequibilidade e de Qualificação efetuadas, cabe ao Promotor decidir se o Centro é ou não selecionado. Independentemente desta decisão, o Promotor tem sempre de notificar o Centro sobre a conclusão da sua avaliação. Caso a decisão seja desfavorável, o processo de Seleção culmina sem mais nenhuma exigência ao Centro. No entanto, se a decisão for favorável, o Centro diz-se **selecionado** e é ativado o processo de Submissão do Estudo às Entidades Competentes que será abordado no tópico seguinte.

4.2. Submissão de Estudos Clínicos

Uma vez o Centro selecionado, é iniciado o processo de Submissão do Estudo às Autoridades Competentes (AC).

Este processo é, independentemente do tipo de Estudo em questão, o processo mais complexo no que diz respeito à implementação de um Estudo num Centro devido às múltiplas avaliações a que será sujeito.

Para que um Estudo possa avançar, necessita de obter um parecer favorável de uma Comissão de Ética Competente (CEC), a autorização da Autoridade Regulamentar (se aplicável) e ainda a autorização do CA do Centro onde decorrerá.

Em Portugal, de acordo com a Legislação aplicável e em vigor, as AC responsáveis pela Submissão de um Estudo Clínico, variam tendo em conta o tipo de Estudo em causa, tal como pode ser confirmado na **Tabela 6**, abaixo apresentada.⁽⁷⁾

Tabela 6 - Regras de Submissão dos diferentes tipos de Estudos Clínicos às Autoridades Competentes

Intervenção	Tipo de Estudo	Parecer Favorável da CEIC	Parecer Favorável da CES	Autorização do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	Autorização do CA do Centro de Investigação
Com Intervenção	Ensaio Clínico	X		X	X

Tabela 6 - Regras de Submissão dos diferentes tipos de Estudos Clínicos às Autoridades Competentes (continuação)

Intervenção	Tipo de Estudo	Parecer Favorável da CEIC	Parecer Favorável da CES	Autorização do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	Autorização do CA do Centro de Investigação
Com Intervenção	Estudos Clínicos com Intervenção de Dispositivos Médicos	X		X	X
	Estudos Clínicos de Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal	X		X	X
	Estudos Clínicos com Técnica Cirúrgica		X		X
	Estudos Clínicos com Intervenção de Procedimentos		X		X
	Estudos Clínicos de Nutrição		X		X
Sem Intervenção	Estudos Observacionais		X		X
	Estudos de Eficácia Pós-Autorização	X		X	X
	Estudo de Segurança Pós-Autorização	X		X	X

Legenda: Conselho de Administração – CA; Comissão de Ética para a Investigação Clínica – CEIC; Comissão de Ética para a Saúde – CES

A fase de Submissão é normalmente iniciada após a informação de que o Centro foi selecionado. A menos que o Estudo seja da iniciativa do CHLO – onde o Coordenador de Estudos pode ser responsabilizado pela redação e reunião de todos os documentos necessários e pela montagem do próprio dossiê - o Promotor é o *stakeholder* responsável por submeter o Estudo e a respetiva informação necessária às Autoridades. Pode, no entanto, solicitar à Equipa de Coordenação apenas a recolha de alguns documentos/ assinaturas cruciais ao processo.

Mal o Estudo receba, caso necessite, a autorização por parte da Autoridade Reguladora e ainda o Parecer Favorável da Comissão de Ética, pode iniciar-se o processo da sua Submissão ao CA do Hospital.

A lista da documentação necessária encontra-se listada de seguida e é igual tanto para o processo de Submissão à CES do CHLO como ao CA (embora no dossiê de Submissão ao CA, acresça o Parecer Favorável da CEC à realização do Estudo):

- **Carta de Apresentação do Estudo** – dirigida ao/à Sr./Sra. Presidente da CES e/ou ao/à Sr./Sra. Presidente do CA. Apresenta, de forma sumária, o tipo de Estudo, a sua fundamentação científica para a sua realização, o seu objetivo e ainda o pedido de autorização/Parecer do IP.
- **Termo de Responsabilidade do IP** – documento em que o IP declara fazer conduzir o Estudo de acordo com as Boas Práticas Clínicas (ou *Good Clinical Practices – GCP*).
- **Declaração das Condições do Centro** – uma por cada Serviço Clínico interveniente, sendo assinada pelo seu Diretor de Serviço. Nesta Declaração é dada:
 - Autorização pelo Diretor para que o Estudo possa realizar-se no Serviço Clínico em causa;
 - Informação de que o Serviço dispõe das condições necessárias para receber o Estudo (infraestruturas, equipamentos e Recursos Humanos);
 - Informação sobre a existência/ausência de custos associados ao estudo;
 - A listagem de toda a Equipa que participará no Estudo;
 - Informação de que, aquando da conclusão do Estudo, dispõe de condições para o arquivar.
- **Declaração dos Serviços Farmacêuticos** – documento que atesta a capacidade dos Serviços Farmacêuticos em receber o Ensaio.
- **Circuito do Medicamento Experimental** – assinado pelo Diretor dos Serviços Farmacêuticos que visa definir o trajeto que a Medicação Experimental faz no Centro: desde a sua receção, armazenamento, preparação, dispensa até à sua destruição ou devolução.
- **Sinopse do Estudo** – redigida em português.
- **Protocolo do Estudo.**

- **Formulário de Consentimento Esclarecido** (ou Formulário de Assentimento Esclarecido ou pedido de autorização de Escusa de obtenção de Consentimento Esclarecido).
- **CRF** em papel.
- **CVs** de toda a Equipa de Investigação – assinados e datados pelos próprios, com menos de 1 ano de existência.
- **Certificados de Boas Práticas Clínicas** de toda a Equipa de Investigação - com menos de 2 anos de existência.
- **Certificado de Seguro de participação em Estudos Clínicos** (se aplicável).
- **Contrato Financeiro** (se aplicável) – celebrado entre o Promotor (ou CRO em sua representação), o Centro onde decorrerá o Estudo e ainda o IP. A sua análise/revisão/ negociação inicia-se imediatamente após a indicação da Seleção do Centro e é feita, no caso do CHLO, pela Secretária do SIIC. Os Coordenadores são também responsáveis por verificar, no caso dos Estudos da Iniciativa do Investigador do CHLO, a viabilidade financeira do Estudo. Por se quererem ver enaltecidos os valores/interesses de todas as partes envolvidas, o Contrato Financeiro poderá sofrer alterações. Tem de ser assinado em triplicado e deve ser guardado um exemplar por cada uma das partes intervenientes.

O Contrato é um documento legal, escrito e que define:⁽⁸⁾

- Custos Diretos – distribuição de verbas pela Equipa de Investigação;
- Custos Indiretos – utilização de meios complementares de diagnóstico, internamento não previsto do Participante do Estudo, reembolso de despesas;
- Informação sobre as despesas dos Participantes elegíveis;
- Indicação do montante máximo de reembolso;
- *Deadlines* para pagamentos.

O processo de Submissão de Estudos é já um procedimento muito bem implementado no CHLO: o SIIC dispõe de modelos para todos os documentos enumerados anteriormente que podem ser adaptados de acordo com as

especificidades de cada Estudo, tornando todo o processo mais célere, simplificado e com menor probabilidade de erros.

No decorrer do Estágio foi possível acompanhar 17 de 19 Estudos em processo de Submissão no HSC, sendo que 4 deles (2 Ensaio Clínicos e 2 Estudos com Intervenção de Dispositivos Médicos) avançaram à fase de recrutamento. No **Gráfico 1**, é possível quantificar os Estudos em fase Submissão acompanhados de acordo com o seu tipo e Serviço a que pertenciam.

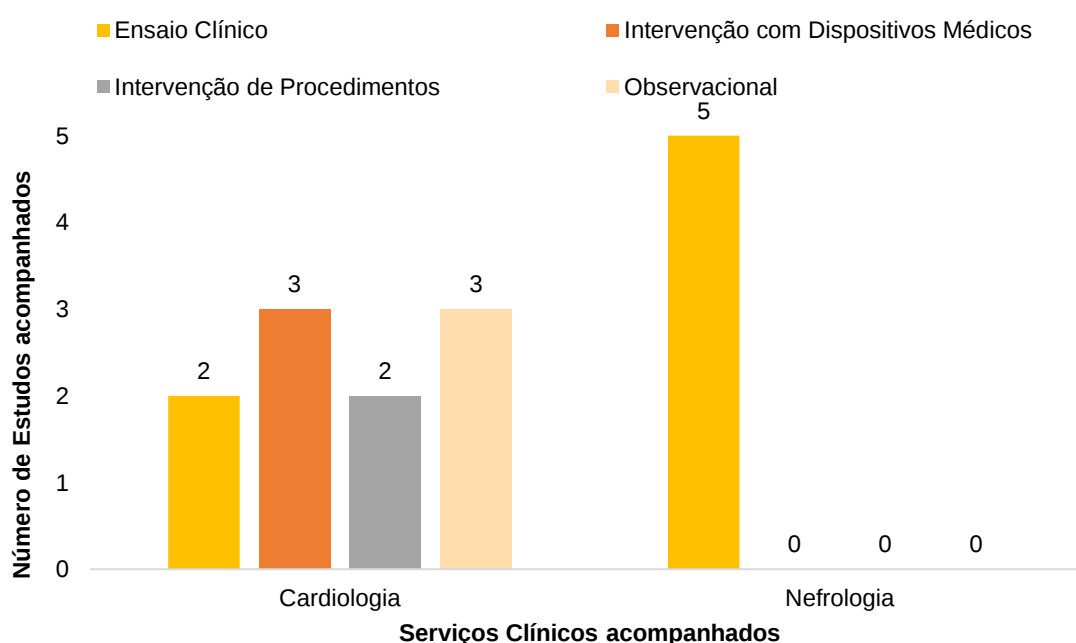


Gráfico 1 - Estudos em fase de Submissão acompanhados durante o período de Estágio, categorizados por tipo de Estudo e Serviço Clínico envolvido

Devido ao elevado número de Estudos que se encontravam em processo de Submissão durante o período de Estágio, torna-se difícil quantificar detalhadamente todas as tarefas preconizadas inerentes ao processo de Submissão específico para cada Estudo. Por isso e de forma mais abrangente, as principais atividades realizadas foram:

- Consulta do IP para a definição da Equipa de Investigação, em especial os Sub-Investigadores (Sub-I);
- Recolha de CVs e Certificados de GCPs da Equipa de Investigação;
- Recolha de Certificados de Calibração de Equipamentos;

- Recolha de assinaturas de diversa documentação (inclusivamente de dois Contratos Financeiros referentes ao facto do IP ser Coordenador Nacional do Estudo);
- Envio ao Promotor (ou seu representante) da documentação solicitada;
- Preparação e/ou revisão de documentação para inclusão nos dossiês de Submissão à CES e ao CA;
- Montagem dos dossiês de Estudos da iniciativa do CHLO;
- Envio ao Secretariado da CES e do SIIC os dossiês de Estudos da iniciativa do CHLO.

4.3. Ativação do Centro de Investigação

A ativação do Centro de Investigação é a fase que sucede o processo de Submissão às Autoridades Competentes e respetiva obtenção de pareceres e autorizações para a sua realização.

Para que um Centro seja considerado ativo, existem requisitos que são necessários cumprir. Cada Promotor tem as suas especificidades que articuladas simultaneamente funcionam como uma só engrenagem para o avanço no processo de ativação (**Figura 2**).



Figura 2 - Requisitos para a ativação do Centro de Investigação

A Visita de Início, ou **Site Initiation Visit (SIV)**, é um dos pontos mais importantes para esta fase uma vez que formaliza a ativação do Centro.

À semelhança do que acontece nas SQV, as SIV são conduzidas pelos Monitores ou *Project Managers* do Estudo e contam com a presença de toda a Equipa de Investigação responsável. A participação da Equipa nesta reunião é crucial e por isso o Coordenador de Estudos é uma vez mais a peça chave no agendamento da Visita tendo em conta a disponibilidade de todos os elementos. Quando, por incompatibilidade de horários, existam elementos que não possam comparecer à Visita, é necessário que sejam treinados à *posteriori* para que possam desempenhar tarefas e procedimentos do Estudo.

Tal como o seu nome indica, a SIV visa preparar o Centro e a sua Equipa para o começo do Estudo e por isso é feita uma apresentação que dá uma *overview* geral do mesmo.

Aspetos como o *background* científico, desenho do Estudo, os procedimentos de seleção de doentes, a obtenção e registo do Consentimento Esclarecido do Participante, os procedimentos de acompanhamento dos Participantes, plano de Monitorização, a introdução de dados em *CRF*, os diferentes *vendors* associados ao Estudo e a plataforma de aleatorização dos Participantes (**Interactive Voice/Web Response System –IVRS** ou **IWRS**) são alguns dos temas abordados. A questão da Farmacovigilância é também discutida e os Monitores ressaltam a importância do correto reporte de Eventos Adversos (ou **Adverse Events - AE**) e de Eventos Adversos Graves (ou **Serious Adverse Events – SAE**) em tempo adequado.

Pode acontecer também que, no mesmo dia da SIV, mas em horário distinto, seja feita uma apresentação direcionada aos Serviços Farmacêuticos (se aplicável) e uma outra para o Serviço de Patologia Clínica (SPC). No primeiro caso, os temas discutidos prendem-se sobre o Medicamento Experimental (receção, armazenamento, preparação e dispensa, contabilização). Já na apresentação dirigida ao SPC é dado treino relativo à recolha, manuseamento, processamento e envio das amostras biológicas dos Participantes.

