



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO COVA DA BEIRA

MIGUEL RABASQUINHO RIBEIRO

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

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

Julho, 2022



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM COORDENAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS NO CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO COVA DA BEIRA

Miguel Rabasquinho Ribeiro

Orientadores: Prof.^ª Doutora Maria Teresa Herdeiro, Professora Auxiliar, Departamento de Ciências Médicas,
Universidade de Aveiro

Prof.^ª Doutora Ana Ramalinho, Professora Auxiliar Convidada, Departamento de Ciências Médicas, Universidade da
Beira Interior

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

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

Julho, 2022

Resumo

O presente relatório enquadra-se como parte integrante do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica e visa a conclusão do ciclo de estudos e obtenção do grau de Mestre no mesmo. Tendo em vista o seu desenvolvimento, foi realizado um estágio curricular na área de coordenação de estudos clínicos, que decorreu no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira.

Este estágio teve como principal objetivo a aplicação prática de conhecimentos teóricos abordados ao longo do mestrado supracitado, permitindo o desenvolvimento de *soft skills* relacionadas com o ambiente real de trabalho. Para além disso, possibilitou a execução e acompanhamento de atividades de coordenação de estudos em contexto hospitalar, bem como o desenvolvimento de técnicas e ferramentas que permitiram ultrapassar dificuldades e desafios inerentes às responsabilidades de um coordenador de estudos clínicos.

Neste relatório é apresentada uma contextualização teórica sobre a investigação clínica, seguida de uma revisão bibliográfica sobre o tema “Descentralização e Desmaterialização dos Ensaios Clínicos”. Posteriormente, são descritas e quantificadas as atividades de coordenação de estudos clínicos desenvolvidas no decorrer do estágio curricular.

Esta experiência curricular permitiu, por um lado, acompanhar diariamente a dinâmica na prática de investigação clínica numa unidade hospitalar e, por outro, desenvolver competências e aptidões, a nível pessoal e profissional, fundamentais na gestão de estudos clínicos.

Palavras-chave: Estágio Curricular, Investigação Clínica, Ensaios Clínicos Descentralizados, Coordenação de Estudos Clínicos.

Abstract

This report is an integral part of the Master's degree in Clinical Research Management and it aims to complete this cycle of studies and obtain its degree. In order to develop it, a curricular internship was carried out in the area of clinical research coordination, which took place at *Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira*.

The main objective of the internship was the practical application of the theoretical knowledge covered throughout the aforementioned master's degree, allowing the development of soft skills related to a real work environment. In addition, it allowed the performance and monitoring study coordination activities in a hospital environment, as well as the development of techniques and tools that made possible the overcoming of difficulties and challenges inherent to the responsibilities of a clinical research coordinator.

In this report a theoretical contextualization on clinical research is presented, followed by a bibliographic review on the topic "Decentralization and Dematerialization of Clinical Trials". Subsequently, the clinical trial coordination activities developed during the curricular internship are described and quantified.

This curricular experience allowed, on one hand, to follow the daily dynamics of a clinical research practice in a hospital unit and, on the other hand, to develop personal and professional skills and aptitudes that are fundamental in the management of clinical trials.

Keywords: Curricular Internship, Clinical Research, Decentralized Clinical Trials, Clinical Studies Coordination.

Agradecimentos

À Universidade NOVA e à Universidade de Aveiro, em particular à Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro e à Professora Doutora Nélia Gouveia pela excelente iniciativa com a realização deste ciclo de estudos.

A todos os docentes do mestrado, por todo o conhecimento que transmitiram ao longo do mesmo e por sempre se demonstrarem disponíveis a ajudar e esclarecer todos os estudantes.

À Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro, orientadora do meu estágio curricular, por todo o acompanhamento e orientação ao longo do mesmo, e por toda a sua dedicação e disponibilidade demonstrada na escrita e revisão deste relatório.

À Professora Doutora Ana Ramalinho, co-orientadora do estágio curricular, pela oportunidade de realizar o estágio nesta instituição, por todo o apoio e suporte prestado, pela confiança depositada em mim e por toda a ajuda demonstrada durante e após o período de estágio.

Aos meus colegas de mestrado, por toda a partilha de conhecimento ao longo do mesmo e por todos os momentos que passamos juntos, que tornaram esta experiência bastante enriquecedora.

À minha família, especialmente aos meus pais e irmão pelo apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso académico, por estarem sempre presentes em todos os momentos e por todos os valores que me transmitiram, que me fizeram nunca desistir.

À minha namorada Catarina, por todo o apoio e força que me transmitiu, e especialmente por sempre acreditar em mim e nas minhas capacidades. Sempre me motivou a fazer mais e melhor, é um pilar fundamental na minha vida.

A todos os meus amigos, acima de tudo pela amizade, compreensão e por me proporcionarem todo o equilíbrio necessário na minha vida.

Índice

Lista de figuras	viii
Lista de tabelas.....	ix
Lista de abreviaturas	x
1. Introdução	1
2. Capítulo 1 – Descentralização e Desmaterialização dos Ensaio	2
2.1. Investigação clínica e ensaios: Estado de arte	2
2.1.1. Classificação de estudos