No fim da Visita e após todas as dúvidas esclarecidas, os elementos presentes assinam alguns documentos, nomeadamente:

- **Training Log** – documento que regista quais os elementos da Equipa que receberam treino e que tipo de treino foi dado.
- **Delegation Log** – documento que reúne todos os elementos da Equipa de Investigação, definindo as suas responsabilidades. Através da assinatura do IP, o elemento que assina o documento considera-se autorizado a efetuar os procedimentos para os quais está delegado.
- **Initiation Site Visit Log** – documento que regista todos os elementos que assistiram à SIV.
- **Financial Disclosure Form (FDF)** – documento dirigido ao IP e aos Sub-I onde declaram se possuem ou não interesses financeiros com a instituição Promotora do Estudo e com o próprio produto em investigação.
- **Formulário dos Dados Pessoais** – dirigido a todos os Elementos da Equipa de Investigação. Este formulário após assinado permite que os dados pessoais (como *email*, número de telefone, etc) possam ser utilizados no âmbito e decorrer do Estudo.

Todos os documentos mencionados anteriormente são arquivados no *ISF* que deve ser mantido organizado e atualizado pelo Coordenador de Estudos uma vez que serão alvo de consulta pelo Monitor a cada Visita de Monitorização.

Durante o período de Estágio foi possível acompanhar cinco Visitas de Início, tal como descrito na **Tabela 7**, abaixo representada.

Tabela 7 - Atividades desempenhadas no decorrer do Estágio relativas aos procedimentos de Visitas de Início

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Patologia	Atividades Desempenhadas
Cardiologia	<i>Landmark</i>	Estudo com Intervenção de Dispositivos Médicos	Estenose Valvular Aórtica	-Acompanhamento da Visita
	<i>VICTORION-2-PREVENT</i>	EC fase III	Doença Cardiovascular	-Acompanhamento da Visita -Auxílio aos Monitores na recolha de assinaturas e de documentação necessária -Assinatura de <i>Training Log</i> e <i>Delegation Log</i>

Tabela 7 - Atividades desempenhadas no decorrer do Estágio relativas aos procedimentos de Visitas de Início (continuação)

Serviço Clínico	Acrônimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Patologia	Atividades Desempenhadas
Cardiologia	<i>Opti-Xience</i>	Estudo com Intervenção de Procedimentos	Enfarte Agudo do Miocárdio	-Acompanhamento da Visita
Nefrologia	1366-0022	EC fase II	Doença Renal Crônica	-Acompanhamento da Visita -Auxílio aos Monitores na recolha de assinaturas e de documentação necessária -Assinatura de <i>Training Log</i> e <i>Delegation Log</i>
	ZEUS	EC fase III	Doença Renal Crônica e Doença Aterosclerótica	-Acompanhamento da Visita -Assinatura de <i>Training Log</i> e <i>Delegation Log</i>

Legenda: Ensaio Clínico – EC

Desta forma, a primeira fase de ativação do Centro fica concluída. No entanto, consoante o âmbito do Estudo, existem ainda mais dois fatores já anteriormente mencionados (**Figura 2**) que se revelam imprescindíveis para que o Estudo se inicie no Centro.

Um dos fatores diz respeito à existência de documentação exigida pelo Promotor. Existe alguma que é habitualmente requerida, tal como:

- **CV e Certificados de Boas Práticas Clínicas** de toda a Equipa de Investigação.
- **Device Instructions for Use (IFUs) Forms** – documentos usados como manuais de instruções para a administração ou implantação de algum medicamento ou Dispositivo Médico respetivamente. Durante o Estágio foi possível acompanhar a assinatura por parte de toda a Equipa de Investigadores responsáveis pela implantação de um Dispositivo Médico de um Estudo com Intervenção de Dispositivos Médicos.

- **Certificados de Calibração e de Manutenção de equipamentos** que serão necessários utilizar nos procedimentos do Estudo. No caso específico do CHLO, estes Certificados são solicitados aos Serviços de Equipamentos e Instalações, usando o número de série do equipamento.
- **Valores de referência do Laboratório Local e o Certificado de Qualidade do SPC** para quando as amostras são analisadas no próprio Laboratório do Hospital. Estes valores são requeridos ao Diretor do SPC através do envio de um *email* com o Protocolo do Estudo e ainda os valores necessários em específico.

O outro fator está relacionado com a disponibilidade dos equipamentos e recursos imprescindíveis ao decorrer do Estudo. Por exemplo, a Medicação Experimental, os *kits* para recolha das amostras biológicas e até equipamentos que o Centro não disponha (mas que o Promotor possa fornecer) são alguns dos recursos necessários que se encontrem já no Hospital para que o processo de ativação culmine.

Desta forma e com estes três pontos executados/cumpridos, o Centro poderá ser ativado e o recrutamento abrir.

O período que medeia a ativação do Centro e o início da fase de recrutamento é normalmente aproveitado para a redação e preparação de guiões, folhas de Critérios de Inclusão e Exclusão, Folhas de procedimentos e *worksheets* de Enfermagem, bem como para a realização do mapa financeiro dos futuros valores a faturar ao Promotor.

A redação destes documentos é realizada pela Equipa de Coordenação do CHLO e requer ao Coordenador responsável pelo Estudo uma análise cuidada do Protocolo do Estudo. Embora seja uma atividade demorada, permite-lhe ficar a conhecer de forma pormenorizada os procedimentos a realizar em cada Visita e, conseqüentemente, a agilizar todas as atividades da maneira mais eficiente no dia da Visita do Participante (tendo sempre em conta a ordem definida em Protocolo). Estes documentos são posteriormente revistos por outro elemento da Equipa de Coordenação e pelos Investigadores e Enfermeiros do Estudo, se aplicável.

Deste modo, estes documentos visam recolher todos os dados da forma mais completa possível prevenindo assim a abertura de possíveis *queries* no *CRF* do Estudo e/ou desvios ao Protocolo.

No período de Estágio, e devido à elevada taxa de Estudos em processo de arranque, foi possível preparar na íntegra e de forma independente, guiões, folhas de Critérios de Inclusão e de Exclusão, Folhas de procedimentos e *worksheets* de Enfermagem de cinco Estudos Clínicos (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Identificação dos Estudos Clínicos em que foram preparados de forma integral guiões, folhas de Critérios e *worksheets* de Enfermagem

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico
Cardiologia	Landmark	Estudo com Intervenção de Dispositivos Médicos
	SMART	Estudo com Intervenção de Dispositivos Médicos
	VICTORION-2-PREVENT	EC fase III
Nefrologia	BI 1366-0022	EC fase II
	ZEUS	EC fase III

Legenda: Ensaio Clínico – EC

Para além da documentação de apoio para estes Estudos, foram também atualizados alguns guiões previamente redigidos para Estudos já em recrutamento, mas que por motivos de facilitação da recolha de dados, surgiu a necessidade de alteração (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Identificação dos Estudos Clínicos em que foram atualizados guiões, folhas de Critérios, procedimentos e *worksheets* de Enfermagem

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico
Cardiologia	iModern	Estudo Clínico com Intervenção de Procedimentos
	TCVV Trial	Estudo Clínico com Técnica Cirúrgica
Cirurgia Cardiotorácica	ROMA	Estudo Clínico com Técnica Cirúrgica

4.4. Abertura do recrutamento, identificação de Participantes, Screening, Baseline/Randomização

Com o recrutamento aberto, acresce a importância da procura ativa de possíveis Participantes e por isso é comum que os Investigadores elaborem listas de indivíduos passíveis de serem elegíveis.

Esta fase é bastante crucial, pois dispõe de tempos limitados (normalmente relembrados na SIV) quer seja para incluir o primeiro Participante no Estudo quer seja para atingir o número de Participantes a que o Centro se propôs ainda na fase de Qualificação.

Claro está que, caso seja possível, a inclusão de mais Participantes do que o contratado, incrementa no Centro melhores taxas de recrutamento e consequentemente, o seu prestígio enquanto Centro recrutador, podendo inclusivamente tornar-se *Top Recruiter*.

Durante o período de Estágio, encontravam-se em fase de recrutamento 17 Estudos Clínicos no HSC tendo sido acompanhados 14, onde se destacam as seguintes atividades relativas a 3 deles:

- Num dos Estudos estava previsto o encerramento do recrutamento quando o 1000º Participante a nível global fosse incluído, o que aconteceu durante o Estágio;
- Foi possível acompanhar a abertura do período de recrutamento desde o início do processo de 2 Estudos, sendo eles Ensaios Clínicos.

O **Gráfico 2** quantifica os Estudos em fase de recrutamento acompanhados durante o Estágio de acordo com o seu tipo e Serviço Clínico a que pertenciam.

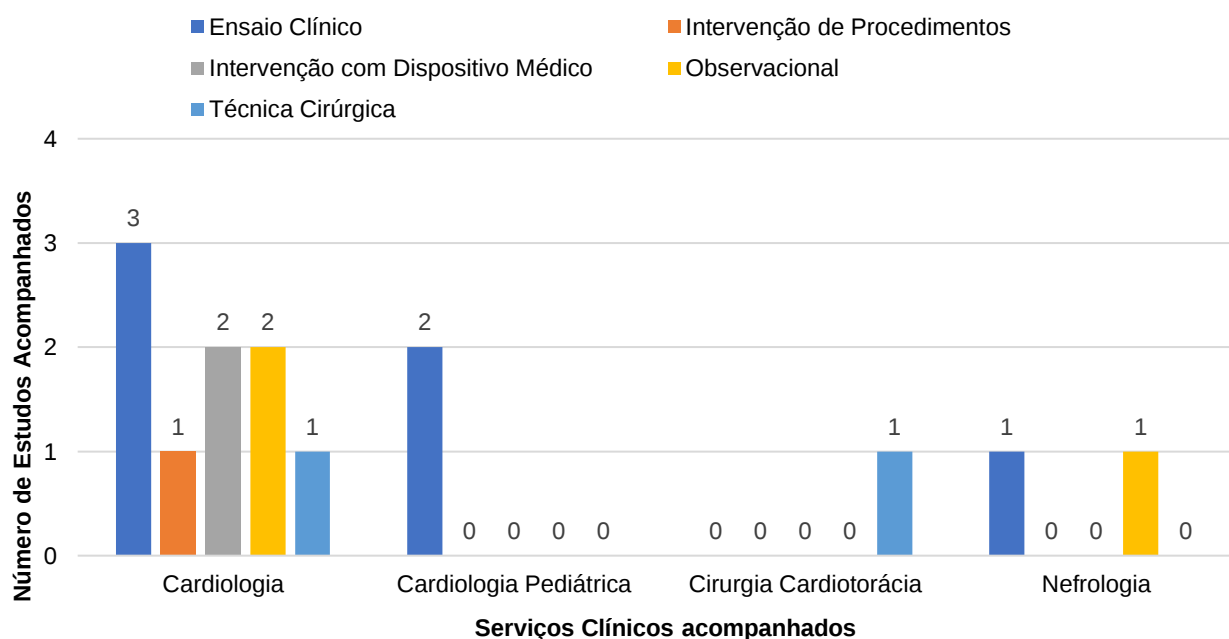


Gráfico 2 - Estudos em fase de recrutamento acompanhados durante o período de Estágio, categorizados por tipo de Estudo e Serviço Clínico envolvido

No HSC e em particular no Serviço de Cardiologia, alguns dos Estudos Observacionais não possibilitaram a ocorrência de uma fase de pré-identificação de potenciais Participantes uma vez que estes Estudos eram dirigidos a Participantes em contexto de urgência.

No entanto, para os restantes Estudos foi possível a procura ativa de potenciais Participantes, sendo as estratégias utilizadas diversificadas.

A mais comum prendeu-se pela análise dos processos clínicos dos doentes do Hospital com o cruzamento de dados disponíveis nos Meios Complementares de Diagnóstico (MCDTs) tais como: análises laboratoriais, ecocardiogramas e eletrocardiogramas, radiografias, entre outros.

As outras estratégias passavam pela:

- Identificação dos Participantes nas próprias consultas de rotina da especialidade em causa;
- Referenciação por parte de outros Médicos da mesma especialidade;
- Referenciação por parte do Investigador para o Centro uma vez que este acompanha o Participante noutro local e, conhecendo o seu historial Médico, pretender incluí-lo no Estudo.

Nesta fase, apesar do papel dos Investigadores ser crucial e de maior relevância (pois conhecem os Critérios e a Patologia do ponto de vista Médico), os Coordenadores podem ser também chamados a intervir nesta procura ativa.

Por exemplo, nos Estudos cujos Critérios de Elegibilidade incluam valores laboratoriais específicos e dentro de determinados intervalos, é comum que nesta fase e até ainda na fase de ativação do Centro, seja pedido ao Diretor do SPC, via *email*, listagens de indivíduos que obedeçam a esses mesmos valores. Neste caso, o Coordenador poderá ficar responsável pela primeira filtragem de dados e enviar ao Investigador uma lista de doentes cujos valores laboratoriais se insiram no intervalo definido em Protocolo.

Esta questão pode, no entanto, ir um pouco mais longe, pois o Coordenador poderá, em conjunto com o Investigador, analisar o próprio do processo clínico do doente verificando ao detalhe todas as informações a serem consideradas para Inclusão no Estudo, cruzando todos os dados existentes e diminuindo assim a taxa de potenciais *Screen Failures (SF)*. Poderá também, ele próprio e de acordo com as indicações da Equipa Médica, fazer um primeiro contacto ao

doente, explicando-lhe o Estudo e avaliar o seu interesse na participação no mesmo.

Durante o Estágio, foram vários os momentos em que a procura ativa de Participantes foi efetuada, quer seja em conjunto com o Investigador ou apenas com o cruzamento de dados provenientes de várias fontes (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Atividades desempenhadas na procura ativa de Participantes e seu recrutamento

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Atividades Desempenhadas
Cardiologia	VESALIUS	EC fase III	-Pedido de listagens de indivíduos dentro dos parâmetros laboratoriais requeridos como Critério de Inclusão; -Análise do processo clínico do doente com o Investigador com o cruzamento da informação proveniente das listagens anteriores.
Nefrologia	BI 1366-0022	EC fase II	-Pedido de listagens de indivíduos dentro dos parâmetros laboratoriais requeridos; -Entrega das listagens à IP para a sua análise.
	Kyntosa	Estudo Observacional Transversal	-Pedido de listagens de indivíduos dentro dos parâmetros laboratoriais requeridos; -Análise do processo clínico do doente com o Investigador com o cruzamento da informação proveniente das listagens anteriormente mencionadas; -Contacto dos doentes resultantes destas filtragens: explicação do estudo, convite para a participação, agendamento da consulta.

Legenda: Ensaio Clínico – EC; Investigador Principal – IP

Caso a procura e a identificação de possíveis Participantes se demonstrem proveitosas, o percurso de um indivíduo num Estudo Clínico pode iniciar-se.

Este percurso começa após explicação detalhada do Estudo Clínico e do esclarecimento de todas as dúvidas que possam ter surgido ao doente, sendo-lhe entregue um **Formulário de Consentimento Livre e Esclarecido**.

É este Formulário que atesta a vontade livre e voluntária do indivíduo em participar no Estudo, que explica todos os procedimentos que serão necessários efetuar e ainda que define todos os direitos da pessoa enquanto Participante de um Estudo Clínico. Nenhum procedimento do Estudo poderá ser efetuado sem antes o doente e o Investigador Responsável assinarem corretamente o

Formulário e por isso, destaca-se por ser uma das etapas mais importantes e sensíveis.

Desta forma, caso o indivíduo deseje efetivamente entrar no Estudo, assina e data em conjunto com o Médico o Formulário, sendo que um deles ficará arquivado no Centro, no seu dossiê de Participante (*Patient Binder*) e o outro ser-lhe-á entregue para que o possa consultar sempre que necessitar (poderá ser entregue um dos originais quando assinados em duplicado ou uma cópia da assinada).

Concluído o processo de obtenção do Consentimento Esclarecido e respetivo registo no processo clínico do Participante, segue-se o início da fase de **Screening**, típica nos Estudos Clínicos com Intervenção, onde é confirmada a elegibilidade do Participante, isto é, se ele cumpre todos os Critérios de Inclusão e nenhum de Exclusão.

Esta confirmação de elegibilidade é algo que pode implicar que a fase de *Screening* seja um período e não apenas uma Visita pois poderá requerer a realização de vários testes e procedimentos mais demorados.

Os procedimentos mais comuns efetuados na Visita/ período de *Screening* costumam ser semelhantes entre os Protocolos, especificando-se nos seguintes:

- Recolha de dados demográficos;
- Recolha de informações relativas ao historial médico, hábitos tabágicos e de consumo de álcool, medicação concomitante, hábitos e estilo de vida;
- Execução de exame físico;
- Medição de sinais vitais;
- Colheita de amostras biológicas (sangue e urina);
- Execução de MCDTs.

Nesta Visita é também atribuído ao indivíduo o seu número de Participante (*Subject Number*) assegurando assim a sua identificação (e anonimização) ao longo do Estudo. Aqui o Coordenador é novamente crucial uma vez que é através do Sistema *IWRS* que dará entrada do Participante no Estudo, obtendo assim o seu *Subject Number*. Será também através desta plataforma que poderão randomizar os doentes, atribuir e dispensar medicação e até

descontinuar a participação dos Participantes, caso se revele necessário e aplicável.

A confirmação de que o *Screening* foi efetuado com sucesso é através da receção de um *email*, que o Coordenador deverá imprimir e arquivar no *Patient Binder* do Participante em causa e que será mais tarde alvo de Monitorização.

Assim que todos os resultados de exames e de análises estejam disponíveis, o Investigador analisa-os revendo novamente a elegibilidade do Participante no Estudo. Se todos os Critérios de Inclusão e nenhum de Exclusão forem cumpridos, o doente poderá prosseguir no Estudo. Se, pelo contrário, ele não cumprir com algum Critério de Inclusão e/ou se possuir um ou mais Critérios de Exclusão, o doente é considerado como *Screen Failure*. Em alguns Estudos, existe um período de *Re-Screening*, em que o indivíduo considerado *Screen Failure* poderá voltar a repetir todo processo e, se nessa altura cumprir todos os Critérios de Elegibilidade, poderá entrar no Estudo.

Tendo em conta o número de Estudos em fase de recrutamento acompanhados no período de Estágio, foi possível acompanhar 23 Visitas de *Screening*. O Serviço que contou com mais Visitas foi o de Nefrologia (n=13) seguido do de Cardiologia (n=8), e ainda o da Cirurgia Cardiotorácica (n=2).

Das 23 Visitas acompanhadas, 5 delas resultaram em *Screen Failures* (**Gráfico 3**) sendo que um destes Participantes passou por um processo de *Re-Screening* tendo acabado por entrar no Ensaio Clínico em questão.

A maioria dos *Screen Failures* foi devido a:

- Valores laboratoriais que poderiam diferir dos valores base entre Laboratório Local vs. Laboratório Central;
- Necessidade dos MCDTs serem avaliados por *CoreLabs* (entidades externas ao Centro que avaliam a elegibilidade do Participante, no caso específico avaliavam os Critérios de Elegibilidade através do envio de Angio-TC e Ecocardiogramas).

■ Screenings com sucesso ■ Screen Failures

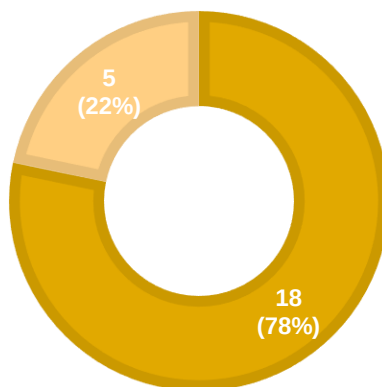


Gráfico 3 – Taxa de Screenings com sucesso vs. Screen Failures

No caso dos Estudos com Intervenção e dependendo do desenho do Estudo, pode seguir-se um **período de *run-in*** onde o Participante recebe Placebo para verificar a sua *compliance* com a medicação ou pode seguir-se a **Visita de *Baseline* / Randomização** onde o Participante será alocado e tal como o nome indica, randomizado, a um dos braços interventivos. Esta randomização é feita através da Plataforma *IWRS*. Durante o período de Estágio, não foi acompanhado nenhum estudo que dispusesse de período de *run-in*, tendo os Participantes avançado diretamente para a Visita de *Baseline* / Randomização.

Após a inserção de todos os dados requeridos pela Plataforma *IWRS*, a randomização é efetuada e à semelhança do que acontece no *Screening* é emitida uma folha comprovativo do resultado da mesma. Esta folha deverá ser arquivada no *Patient Binder* do Participante. Caso a Intervenção seja Medicamentosa, os Serviços Farmacêuticos também recebem a folha comprovativo nos seus *emails*, indicando qual o número do *kit* que deverá ser dispensado ao Participante. Este procedimento repetir-se-á todas as Visitas em que exista dispensa de medicação.

Na **Tabela 11**, encontra-se o número de Visitas de *Baseline* / Randomização acompanhadas durante o período de Estágio e ainda as atividades executadas em cada uma tendo em conta o Estudo Clínico em causa.

Tabela 11 – Visitas de *Baseline* / Randomização acompanhadas e atividades desempenhadas nas mesmas

Hospital	Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Nº de Visitas acompanhadas	Atividades Desempenhadas
HSC	Cardiologia	VESALIUS	EC fase III	2	-Inserção de informação no Sistema IWRS; -Randomização do Participante; -Impressão da folha comprovativa da randomização e o seu arquivo no <i>Patient Binder</i> do Participante.
		VICTORION-2-PREVENT	EC fase III	1	
	Nefrologia	BI 1366-0022	EC fase II	3	
HEM	Neurologia	Musette	EC fase III	1	

Legenda: Ensaio Clínico – EC; Interactive Web Response System – IWRS

As Visitas seguintes estarão incluídas na fase de seguimento do Participante e devem ser sempre agendadas de acordo com as janelas temporais/*deadlines* definidas por Protocolo e claro, com a disponibilidade de toda a Equipa de Investigação e do próprio Participante.

4.5. Fase de Acompanhamento dos Participantes

A fase de Acompanhamento sucede a fase de randomização de qualquer Participante num Ensaio Clínico e é, naturalmente mais longa devido às várias atividades que devem ser executadas tendo em conta o Protocolo.

A par de tudo isto, é importante considerar todas as atividades inerentes ao acompanhamento dos Estudos, quer sejam relacionadas com o antes, o durante ou o depois das Visitas do Participante e ainda outras tarefas inerentes à fase de acompanhamento (**Figura 3**). Esta questão da preparação das Visitas é transversal a todas elas - incluindo as de *Screening* e de Randomização anteriormente abordadas – mas uma vez que a Fase de Acompanhamento é, normalmente a mais longa, encontrar-se-á descrita nesta secção do Relatório.

A capacidade de articulação e de organização por parte da Equipa de Investigação, em especial, do Coordenador de Estudos Clínicos, é essencial, pois a fase de acompanhamento dos Estudos ocorre, muitas vezes,

simultaneamente à fase de recrutamento acarretando consigo a responsabilidade de gestão de muitos Participantes e eventos diferentes.

Considerando apenas o período de Estágio decorrido no HSC foram acompanhados 56 Participantes de Estudos Clínicos (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Número de Participantes acompanhados por Estudo Clínico no HSC

Serviço Clínico	Acrônimo do Estudo Clínico	Tipo de Estudo Clínico	Nº de Participantes acompanhados
Cardiologia	Arthemis	Estudo Clínico Observacional	4
	SMART	Estudo com Intervenção de Dispositivos Médicos	7
Cardiologia	TCVV Trial	Estudo Clínico com Técnica Cirúrgica	2
	TTRACK	Estudo Observacional	8
	VESALIUS	EC fase III	7
	VICTORION-2-PREVENT	EC fase III	2
Cardiologia Pediátrica	Panorama-OLE	EC fase III	2
	Tomorrow	EC fase III	1
Cirurgia Cardiotorácica	ROMA	Estudo Clínico com Técnica Cirúrgica	3
Nefrologia	BI 1366-0022	EC fase II	3
	20115 / CONVERT	EC fase II	3
	Kyntosa	Estudo Observacional	11
	TRCA-303	EC fase III	1

Legenda: Ensaio Clínico – EC

O presente relatório abordará cada um dos momentos esquematizados na **Figura 3**, descrevendo as atividades desempenhadas em cada um deles (antes, durante e após a Visita do Participante e ainda todas aquelas realizadas ao longo da fase de acompanhamento, dependentes ou não das Visitas). A quantificação dessas atividades estará sempre no final de cada subsecção, em formato tabelar, tendo em conta os Estudos envolvidos.



Figura 3 – Atividades integrantes no Acompanhamento dos Participantes

Antes da Visita do Participante

Tal como mencionado anteriormente, a figura do Coordenador de Estudos Clínicos assume um papel importantíssimo, pois é dele que depende a gestão de todos os Estudos e a articulação com as diferentes Equipas de Investigação necessárias para o correto desempenho de cada procedimento protocolado.

A calendarização de cada Visita deve ser efetuada tendo como base o Protocolo e as janelas temporais por ele estipuladas. Tendo estas considerações presentes, o Coordenador reúne as disponibilidades do Participante, do Investigador que acompanhará a Visita e ainda da restante Equipa de Investigação e procede, depois, à marcação da consulta indicando a todos a data e a hora em que ocorrerá.

Caso o Protocolo preveja a realização de MCDTs e/ou procedimentos, o Coordenador deve assegurar o agendamento dos mesmos no Secretariado do Serviço em questão, através do pedido de prescrição do exame feito a algum Sub-I do Estudo que acompanhe o Participante.

No que diz respeito à preparação da Visita em si, o Coordenador prepara e organiza o dossiê do Participante colocando nele as folhas de Enfermagem, possíveis questionários que necessitem de ser respondidos pelo Participante ou pela Equipa de Investigação, as prescrições dos exames a realizar, entre outros documentos-fonte que possam variar de Estudo para Estudo. É nesta altura que o Coordenador partilha também com o Investigador o guião da Visita para que a informação necessária à Visita seja recolhida e registada no processo clínico do Doente.

Sempre que o Estudo requeira a colheita de amostras biológicas de envio para Laboratório Central (procedimento muito comum em Ensaios Clínicos), o Promotor fornece *kits* que devem ser usados no momento de colheita. Estes *kits* devem ser conferidos pelo Coordenador antes da realização da Visita para que não sejam utilizadas unidades expiradas ou que não correspondam à Visita em questão. Depois desta confirmação, todo o material no interior do *kit* deve ser identificado com o número do Participante.

Depois de colhidas e processadas pelo Laboratório Local, as amostras necessitam de ser enviadas para o Laboratório Central e esse envio requer, uma vez mais, a presença do Coordenador para a gestão da recolha uma vez que os

espécimes podem ser transportados de duas formas distintas: à temperatura ambiente ou em gelo seco. No caso do gelo seco, o Coordenador deve efetuar o pedido do mesmo e a respetiva recolha com pelo menos 48h de antecedência enquanto que no caso das amostras que são enviadas à temperatura ambiente a sua recolha e transporte podem ser agendados no próprio dia da Visita. Todas as cartas de porte e referências devem ser guardadas para efeitos de comprovativo em caso de perda e/ou extravio das amostras.

Por último, outra questão que pode ser considerada na preparação da Visita, prende-se com o transporte do Participante até ao Centro. Consoante o Promotor, existem Estudos que preveem o fornecimento de transporte aos Participantes pois possuem um protocolo com alguma empresa de táxis ou de ambulâncias. Nestes casos, o Coordenador de Estudos Clínicos deve contactar essa mesma empresa e fornecer algumas informações como o nome/código do Protocolo do Estudo, o número de Participante, as moradas de origem e de destino e até o número de crédito do Estudo. O agendamento do transporte antes da Visita pode ser feito para as viagens de ida e de volta do Participante ou apenas para a de ida até ao Centro sendo a de regresso efetuada no final da consulta, tal como esquematizado na **Figura 3**.

Na **Tabela 13**, encontram-se quantificadas as tarefas anteriormente descritas por Estudo acompanhado. Da sua observação, rapidamente se conclui que foi possível desempenhar pelo menos uma vez cada uma das tarefas consideradas.

Tabela 13 - Quantificação das tarefas realizadas por Estudo Clínico relativas ao momento ANTES da Visita do Participante

	Serviço Clínico										
	Cardiologia				Cardiologia Pediátrica		Cirurgia Cardiotorácica	Nefrologia			
Tarefa por Estudo Clínico	SMART	TCVV Trial	VESALIUS	Victorion-2-Prevent	Panorama-OLE	Tomorrow	ROMA	20115/CONVERT	BI 1366-0022	Kyntosa	TRCA-303
Marcação da Visita	0	2	7	3	2	1	0	1	1	4	0
Marcação de MCDTs	5	1	NA	NA	NA	NA	0	NA	5	NA	NA
Preparação do dossiê do Participante	2	1	10	3	5	1	1	6	2	1	1
Preparação de kits	NA	NA	10	3	5	1	NA	6	2	4	1
Pedido de gelo seco	NA	NA	0	3	2	0	NA	2	5	NA	0
Marcação de recolha de amostras	NA	NA	2	3	4	0	NA	4	7	NA	2
Marcação de transporte do Participante	0	0	0	1	0	0	0	0	0	NA	0

Legenda: Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica – MCDTs; Não Aplicável – NA

Durante a Visita do Participante

No HSC, a Equipa de Coordenação acompanha todas as Visitas do Participante, em especial, as Visitas relativas a Ensaios Clínicos. Relativamente aos Estudos Observacionais, as Visitas de Seguimento são maioritariamente telefónicas ou realizadas pelos próprios Investigadores, ficando os Coordenadores responsáveis pelo preenchimento do *CRF*.

Durante o período de Estágio foram acompanhadas 36 Visitas de Seguimento (**Tabela 14**).

Tabela 14 – Visitas de Seguimento acompanhadas

Hospital	Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Nº de Visitas acompanhadas
HSC	Cardiologia	VESALIUS	13
		TCVV Trial	1
	Cardiologia Pediátrica	Panorama OLE	6
		Tomorrow	1
	Nefrologia	20115/CONVERT	6
		TRCA-303	2
		BI 1366-0022	7
HEM	Gastroenterologia	M14-430	1
		M16-000	1
	Urologia	COURAGE	1

Nos Estudos Clínicos em que a intervenção é medicamentosa, é importante perceber qual a via de administração do mesmo. Por exemplo, na medicação administrada via subcutânea ou oral, o tratamento pode ser realizado de forma ambulatoria (a não ser que o Protocolo mencione o contrário). Contudo, quando a medicação tem de ser administrada por via endovenosa, é administrada no próprio Centro pela Equipa de Enfermagem delegada.

Desta forma, após o Investigador ter assegurado que não ocorreram *AEs* ou *SAEs* que possam levar à interrupção do ME e que a *compliance* tanto com a medicação (confirmada posteriormente pelos Serviços Farmacêuticos) como com algum procedimento do Estudo estava a ocorrer sem problemas, este pode finalmente requisitar a dispensa da nova medicação ao Coordenador de Estudos.

A dispensa de medicação é feita através do Sistema *IWRS* pelo Coordenador, depois deste ter confirmado diferentes questões referentes ao Participante. Desta forma, são atribuídos *kits* numerados (confirmados numa requisição que o Sistema emite) para serem dispensados pelo Farmacêutico delegado que serão posteriormente entregues ao Participante ou à Equipa responsável pela administração do fármaco.

Durante o decorrer da Visita, é também normalmente definida a data da consulta seguinte, uma vez mais estipulada de acordo com o definido em Protocolo e com as disponibilidades de todos os intervenientes.

Esta data, fica também registada no processo Clínico do Participante em conjunto com toda a informação proveniente da consulta. O Coordenador poderá auxiliar o preenchimento do processo, assegurando que todos os dados recolhidos são também reportados, uma vez que será alvo de monitorização aquando das Visitas do Promotor, tornando assim o processo clínico num documento-fonte a ser arquivado no dossiê do Doente, após ter sido impresso, assinado e datado pelo Investigador que realizou a Visita.

Por último, é ainda necessária toda a gestão de amostras biológicas (caso existam) sendo que o seu circuito engloba a colheita, processamento, manuseamento, armazenamento, análise e/ou envio. Tal como mencionado anteriormente, existem colheitas de amostras protocoladas, no entanto, estas podem ser analisadas pelo laboratório Local do Centro ou por um Central designado pelo Promotor.

Em ambos os casos, após a recolha das amostras ainda na consulta ou no final (**Figura 3**), o Coordenador é responsável pela sua entrega no Laboratório a fim de serem processadas pelas Técnicas de acordo com o definido no Manual de Laboratório. Todavia, caso as amostras sejam enviadas para Laboratório Central, o Coordenador para além das amostras faz também chegar a caixa que será necessária para o seu envio (quer seja de gelo seco ou a *standard* utilizada em amostras enviadas à temperatura ambiente) e todas as requisições necessárias. Por possuir a Certificação *IATA* (*International Air Transport Association*), o Coordenador de Estudos assegura o correto acondicionamento das amostras na caixa utilizada para o envio após o seu processamento.

Se a análise for feita a nível local, os resultados são obtidos pelo Laboratório do Centro e disponibilizados posteriormente no processo clínico do Participante para que o Investigador as possa analisar, classificar, assinar e datar tornando-se por isso um documento-fonte.

Na ***Tabela 15*** quantificam-se todas as atividades relacionadas com o momento da Visita destacando o circuito do Medicamento Experimental e das amostras biológicas. Pela análise da tabela, percebe-se que o processamento das amostras não foi uma das tarefas efetuadas pela aluna, pois no HSC essa tarefa é efetuada pela Equipa do Laboratório Local (SPC).

Tabela 15 - Quantificação das tarefas realizadas por Estudo Clínico relativas ao DURANTE o decorrer da Visita do Participante

Tarefa por Estudo Clínico	Serviço Clínico										
	Cardiologia				Cardiologia Pediátrica		Cirurgia Cardiotorácica	Nefrologia			
	SMART	TCVV Trial	VES ALIUS	Victorion -2- Prevent	Panorama-OLE	Tomorrow	ROMA	20115/CONVERT	BI 1366-0022	Kyntosa	TRCA -303
Acompanhamento do Circuito do ME (inclui dispensa, devolução à Farmácia e entrega da medicação ao Participante ou Elemento designado para administração)	NA	NA	11	1	8	3	NA	5	4	NA	2
Acompanhamento do Circuito SPC (inclui a entrega das amostras no SPC e o seu acondicionamento nas caixas de envio)	NA	NA	3	3	2	1	NA	2	11	9	2
Processamento de Amostras	NA	NA	0	0	0	0	NA	0	0	0	0

Legenda: Medicamento Experimental – ME; Não Aplicável – NA; Serviço de Patologia Clínica – SPC

Após a Visita do Participante

Ainda no dia da Visita do Participante mas após a sua conclusão, a Equipa de Coordenação efetua, sempre que possível, duas tarefas bastante importantes:

- Pedido de isenção de taxas moderadoras;
- Preenchimento do *CRF* do Estudo.

Relativamente ao primeiro tópico, o Coordenador assegura, desde que assim definido no Contrato do Estudo, que todos os procedimentos efetuados pelo Participante (como a própria da consulta, análises ou MCDTs complementares) não lhe serão cobrados.

Para isto, o Coordenador deve preencher um formulário com as informações do Doente, os procedimentos a isentar, a data em que ocorreram, o Estudo Clínico em que se encontra e o número de episódio associado. Este formulário, após preenchido, é impresso em duplicado sendo que um deles é enviado para o Serviço de Gestão de Doentes do HSC e outro fica arquivado no dossiê do Participante.

Já quanto ao segundo ponto – o preenchimento do *CRF* do Estudo – é uma das questões mais importantes a considerar após a realização da Visita do Participante pois o seu atempado preenchimento revela-se numa métrica de desempenho do próprio Centro.

Os *CRFs*, eletrónicos ou em papel, e desenhados pelos Promotores, funcionam como bases de dados, pois são neles que toda a informação recolhida ao longo do Estudo é colocada. Nos Estudos acompanhados no HSC todos os *CRFs* estavam contemplados no formato eletrónico (*eCRFs*).

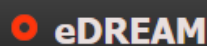
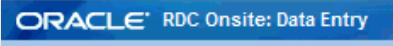
O preenchimento dos *CRFs* oferece uma vez mais, o papel principal ao Coordenador pois é ele, na maioria dos Estudos, o utilizador mais assíduo das plataformas e que deve assegurar o seu preenchimento num prazo médio de 2 a 5 dias.

Todos os dados incluídos em *CRF* são verificados pelos Monitores e pelas Equipas de *Data Management* dos Promotores e por isso, a fiabilidade, a veracidade e a precisão de acordo com os documentos fonte são características que os dados recolhidos devem deter para que a probabilidade de abertura de

queries e/ou inconformidades diminua (tema abordado mais adiante no presente Relatório).

Durante o período de Estágio, o contacto com os *CRFs* foi sempre efetuado junto da Coordenadora Telma Oliveira que, por possuir credenciais de acesso, permitiam o seu preenchimento. As plataformas dos *CRFs* são diversificadas e podem variar de Estudo para Estudo, a plataforma mais comum entre os Promotores dos Estudos é o *iMedidata*, porém foi possível contactar com outras distintas, tal como a **Tabela 16** evidencia.

Tabela 16 - Plataformas de *CRFs* contactadas durante o período de Estágio e Estudos correspondentes

	Plataforma	Acrónimo do Estudo Clínico
	eDream	TCVV Trial
	Ennov Clinical	TTRACK
	iMedidata	BI 1366-0022
		20115/CONVERT
		Panorama-OLE
		Tomorrow
		TRCA-303
		VESALIUS
		Victorion-2-Prevent
	ORACLE	SMART
	ShareCRF	Arthemis
	Synchrony	iModern
	ZohoCreator	Kyntosa

Imagens: Logotipo eDream; Logotipo eNOV Clinical; Logotipo iMedidata; Logotipo ORACLE; Logotipo ShareCRF; Logotipo Synchrony; Logotipo ZOHO Creator

Ainda no decorrer do Estágio e por consequência da delegação em dois Ensaio Clínicos que acabaram por iniciar no HSC, a aluna obteve credenciais de acesso à plataforma iMedidata. A entrada de dados em *CRF* só é permitida

após a realização de treinos de utilização da plataforma e da realização de testes que comprovam a aptidão do utilizador a usar o *CRF*. Os certificados encontram-se no presente relatório, em anexo (**Anexo C**).

Ao longo do acompanhamento dos Participantes

As Visitas dos Participantes ao Centro são, efetivamente, momentos bastante desafiantes e que requerem a capacidade de *multi-tasking* do Coordenador pelas inúmeras e diferentes tarefas inerentes. Contudo, o desafio não acaba aí pois, durante todo o decorrer do acompanhamento dos Estudos Clínicos existem outras tarefas a realizar e que asseguram que todos os Estudos decorrem de acordo com o Protocolo, a regulamentação aplicável e os princípios ético-legais. Essas tarefas foram as seguintes:

- **Gestão de *kits*:**

Tal como referido anteriormente, sempre que o Estudo requeira a colheita de amostras biológicas de envio para Laboratório Central, o Promotor fornece *kits* que devem ser usados no momento de colheita.

Estes *kits* devem ser conferidos pelo Coordenador antes da realização da Visita para que não sejam utilizadas unidades expiradas ou que não correspondam à Visita em questão. No entanto, a gestão do *stock* de *kits* é uma atividade que deve decorrer ao longo do tempo e não apenas no momento isolado das Visitas, pois poderá ocorrer que não existam *kits* suficientes ou dentro do prazo a serem utilizados.

Esta gestão pode ser uma tarefa também partilhada com o Promotor, pois alguns deles dispõem de um sistema de contagem automática que emite alertas para quando os *kits* se encontram expirados ou fora de *stock*. Nestes casos, os Promotores enviam automaticamente novos *kits* para o Centro consoante os alertas emitidos.

Por outro lado, se a gestão for feita pelo Coordenador, este contabiliza os *kits*. Se se verificarem faltas, o Coordenador efetua o pedido de encomenda de *kits* através, normalmente, da plataforma do Laboratório Central que terá de aceder através das suas credenciais. Este pedido deve ser efetuado atempadamente para que todo o material possa chegar ao Centro dentro do prazo para a realização das Visitas.

A destruição de *kits* é outra tarefa que envolve o processo de gestão de material. Quando o Coordenador verifica a existência de *kits* expirados deve devolvê-los ao Promotor para que este os destrua ou destruí-los, ele próprio, no Centro. Neste último caso, o Coordenador descarta o material consoante o tipo de resíduo e, caso seja possível, coloca o que ainda se encontra em bom estado à consideração do SPC do Hospital.

Uma vez que o processo de gestão de *kits* poderia ser efetuado várias vezes por dia ou até dividido por dias distintos, é impossível de quantificar o número de vezes que a manutenção, destruição e encomenda de *kits* foram efetuadas durante o período de Estágio. Contudo, é possível demonstrar em quais dos Estudos a aluna geriu o *stock* de *kits* (**Tabela 17**).

Tabela 17 - Atividades de gestão de stock de *kits*

Tarefa por Estudo Clínico	Serviço Clínico									
	Cardiologia			Cardiologia Pediátrica		Nefrologia				
	AEGIS-II	VESALI-US	Victorion-2-Prevent	Panorama-OLE	Tomorrow	20115/CONVERT	BI 1366-0022	BI 1378-0005	TRCA-303	ZEUS
Manutenção de <i>kits</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Destruição de <i>kits</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Encomenda de <i>kits</i>	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗

- **Organização de *ISFs* e *Patient Binders*:**

A condução de um Estudo Clínico produz, de forma natural, quantidades elevadas de documentação que necessita de ser arquivada. Essa documentação tem de ser arquivada nos dossiês dos Participantes (*Patient Binders*) ou no(s) dossiê(s) do Investigador (*ISFs*).

Os *Patient Binders* podem ser fornecidos pelo Promotor, no entanto, quando isso não acontece ou se encontram incompletos, o Coordenador prepara-os de forma a estarem prontos de acordo com as Visitas esperadas ocorrer. Estes dossiês precisam de uma manutenção cuidada: devem ser colocados todos os documentos relativos à Visita correspondente, devidamente assinados e datados pelo elemento da Equipa responsável pela recolha da informação em causa, garantindo assim a veracidade e a conformidade com o Protocolo dos dados recolhidos.

Por sua vez, o *ISF* é o local onde se encontram todos os documentos relativos ao Estudo, como o Protocolo, os documentos relativos à aprovação do Estudo pelas Entidades Competentes, *Delegation Log*, *Training Log*, *Screening & Enrollment Log*, documentação relacionada com a Equipa do Estudo e até, se for o caso, com o Medicamento Experimental. É também no *ISF* que se coloca toda a correspondência trocada entre o Centro e o Promotor, como é o caso das Cartas de Confirmação de Visitas do Promotor, as *newsletters* ou as *follow-up Letter* emitidas após cada Visita de Monitorização ao Centro que o Coordenador imprime e arquiva.

O Coordenador de Estudos Clínicos é por isso responsável por manter estes dois tipos de arquivos o mais organizado possível para que o acesso à documentação e/ou informação seja facilitado.

Durante o período de Estágio, e uma vez que se trata de uma atividade crucial por parte da Equipa de Coordenação, foi possível assegurar a organização de todos os *Patient Binders* e *ISFs* de todos os Estudos Clínicos acompanhados.

- **Resolução de *queries*:**

Todos os dados inseridos em *CRF* são alvo de verificação pela própria plataforma, pelos Monitores do Estudo e pelos *Data Managers* do Promotor. Sempre que seja encontrada alguma inconformidade com os documentos-fonte ou incumprimentos/ desvios ao Protocolo, são abertas *queries*, isto é, questões que necessitam de ser clarificadas.

A resposta às *queries* deve ser efetuada o mais rápido possível e sempre que o Coordenador não o consiga fazer sozinho, deverá pedir os esclarecimentos necessários aos Investigadores.

O tempo de resposta às *queries*, normalmente definido pelo Promotor, é também considerado como métrica de avaliação do Centro e é, em média, de 5 dias. A própria plataforma contabiliza quantos dias decorrem desde a abertura da inconformidade até ao momento em que é respondida, libertando mensalmente relatórios de desempenho do Centro para o Promotor.

No Estágio, e à semelhança do que acontecia no preenchimento de *CRFs*, foi possível acompanhar a resolução de *queries* em conjunto com a Coordenadora Telma Oliveira onde, na maioria dos casos, se resolviam

facilmente pela reverificação de dados em documentos fonte. Contudo, surgiram alguns desafios em especial nas *queries* abertas relativas à ocorrência de eventos adversos, que por poderem impactar na segurança do Participante, requeriam um detalhe ainda mais cuidado no momento da sua resolução, necessitando sempre da intervenção dos Investigadores.

- **Notificação de Eventos Adversos (*Adverse Events, AEs*):**

A par da Qualidade e da Eficácia, a Segurança de um Participante num Estudo Clínico é crucial e deve ser sempre garantida. Desta forma, em todas as Visitas do Participante ao Centro existe uma avaliação da ocorrência de eventos adversos. Para além disso, o Participante é desde o início da sua participação no Estudo, incentivado a partilhar com a Equipa de Investigação qualquer ocorrência de eventos ou alteração do estado de saúde que ocorra.

Um *AE* caracteriza-se por ser uma ocorrência médica, que poderá ou não ter relação causal com o fármaco ou os procedimentos do Estudo. Desta forma, a monitorização de eventos deve ser feita por toda a Equipa de Investigação que os deve reportar com prontidão. O Investigador deve sempre assegurar que todos os *AEs* são identificados, classificados e reportados de acordo com os prazos regulamentares definidos.

Após tomada de conhecimento de um *AE*, o Investigador deve identificar e reportar em processo clínico do Doente a data de início e de fim (se aplicável) da ocorrência do *AE*, as medidas farmacológicas ou outras tomadas para a sua resolução e classificá-lo quanto à sua:

- **Causalidade:** relacionado ou não com procedimentos do Estudo (incluindo a sua relação com o ME);
- **Gravidade:** evento adverso ligeiro, moderado ou grave.

No caso do evento adverso se revelar grave, isto é, ser um *SAE* (ver *Secção Definições*), as medidas a tomar são mais exigentes. Este tipo de *AE* tem de ser obrigatoriamente reportado na plataforma de dados ou em papel através de um formulário de notificação, no prazo máximo de 24h após o Investigador ter tomado conhecimento da ocorrência. Relativamente ao reporte de Eventos Adversos, *AEs* e *SAEs*, o Investigador deve fornecer em documento fonte o máximo de informação disponível para que no momento do reporte existam o mínimo de lacunas de informação possível.

O Coordenador, neste caso, é responsável pelo preenchimento do formulário de notificação e ainda da secção referente a AEs do CRF do Estudo.

Dos Estudos acompanhados no HSC foi necessário reportar vários eventos adversos que se encontram descritos na **Tabela 18**, tendo em conta a sua gravidade e ainda as atividades desempenhadas pela aluna.

Tabela 18 - Eventos Adversos reportados

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Nº de AEs reportados	Nº e tipo de SAEs reportados
Cardiologia	VESALIUS	0	1 - Hospitalização do Participante
	TTRACK	1	0
	TCVV Trial	0	1 - Morte do Participante
Cardiologia Pediátrica	Tomorrow	1	0
Nefrologia	20115/CONVERT	1	1 - Hospitalização do Participante

Legenda: Adverse Events – AEs; Serious Adverse Events – SAEs

- **Acompanhamento das Visitas de Monitorização:**

A maioria dos Estudos que decorrem num Centro de Investigação Clínica fazem-se acompanhar de um Monitor (CRA – *Clinical Research Associate*) que poderá trabalhar em representação do Promotor ou então em representação da CRO subcontratada.

A função do Monitor será controlar toda a atividade do Centro, assegurando que este cumpre com o Protocolo do Estudo e com as BPC e com toda a legislação e regulamentação em vigor. Acaba, no fundo, por ser “os olhos” do Promotor no Centro uma vez que lhe comunica toda a informação relativa ao que monitoriza.

Este controlo é feito através das Visitas de Monitorização (ou MOVs – *Monitoring Visits*) que podem ocorrer de forma presencial – *Site Monitoring Visit* (SMV) ou de forma remota – *Remote Monitoring Visit* (RMV) com uma periodicidade definida no *Monitoring Visit Plan* e lembrada na SIV.

As MOVs são agendadas entre o Monitor e os diferentes elementos com quem pretende reunir, sejam os Coordenadores, a Equipa Farmacêutica, os Investigadores ou qualquer outro membro aplicável. Tal como em todas as outras Visitas do Promotor mencionadas anteriormente, as Visitas de Monitorização

ocorrem segundo a disponibilidade de cada um dos elementos que necessitarão de estar presentes.

O Coordenador deve sempre preparar a Visita antes da chegada do Monitor, garantindo que todos os pendentes decorrentes da *MOV* anterior ou decorrentes das próprias atividades no Centro se encontram resolvidos. Para além disso, a sua presença é fundamental pois é ele que permite ao Monitor aceder a todos os documentos arquivados nos dossiês dos Participantes e *ISFs*.

A comparação dos dados presentes em documentos-fonte e que se encontram refletidos em *CRF* seguem a metodologia de *Source Data Verification (SDV)*⁽⁹⁾ (ver *Secção Definições*) e é de esperar que possa ser necessário realizar algumas correções ou fornecer esclarecimentos sobre alguns dos dados monitorizados. Caso lhe seja possível, o Coordenador deverá corrigir o que for necessário e fornecer todas as informações da sua competência ainda durante a Visita (num período acordado entre o *CRA* e o Coordenador) para que o Monitor possa fechar essas *queries* antes do final da Visita.

Nos casos em que as Visitas de Monitorização se aproximam de uma *Data Base Lock (DBL)* (ver *Secção Definições*) tornam-se do ponto de vista da revisão dos dados ainda mais exaustivas, pois todos os pendentes relativos ao *CRF* têm de ser resolvidos. Isto acontece porque a *DBL* é o momento que antecede a análise dos dados entre os diferentes Centros e permite avaliar questões de eficácia, segurança e *endpoints* do Estudo.⁽¹⁰⁾

No caso dos Ensaio Clínicos, outro tipo de *MOVs* existentes são as Visitas de Monitorização realizadas à Farmácia, que no HSC se costumam realizar no mesmo dia em que o Monitor reúne com a Equipa de Coordenação. Nos Serviços Farmacêuticos, o Monitor pretende rever toda a informação relativa à medicação experimental do Ensaio, como *accountability logs*, os comprovativos emitidos pelo *IWRS*, os registos de temperatura dos locais onde se encontra a medicação armazenada, entre outros. Toda esta documentação encontra-se arquivada no *Pharmacy File* e é da competência do(s) Farmacêutico(s) delegado(s) no Estudo mantê-lo organizado e atualizado.

No fim de cada Visita de Monitorização, o *CRA* envia uma *Follow-Up Letter* com todos os assuntos tratados e por tratar que surgiram da *MOV*. Com esta Carta, o Coordenador deve resolver os pendentes para que, na Visita de Monitorização seguinte, eles se encontrem esclarecidos.

A par de todas as restantes Visitas efetuadas pelo Promotor, no período de Estágio foram acompanhadas 23 MOVs: 20 foram realizadas de forma presencial e eram, na sua maioria, relativas a Ensaios Clínicos. As outras 3 foram realizadas duas via telefónica e uma via *Teams*. Na **Tabela 19** encontram-se as diferentes Visitas de Monitorização acompanhadas tendo em conta o Estudo a que se destinavam e ainda as tarefas desempenhadas.

Tabela 59 - Visitas de Monitorização acompanhadas no período de Estágio e atividades desempenhadas

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Nº de MOVs acompanhadas	Atividades Desempenhadas
Cardiologia	AEGIS-II	1	-Preparação antecipada da Visita com a resolução de todos os pendentes existentes; -Disponibilização de todo o material do Estudo ao CRA no dia da Visita (<i>ISFs</i> , <i>Patient Binders</i> ,...); -Confronto do <i>CRF</i> com o <i>CRA</i> para resolução de inconformidades, baseado na metodologia de <i>SDV</i> .
	TCVV Trial	1	
	TTRACK	4	
	VESALIUS	4	
	Victorion-2-Prevent	1	
Cardiologia Pediátrica	Panorama-OLE	2	
	Tomorrow	2	
Nefrologia	BI 1366-0022	1	
	20115/CONVERT	7	

Legenda: *Clinical Research Associate – CRA*; *Case Report Form – CRF*; *Investigator Site File – ISF*; *Monitoring Visits – MOVs*; *Source Data Verification – SDV*

- **Investigator Meetings:**

Durante o período ativo de um Estudo Clínico podem ocorrer *Investigator Meetings* ou, tal como a tradução literal sugere, reuniões de Investigadores, outrora executadas na sua maioria de forma presencial.

Agora, e por consequência da pandemia provocada pelo novo coronavírus, as *Investigator Meetings* efetuam-se também de forma remota visando reunir as Equipas de Investigação dos Centros que acolham determinado Estudo Clínico.

De forma presencial ou remota, mantêm, no entanto, os mesmos objetivos, nomeadamente discutir o desenho do Estudo em questão, dificuldades sentidas pelos diferentes elementos das Equipas, pontos de melhoria e até estratégias utilizadas no recrutamento de Participantes.

O facto de ter sido adotado o modelo remoto, permitiu melhorar a inclusão de alguns profissionais que antes não integravam o quórum destas reuniões, nomeadamente, os Coordenadores de Estudos Clínicos. Por esse motivo, durante o período de Estágio foi possível a assistência, via remota, a duas *Investigator Meetings* tornando mais próximo o contacto com as restantes

Equipas de Investigação. Nestas reuniões para além do Protocolo foram também abordados temas como as dificuldades em recrutar Participantes mas também estratégias implementadas para superar esta questão visando sempre o sucesso do Estudo.

- **Reembolso de despesas aos Participantes:**

Segundo a Lei da Investigação Clínica (LIC), todas as despesas decorrentes da participação de um indivíduo num Estudo deverão ser reembolsadas ao próprio. Estas despesas estão normalmente relacionadas com os próprios procedimentos do Estudo (**despesas diretas**) ou com deslocação, alimentação ou perdas salariais (**despesas indiretas**).

As despesas diretas, como o custo das consultas, MCDTs e análises laboratoriais, são regidas pelo Contrato Financeiro do Estudo e sempre que seja necessária a isenção da taxa moderadora aplicável, o Coordenador avança com o processo de isenção já mencionado no primeiro ponto das tarefas efetuadas após a Visita do Participante.

Todavia, relativamente às despesas indiretas e embora estas sejam também contempladas no Contrato Financeiro, o circuito de reembolso no CHLO é diferente. Normalmente, na primeira Visita do Participante, é-lhe explicado que para todos os gastos que pretenda ver reembolsados necessita de entregar ao Coordenador toda a documentação comprovativa relacionada com esses mesmos gastos, tendo sempre em conta o que está preconizado no Contrato Financeiro do Estudo e explicado no Formulário de Consentimento Esclarecido.

Essa documentação, onde deverá constar o Número de Identificação Fiscal (NIF) do Hospital, é depois reunida pelo Coordenador, que a anonimiza removendo todos os dados passíveis de identificar o Doente e a distingue acrescentando o nome ou acrónimo do Estudo, número de Participante, data e Visita a que corresponde.

Posteriormente, o Coordenador digitaliza esta documentação e envia-a para o Promotor ou para os seus representantes para que a despesa em causa possa ser validada. Após a validação, os Serviços Financeiros do CHLO passam a ser intervenientes no processo, pois serão os responsáveis pela emissão de uma fatura que permitirá *a posteriori* o pagamento da despesa pelo Promotor.

A transação do montante em causa é feita de forma intermediária ao Hospital e não diretamente ao Participante por questões de privacidade e confidencialidade de dados. Resumindo, o Promotor paga ao Hospital e é o Hospital que reembolsa o Participante, após submissão e consequente aprovação do CA do pedido de reembolso.

Durante o período de Estágio, o reembolso de despesas aos Participantes foi a única atividade tanto incorporada no Plano de Estágio como sendo naturalmente uma tarefa das atividades diárias de Coordenação em que não foi possível contactar de forma direta.

- **Pagamento às Equipas de Investigação:**

O pagamento às Equipas de Investigação é também orientado pelo que se encontra definido no Contrato Financeiro do Estudo, nomeadamente:

- Os valores a serem pagos por cada Visita do Estudo;
- Os respetivos procedimentos efetuados;
- De que forma é feita a distribuição de verbas pela Equipa de Investigação.

No CHLO, os procedimentos de pagamento às Equipas de Investigação são, normalmente, desempenhados pela Equipa de Coordenação.

Desta forma, o Coordenador é responsável por manter atualizado o registo que comprova que procedimentos foram efetuados e quais os elementos da Equipa que acompanharam a Visita e preenche o formulário de distribuição de verbas de acordo com a indicação do IP e com o Regulamento Interno do CHLO. Este formulário é posteriormente enviado para o Secretariado do SIIC que o verifica e o envia para o CA, que o aprova permitindo assim o pagamento às Equipas de Investigação.

Durante o período de Estágio foram efetuadas tarefas deste âmbito em vários Estudos, inclusivamente em Estudos já encerrados. A **Tabela 20** reflete os pagamentos às Equipas efetuados, por Estudo e ainda as atividades desempenhadas. Os Estudos marcados com asterisco (*) são Estudos já encerrados mas cujos alguns pagamentos ainda se encontravam por fazer.

Tabela 20 - Pagamentos efetuados às Equipas durante o período de Estágio e respetivas atividades desempenhadas

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Atividades Desempenhadas
Cardiologia	VESALIUS	-Confirmação das atividades desempenhadas por Visita a faturar, de acordo com a Equipa delegada; -Elaboração do formulário de distribuição de verbas; -Pedido de aprovação de formulário de distribuição de verbas.
Nefrologia	BI 1366-0022	
	20046*	
	20115/CONVERT	
	ASCEND*	
	TRCA-303	

4.6. Fase de Encerramento e Arquivo de Estudos Clínicos

O encerramento de um Estudo Clínico num Centro pode ser determinado por vários fatores e não implica, necessariamente, o encerramento do Estudo a nível global.

O mais comum é o que se espera que aconteça é porque o Protocolo assim o tinha previsto e todos os procedimentos do Estudo foram efetuados nos *timings* estipulados. Contudo, os Estudos podem acabar de forma precoce ao que estava previsto por questões relativas ao recrutamento, financiamento e/ou devido aos resultados produzidos em análises interinas.

As Visitas de Encerramento, ou *Close Out Visits (COVs)*, fecham o Estudo num determinado Centro e envolvem toda a Equipa: Investigadores, Coordenadores, Enfermeiros, Técnicos e, no caso dos Ensaios Clínicos, os Farmacêuticos. Uma vez mais, todos os elementos mencionados devem indicar as suas disponibilidades para a realização da Visita.

O âmbito deste tipo de Visita é bastante semelhante ao das restantes *MOVs* uma vez que o *CRA* terá de assegurar, embora agora de forma definitiva, a resolução de todos os pendentes existentes e que a documentação se encontra arquivada no local destinado. Para além disso, nesta Visita o *CRA* recolhe assinaturas em documentação diversa junto da Equipa de Investigação, marca o fim da delegação em *Delegation Log* de cada elemento no Estudo, assegura que todas as *queries* se encontram resolvidas e que o IP assinou todas as páginas do *CRF* que assim o exigiam.

Tal como nas Monitorizações de Ensaios Clínicos, as *COVs* também ocorrem na Farmácia Hospitalar e centram-se sobretudo na revisão dos *Pharmacy Files*, de documentação relacionada com o ME e ainda com a sua contabilização. Toda a Medicação Experimental terá de ser recolhida para que

depois o Promotor a possa destruir ou, se aplicável, possa ser destruída diretamente no Centro.

Por vezes, alguns Promotores disponibilizam materiais e equipamentos: como *tablets*, telemóveis, *smartbands*, armários ou outros que têm também de lhe ser devolvidos. Na COV, o CRA assegura essa devolução ou então agiliza todos os meios para que possam ser recolhidos mais tarde.

No final da Visita, o Monitor coloca em todo o material etiquetas que permitem a identificação do Estudo como encerrado. Nessas etiquetas encontra-se a data limite para o seu arquivo, o nome, código e/ou acrónimo do Estudo e ainda os contactos do Promotor para contacto futuro.

Durante o Estágio foi possível o acompanhamento de três COVs (**Tabela 21**) que ocorreram de forma bastante rápida pois todos os pendentes estavam resolvidos das Monitorizações anteriores.

Tabela 21 - Visitas de Encerramento acompanhadas e respetivas atividades desempenhadas

Serviço Clínico	Acrónimo do Estudo Clínico	Atividades Desempenhadas
Cardiologia Pediátrica	Panorama-HF	-Disponibilização de todo o material do Estudo ao CRA no dia da Visita (<i>ISFs, Patient Binders,...</i>); -Recolha de assinaturas a pedido do CRA.
Nefrologia	20046	
	STAGED	

Legenda: Clinical Research Associate – CRA; Investigator Site File – ISF

No HSC, todos os dossiês relativos aos Estudos encerrados são novamente guardados pelo período de aproximadamente 1 ano nos armários onde se encontravam durante o decorrer do Estudo, pois o Centro não dispõe de nenhum local de arquivo inativo destinado à Investigação Clínica.

Salvo outra indicação do Promotor, toda a documentação deve ser arquivada por um período de pelo menos 25 anos e deve dispor de um fácil acesso no caso das Autoridades Competentes requererem a consulta de documentação.

Devido à carga elevada de Estudos acompanhados nos últimos anos no HSC, foi necessário solicitar o arquivo centralizado de materiais de alguns dos Estudos.

Este arquivo só pode ser efetuado após todos os pendentes se encontrarem resolvidos e todos os pagamentos (quer às Equipas, quer aos Participantes) terem sido efetuados. Neste processo, é necessário que o

Coordenador digitalize o Acordo Financeiro (se aplicável), a Carta de Encerramento do Estudo, o *Delegation Log*, o *Screening/Enrollment Log* e o *Site Visit Log* e os archive na *Drive* partilhada do SIIC.

O Coordenador efetua a requisição das caixas de arquivo ao Serviço de Utilização Comum dos Hospitais (SUCH), organiza todo o material dentro das mesmas e regista na Base do Arquivo o número de código da caixa onde cada material foi arquivado, permitindo assim o *tracking* do mesmo. Posteriormente e após ter pedido autorização ao CA para enviar o Estudo para a SUCH, é o Coordenador que efetua o pedido de recolha das caixas, que serão encaminhadas para o seu arquivo central, localizado, neste caso, no Bombarral. O Coordenador é também o responsável por notificar o Promotor da localização final dos dossiês do Estudo.

De forma sumária, durante o período de Estágio foram dedicados 7 dias completos à gestão do Arquivo dos Estudos do HSC. As seguintes tarefas foram realizadas de forma totalmente independente:

- Digitalização de documentação;
- Organização e inventário de todo o material para atualização de Bases;
- Pedido de autorização de envio dos Estudos ao CA para o arquivo centralizado;
- Pedido de caixas de arquivo à SUCH;
- Organização e colocação de todo o material nas respetivas caixas;
- Identificação das caixas e atualização de Bases;
- Pedido de recolha de caixas à SUCH.

- Capítulo II : A importância das SOPs na Investigação Clínica -

A Investigação Clínica centra em si algumas das formas de melhoria do conhecimento da saúde no Ser Humano e revela-se imprescindível pois garante um acesso mais facilitado a novas metodologias de diagnóstico ou de tratamento que podem melhorar significativamente o estado de saúde dos indivíduos.^(11,12)

A realização de Estudos Clínicos em diferentes Centros de Investigação numa região, país ou até mesmo do mundo permite a obtenção de uma quantidade elevada de informação e de dados que serão posteriormente analisados.⁽¹³⁾

Uma vez que se tratam de dados de Seres Humanos, a Investigação Clínica torna-se altamente controlada e obedece, necessariamente, a determinadas leis, regulamentos e aspetos éticos.⁽¹⁴⁾

As Boas Práticas Clínicas (BPC ou *Good Clinical Practices – GCP*), desenvolvidas pela *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, balizam esta questão pois são a legislação e a regulamentação base da Investigação Clínica. A sua adesão permite a obtenção de dados robustos mas garantem também que a segurança e os direitos dos Participantes são sempre assegurados.⁽¹⁵⁾

É, no entanto, importante de referir que os Promotores de Estudos Clínicos têm vindo a sentir o crescente aumento dos requisitos impostos pela legislação ético-regulamentar, parecendo assim dificultar a adesão a esses mesmos requisitos e tornando-se num obstáculo à garantia do cumprimento dos aspetos legais.⁽¹⁶⁾

Desta forma, a implementação de Sistemas de Qualidade revelaram-se cruciais para que a adesão das questões legais fosse facilitada e ainda que a robustez dos dados e a segurança dos Participantes fossem garantidas, tal qual como o 13º Princípio das *GCP* define.^{(11),(15)}

A Qualidade é, por si só, um conceito difícil de definir devido à componente subjetiva que acarreta, variando de acordo com o âmbito a que se destina. A Norma ISO 9000, que define os fundamentos e o vocabulário do Sistema de Gestão de Qualidade, define Qualidade como o cumprimento e a conformidade com os requisitos definidos previamente⁽¹⁷⁾ que, na Investigação Clínica, passa

pelo correto cumprimento dos procedimentos protocolados e claro, o cumprimento dos objetivos das GCP.

Dos Sistemas de Qualidade surgem ainda mais dois conceitos fundamentais: a **Garantia da Qualidade** e o **Controlo da Qualidade**, que embora sejam conceitos relacionados definem-se de forma distinta. A Garantia da Qualidade visa garantir que os requisitos da Qualidade são atendidos, enquanto que o Controlo da Qualidade foca-se em cumprir esses mesmos requisitos, utilizando técnicas ou estratégias operacionais.⁽¹⁸⁾

A Qualidade nunca será apenas relacionada com a obtenção de um produto final mas sim relacionada com a forma como esse mesmo produto foi obtido e o acompanhamento do processo que permitiu chegar até ele.

No caso da Investigação Clínica, todos os intervenientes do processo de acompanhamento de um projeto de Investigação devem assumir como prioridade a implementação de Sistemas de Qualidade robustos sustentados por documentos também eles de qualidade, que assegurem a transparência, a consistência, a reprodutibilidade e a existência do menor número possível de desvios e de não conformidades (ver *Secção Definições*), conferindo ao Centro uma resposta mais preventiva do que reativa. ^(19,20)

Os documentos de qualidade podem dividir-se em diversos níveis tendo em conta a complexidade do tema que pretendem abordar e, consequentemente do objetivo que pretendem atingir (**Figura 4**).⁽¹⁹⁾

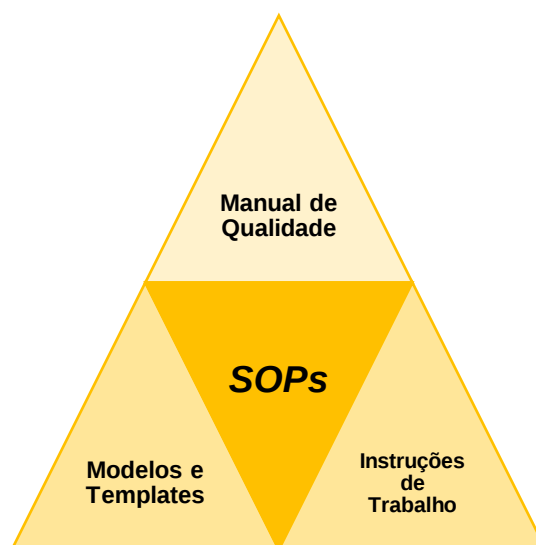


Figura 4 - Os diferentes Documentos de Qualidade (adaptado ISO 9001)

As *Standard Operating Procedures (SOPs)* revelam-se como documentos de qualidade essenciais pois são mencionadas na *ICH* como “*instruções detalhadas que permitem atingir a uniformidade de uma determinada performance de uma função específica*”.^(11,21)

Na realidade, suportam todo o ambiente que envolve o mundo da Investigação Clínica, quer do ponto de vista do Promotor ou até mesmo do ponto de vista de um Centro e das suas Equipas pois conseguem responder, entre outras, às questões de “quem executa determinada tarefa?”, “para que serve determinada tarefa?”, “quando é que determinada tarefa deve ser desempenhada?”.⁽²²⁾

As *SOPs* sistematizam a melhor maneira de desempenhar uma tarefa, mesmo que a mesma seja desempenhada por diversas pessoas.⁽¹⁹⁾ Dessa forma, o resultado de uma tarefa poderá ser o resultado de como uma *SOP* é redigida, mantida atualizada e consequentemente cumprida.

Com um formato bastante específico, as *SOPs* permitem chegar à conformidade de determinados procedimentos e são, muitas vezes, utilizadas como documentos de treino das Equipas (quer do Promotor quer dos Centros de Investigação).⁽¹⁵⁾

A sua redação pode no entanto levantar algumas questões e/ou dificuldades como é o caso do nível de detalhe a que cada *SOP* deve ir ou de que forma cada documento deve ser implementado numa determinada organização.⁽²²⁾

Para isso, as *SOPs* devem ser redigidas numa linguagem *user-friendly*, de forma sequencial para que leve o seu leitor a fazer o que deve eficientemente e sempre da mesma forma.

A melhor maneira de atingir esse objetivo é antes da redação de qualquer *SOP*, ser redigida uma *SOP Master* que definirá como cada documento será redigido, formatado, mantido e ainda distribuído para ser implementado. Este documento *Master* deverá também definir um sistema de numeração, codificação e revisão das *SOPs* e deverá ter como documento anexo o *template* que deve ser utilizado na redação das mesmas.^(20,22)

Relativamente à estrutura de uma *SOP* existem diversos pontos que devem ser considerados no momento da sua redação e que são apresentados de seguida:⁽²⁰⁾

1. **Cabeçalho ou Cover Page** – deve identificar a organização e para que procedimento se destina através de um título curto e objetivo. Deverá também conter um sistema de controlo de versões através de um número de versão, sistema hierárquico de aprovação, a data de entrada em vigor e ainda um sistema de paginação.
2. **Corpo da SOP:**
 - a. **Objetivo** – incluindo uma breve descrição do conteúdo da *SOP* e o motivo pelo qual está a ser redigida.
 - b. **Âmbito** – descrevendo as condições sobre as quais a *SOP* se aplicará. É dado um pequeno contexto relativo à sua redação que deverá ser curto e objetivo.
 - c. **Responsabilidades** – descrevendo quem é responsável por executar cada atividade mencionada na *SOP*. Neste campo não se colocam nomes próprios (ao contrário do que acontece no sistema hierárquico de aprovação).
 - d. **Procedimento** – caracteriza-se como a parte mais vasta da *SOP* pois descreve, detalhadamente cada fase do procedimento. Para melhorar a estrutura da *SOP* os diferentes procedimentos devem ser divididos em secções e cada secção em passos específicos que deverão ser apresentados sobre forma ordenada ou através de *bullet points*.
 - e. **Documentos relacionados e Anexos** – por vezes a interpretação de uma *SOP* pode requerer a leitura de outra *SOP* ou de outra documentação, como por exemplo fluxogramas resumo que esquematizam o procedimento enunciado ou modelos de formulários que possam ser necessários preencher.
 - f. **Abreviaturas e Definições** – consiste num glossário para todas as palavras, frases, acrónimos e siglas utilizados na redação da *SOP* e enunciados alfabeticamente.

g. Referências – consiste na lista de documentos, leis, regulamentos e orientações, que tenham servido de base à redação da *SOP*.

h. Histórico de Alterações – consiste no local destinado à identificação das revisões e alterações realizadas à *SOP*. Contém a versão, a data de alteração, a razão da alteração e ainda as assinaturas de todos os intervenientes na redação da alteração.

Depois da redação das *SOPs* é fundamental que a organização disponha de um bom sistema de revisão, aprovação e controlo das mesmas e sempre que ocorram alterações essas devem ser documentadas. Preferencialmente, essas alterações devem ser feitas pelo criador original da *SOP* ou sob a sua supervisão.^(20,22)

Uma nova alteração é sinónimo de um novo treino da Equipa e consequentemente de uma nova disponibilização do documento em local acessível, como uma *drive* ou uma *cloud*. Para além disso, a implementação de uma nova *SOP* requer o armazenamento adequado dos documentos que passaram a ser obsoletos para que deixem de ser utilizados como base mas que permaneçam na estrutura da Organização para qualquer consulta necessária.⁽²⁰⁾

Qualquer *SOP* deve ter um período de revisão definido, no entanto, no caso particular das *SOPs* aplicadas à Investigação Clínica esta questão é ainda mais fundamental pois a conformidade com as *guidelines* e legislação pode perder-se com as constantes atualizações regulamentares.^(13,20)

Por tudo anteriormente mencionado, facilmente se percebe que as *SOPs* aliadas a outros documentos de qualidade podem, no âmbito da Investigação Clínica, ser uma grande ajuda na questão da *compliance* com as *Guidelines* e Regulamentos.

No caso específico dos Centros de Investigação Clínica, qualquer Centro é mais atrativo perante o ponto de vista do Promotor e/ ou até de Auditores no caso de dispor de documentos de qualidade, em especial *SOPs* pois dão confiança no que diz respeito ao cumprimento do Protocolo, das *Guidelines* e, consequentemente à obtenção de dados mais standardizados, reproduzíveis e precisos.

A existência de *SOPs* consolida o Sistema de Qualidade do Centro e, caso disponha de meios financeiros, pode inclusivamente ser um forte aliado no processo de Certificação (ver *Secção Definições*).

Por este se tratar de um Relatório de Estágio realizado no âmbito da Coordenação de Estudos Clínicos num Centro de Investigação faz todo o sentido abordar este tema e mais do que isso, concretizá-lo.

Durante o período inicial de Estágio foi proposta a alteração de *SOPs* já existentes no SIIC e também a redação de raiz destes documentos. Este desafio iniciou-se pela definição de quais as atividades mais urgentes para as quais seria necessário redigir as mesmas.

A *SOP Master* foi a primeira identificada como prioridade uma vez que a NOVA CRU não dispunha de nenhuma que visasse a redação de *SOPs* dedicadas aos Centros.

Foi redigida em inglês e teve como modelo o já implementado pelo Departamento de Qualidade da NOVA CRU. Esta *SOP* tem como objetivo principal ser usada como base na redação das restantes *SOPs* com aplicação nos restantes Centros de Investigação que a NOVA CRU coordenada.

Após a redação da *SOP Master*, facilmente se percebeu que todas as tarefas acompanhadas pelos Coordenadores do SIIC no âmbito de um Estudo Clínico (**Figuras 1 e 5**) eram alvos passíveis de se transferir para uma *SOP*, no entanto, é possível através do **Anexo B** confirmar quais foram alteradas e quais foram redigidas integralmente.

SOP Master: Writing SOPs for Application in Clinical Research Centers

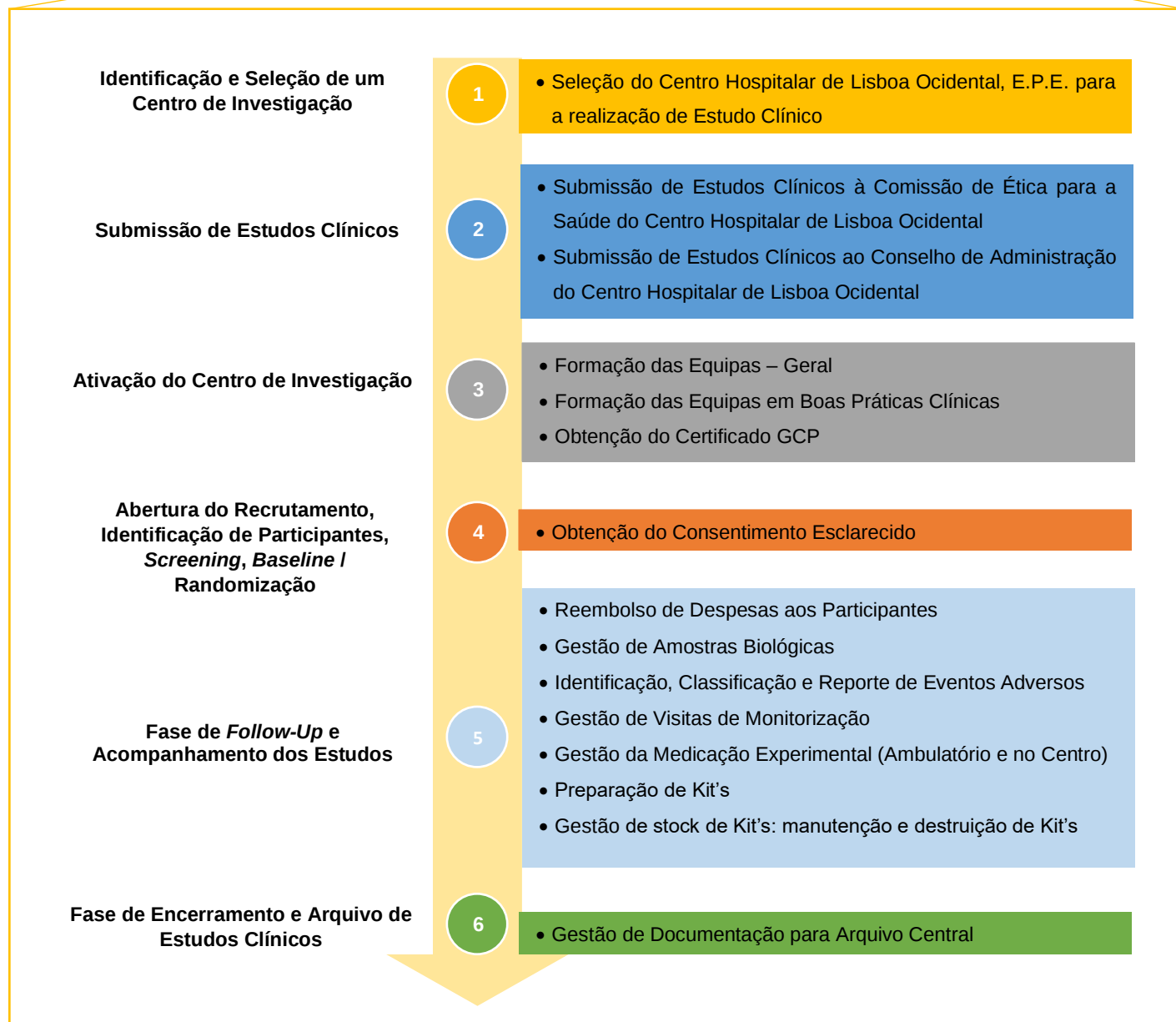


Figura 5 - Fases Integrantes do processo de Condução de um Estudo Clínico e respetivas SOPs alteradas e redigidas para implementação no CHLO

Discussão Crítica

A NOVA CRU destaca-se como uma *Clinical Research Unit* de referência e de excelência na área da Investigação Clínica em Portugal, quer na fase de *Start-Up* de um projeto de Investigação, quer na sua condução envolvendo as componentes de Coordenação e Monitorização de Estudos Clínicos.

O presente Relatório, retrata as atividades decorridas naquele que foi o Estágio Curricular final do MEGIC.

Todas as atividades ocorreram nas unidades hospitalares do CHLO, um dos Centros Hospitalares onde a NOVA CRU apoia a Investigação Clínica.

Inicialmente, o plano de Estágio requeria por parte da aluna o cumprimento de 520 horas obrigatórias de contacto que acabaram por resultar em 696 horas de contacto.

De acordo com o plano de Estágio inicialmente definido entre a Entidade acolhedora e a Orientadora, a aluna cumpriu todas as atividades, sendo a apreciação e o balanço final bastante positivos.

Como será de expectar, o balanço final positivo não é, exclusivamente, resultado do cumprimento do plano de Estágio de forma integral mas sim o resultado da obtenção de aprendizagens práticas que não se conseguem obter apenas através de aulas, teorias, livros ou artigos.

O contacto aprofundado com os Serviços Clínicos de Cardiologia, Cardiologia Pediátrica, Cirurgia Cardiotorácia e Nefrologia do HSC, permitiram a expansão de conhecimento nestes ramos devido às diferentes patologias a que os Estudos acompanhados se focavam. Para além disso, o contacto diário com diferentes pessoas, desde os Participantes (incluindo crianças e idosos), familiares, toda a Equipa de Investigação, *vendors* e ainda os Promotores ou os seus representantes, melhorou significativamente a capacidade de comunicação da aluna e a sua forma de abordagem interpessoal.

Não obstante, dado o número de Estudos acompanhados, facilmente se percebe que a gestão de tempo e o correto planeamento de tarefas devem constar das capacidades de um Coordenador, e o Estágio permitiu à aluna a obtenção dessas mesmas capacidades, em especial quando ficou delegada em Estudos do Serviço de Cardiologia e Nefrologia.

A par de todas as atividades que envolvem a condução de Estudos descritas ao longo deste Relatório, a oportunidade de redação de Documentos de Qualidade para as Unidades Hospitalares – as *SOPs* – foi um desafio recebido de braços abertos mesmo não estando contemplado no plano de Estágio.

Para além de uma excelente oportunidade de contacto com políticas de Qualidade revelaram-se num desafio extra, não só pela carga horária extra que requereu, mas também pelo desafio de escrever documentos fáceis de entender, de aplicar e de permitir obter dados reprodutíveis, tal qual se espera. Fica, sem dúvida, demarcado o início da implementação de um verdadeiro Sistema de Qualidade robusto e do qual a aluna se sente bastante lisonjeada de ter, a par da Doutora Sara Maia, iniciado.

Em suma, o Estágio permitiu uma superação pessoal da aluna tendo em conta os desafios que atravessou, revelando-se por isso num enriquecimento da sua independência e das suas *soft skills* que culminaram, cinco meses depois, na sua contratação e consequente integração da Equipa de Coordenação da NOVA CRU destacada ao CHLO.

Conclusões

A Investigação Clínica é, atualmente e cada vez mais, braço direito da prática clínica comum em Saúde. Em Portugal, embora esta ideia ainda não esteja tão expressa como noutros países do mundo, começa-se a denotar uma forte expansão nesta área que implica inevitavelmente a existência de recursos humanos altamente especializados.

O MEGIC veio fortalecer a formação pós-graduada na área da Investigação Clínica e permitiu, indiscutivelmente, a integração dos seus alunos no ambiente real de trabalho através do Estágio que disponibiliza no seu 2º ano curricular.

O presente Relatório de Estágio é resultado de meio ano de aprendizagens, desafios, algumas adversidades e oportunidades de crescimento pessoal e interpessoal e que acompanhou a condução de vários Estudos, em várias fases, de diferentes Serviços Clínicos do CHLO.

Uma vez contactando com o mundo real de trabalho, facilmente se percebe que a Investigação Clínica é um ramo altamente controlado, regulamentado e regido por determinados regulamentos e leis que asseguram, acima de tudo, o bem estar do Participante.

Por este motivo, a existência de Documentos de Qualidade, tais como as *SOPs* permitem a implementação de um Sistema de Qualidade mais robusto e assegura a existência de um menor número de não conformidades e desvios. Desta forma, a redação de *SOPs* revelou-se num desafio excelente e de elevada utilidade para o SIIC tornando-se por isso no tema dedicado à Monografia integrante do Relatório.

Para concluir, fica a certeza de que a Investigação Clínica embora desafiante é sinónimo de futuro, de inovação e de um melhor acesso a terapias ou diagnósticos de saúde inovadores. Todos os elementos das Equipas de Investigação devem ser denotados em especial os Coordenadores de Estudos Clínicos por todas as tarefas que desempenham funcionando na maioria das vezes como um elo de ligação entre todos os intervenientes.

Bibliografia

1. Ensaaios clínicos em Portugal. [cited 2022 Sep 5]; Available from: www.pwc.pt/s&cfa
2. NOVA Clinical Research Unit - NOVA CRU - NMS > Community > Services to the Community > detail [Internet]. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.nms.unl.pt/en-us/community/-services-to-the-community/detail/serviceid/4521>
3. NOVA CRU | NOVA CRU [Internet]. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://novacru.unl.pt/index.php/nova-cru.html>
4. História - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental [Internet]. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.chlo.min-saude.pt/index.php/centro-hospitalar/historia>
5. Serviços Clínicos [Internet]. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.chlo.min-saude.pt/index.php/servicos-clinicos#>
6. Confidential Disclosure Agreements » Office of Clinical Research (OCR) » Clinical and Translational Science Institute » University of Florida [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://clinicalresearch.ctsi.ufl.edu/services/contracting/confidentiality-disclosure-agreements/>
7. Home - Infarmed [Internet]. [cited 2022 Sep 6]. Available from: <https://www.rnec.pt/31a>
8. Jalôto MJ, Lobato L. ORIENTAÇÕES PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DEPARTAMENTO DE ENSINO, FORMAÇÃO E INVESTIGAÇÃO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO. DEFI do Cent Hosp do Porto [Internet]. 2008 [cited 2022 Feb 27]; Available from: https://defi.chporto.pt/documentos/Orientacoes_para_a_Investigacao_Clinica.pdf
9. The Role of Source Data Verification (SDV) and Source Data Review (SDR) in Driving Clinical Trial Data Quality - Medidata Solutions [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://www.medidata.com/en/life-science-resources/medidata-blog/providing-clarity-on-the-definitions-of-source-data-verification-sdv-and-source-data-review-sdr>
10. Imperial College London. Database Lock [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 9]. Available from: https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/research-and-innovation/research-office/public/RGIT_SOP_046_Database-Lock_v2.0-19-Oct-2020.pdf
11. Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for good clinical practice - ICH Topic E6 (R2). ICH Harmon Tripart Guidel [Internet]. 2016;5(June):52. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf%5Cnhttp://www.stmichaelshospital.com/pdf/research/reb/

good_clinical_practice.pdf

12. Lei n.º 21/2014 - Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16| DRE [Internet]. Available from: <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/lei/2014-56927694>
13. Zon R, Meropol NJ, Catalano RB, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology statement on minimum standards and exemplary attributes of clinical trial sites. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2562–7.
14. Investigação Clínica | AICIB [Internet]. [cited 2022 Jun 15]. Available from: <https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/>
15. Sajdak R, Trembath LA, Thomas KS. The Importance of Standard Operating Procedures in Clinical Trials. *J Nucl Med Technol* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2021 Dec 13];41(3):231–3. Available from: <https://tech.snmjournals.org/content/41/3/231>
16. Baier DM. SOPs in Clinical Research [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 27]. Available from: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/sops-clinical-research>
17. Letter Q - Quality Glossary of Terms, Acronyms & Definitions with Letter Q | ASQ [Internet]. [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://asq.org/quality-resources/quality-glossary/q>
18. Quality Assurance vs Quality Control: Definitions & Differences | ASQ [Internet]. [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://asq.org/quality-resources/quality-assurance-vs-control>
19. Manghani K. Quality assurance: Importance of systems and standard operating procedures. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2011 [cited 2021 Dec 13];2(1):34. Available from: [/pmc/articles/PMC3088954/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23088954/)
20. Hollmann S, Frohme M, Endrullat C, Kremer A, D’Elia D, Regierer B, et al. Ten simple rules on how to write a standard operating procedure. *PLoS Comput Biol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Dec 16];16(9). Available from: [/pmc/articles/PMC7470745/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/337470745/)
21. European Medicines Agency (EMA). ICH GCP (R2) Guideline Good Clinical Practice E6(R2). *Comm Hum Med Prod*. 2018;6(December 2016):1–68.
22. Hamrell MR, Wagman B. Standard operating procedures in clinical research: a beginner’s guide. *Qual Assur J* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2021 Dec 13];5(2):93–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/qaj.130>

Anexos

Anexo A – Horas de Contacto

HORAS DE CONTACTO - ESTÁGIO CURRICULAR CHLO, E.P.E. (2021)

SETEMBRO			
Data	Hora de Entrada	Hora de Saída	Horas por Dia
20/09	10:00	16:30	6:30
21/09	10:00	16:00	6:00
22/09	10:00	16:30	6:30
23/09	9:30	16:00	6:30
27/09	9:00	16:00	7:00
28/09	10:00	16:00	6:00
29/09	8:30	16:00	7:30
30/09	10:00	16:00	6:00

OUTUBRO			
Data	Hora de Entrada	Hora de Saída	Horas por Dia
04/10	9:30	16:30	7:00
06/10	10:00	16:00	6:00
07/10	10:00	16:00	6:00
11/10	10:00	17:00	7:00
12/10	10:00	16:00	6:00
13/10	8:30	16:30	8:00
14/10	9:30	16:30	7:00
18/10	10:00	17:00	7:00
19/10	10:00	17:00	7:00
20/10	8:30	16:30	8:00
21/10	9:30	16:30	7:00
25/10	9:30	16:30	7:00
26/10	Falta por motivo de doença		0:00
27/10	8:30	17:00	8:30
28/10	10:00	17:00	7:00

NOVEMBRO			
Data	Hora de Entrada	Hora de Saída	Horas por Dia
02/11	10:00	17:00	7:00
03/11	8:30	17:30	9:00
04/11	9:30	17:00	7:30
08/11	9:00	16:30	7:30
09/11	9:00	16:00	7:00
10/11	8:30	17:00	8:30
11/11	9:00	17:00	8:00
15/11	9:00	17:00	8:00
16/11	9:00	16:30	7:30
17/11/	8:30	17:00	8:30
18/11	9:00	16:30	7:30
30/11	9:00	16:30	7:30

DEZEMBRO			
Data	Hora de Entrada	Hora de Saída	Horas por Dia
02/12	9:00	17:00	8:00
03/12	9:00	17:00	8:00
06/12	Falta - teste covid		0:00
07/12	9:00	17:00	8:00
09/12	9:00	17:00	8:00
13/12	09:00	16:30	7:30
14/12	09:00	17:00	8:00
15/12	08:30	17:00	8:30
16/12	09:00	16:00	7:00
17/12	09:00	17:00	8:00
22/12	14:00	16:00	2:00

Anexo A – Horas de Contacto

Horas de Contacto - Estágio Curricular CHLO, E.P.E. (2022)

JANEIRO			
Data	Hora de Entrada	Hora de Saída	Horas por Dia
03/01	09:00	17:30	8:30
04/01	09:00	17:30	8:30
05/01	08:00	18:00	10:00
06/01	09:30	16:30	07:00
07/01	09:00	18:00	09:00
10/01	09:00	17:00	08:00
11/01	09:00	17:00	08:00
12/01	08:30	17:00	08:30
13/01	08:30	17:00	08:30
14/01	Apresentação trabalho MEGIC		0:00
17/01	09:00	17:30	08:30
18/01	09:00	16:00	07:00
19/01	08:30	17:00	08:30
20/01	09:00	16:30	07:30
21/01	Falta - motivos pessoais		0:00
24/01	09:00	17:00	08:00
25/01	09:00	17:00	08:00
26/01	08:30	17:00	08:30
27/01	08:30	16:30	08:00
28/01	09:00	16:30	07:30
31/01	Infeção Covid-19		0:00

FEVEREIRO			
Data	Hora de Entrada	Hora de Saída	Horas por Dia
01/02	Infeção Covid-19		2:30
02/02	Infeção Covid-19		5:00
03/02	Infeção Covid-19		0:00
04/02	Infeção Covid-19		5:30
07/02	09:00	16:30	07:30
08/02	09:00	18:00	09:00
09/02	08:00	17:00	09:00
10/02	09:00	18:30	09:30
11/02	09:00	17:00	08:00
14/02	09:00	17:00	08:00
15/02	09:00	17:00	08:00
16/02	08:30	17:00	08:30
17/02	10:00	18:00	08:00
18/02	09:00	17:30	08:30
21/02	09:00	16:30	07:30
22/02	08:00	15:30	07:30
23/02	08:00	16:30	08:30
24/02	09:30	16:30	07:00
28/02	09:00	16:00	07:00

MARÇO			
Data	Hora de Entrada	Hora de Saída	Horas por Dia
02/03	08:00	16:00	08:00
07/03	09:00	17:00	08:00
08/03	09:00	16:30	07:30
09/03	08:00	17:00	09:00
16/03	08:30	10:00	01:30
18/03	09:00	17:30	08:30
21/03	09:00	18:30	09:30
22/03	09:00	17:00	08:00
23/03	08:00	17:00	09:00
28/03	09:00	18:00	09:00
29/03	09:00	17:30	08:30
30/03	08:30	10:30	02:00
31/03	09:00	17:30	08:30
TOTAL HORAS DE CONTACTO			
2021	317h		
2022	379h		
TOTAL	696h		

Anexo B – Standard Operating Procedures redigidas ou adaptadas e respetiva codificação

TÍTULO ORIGINAL	TÍTULO ADAPTADO	ATIVIDADE DESEMPENHADA
<i>Writing SOPs for Application in Clinical Research Centers</i>	Não aplicável	Redação
Submissão de Estudos CES	Submissão de Estudos Clínicos à Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental	Adaptação <i>major</i>
Submissão Estudos CA	Submissão de Estudos Clínicos ao Conselho de Administração do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental	Adaptação <i>major</i>
Formação Equipas BPC	Formação das Equipas - Geral	Adaptação <i>minor</i>
Formação das Equipas em Boas Práticas Clínicas	Não aplicável	Adaptação <i>minor</i>
Elaboração e atualização, manutenção e arquivo dos GCPs das equipas	Obtenção do Certificado GCP	Redação
Seleção do Centro	Seleção do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. para a realização de Estudo Clínico	Adaptação <i>major</i>
Obtenção Consentimento Informado	Obtenção do Consentimento Esclarecido	Adaptação <i>major</i>
Reembolso Participantes Geral	Reembolso de despesas aos Participantes	Adaptação <i>major</i>
Circuito de Amostras Biológicas - Recolha, Processamento e Transporte	Gestão de Amostras Biológicas	Redação
Report de Eventos Adversos e Eventos Adversos Graves	Identificação, Classificação e Report de Eventos Adversos	Redação
Gestão de Visitas de Monitorização	Não aplicável	Redação
Gestão do Arquivo	Gestão de Documentação para Arquivo Central	Redação
Circuito do Medicamento Experimental	Gestão da Medicação Experimental - Administração em Ambulatório	Redação
Circuito do Medicamento Experimental	Gestão da Medicação Experimental - Administração no Centro	Redação
Elaboração de <i>kits</i>	Preparação de <i>kits</i>	Redação
Destruição de <i>kits</i> expirados ou não utilizados	Gestão de stock de <i>kits</i> : manutenção e destruição de <i>Kits</i>	Redação
Elaboracao_atualizacao_manutencao_Base_GCPs	Não aplicável	Adaptação <i>minor</i>

Certificate *of* Completion

Medidata Classic Rave EDC Essentials for Clinical Research
Coordinators

Name: Daniela Abreu

Date of Completion: 18 Mar 2022



Certificate *of* Completion

Rave Query Management

Name: Daniela Abreu

Date of Completion: 18 Mar 2022

Certificate *of* Completion

Classic Rave EDC Lab Data Handling

Name: Daniela Abreu

Date of Completion: 18 Mar 2022

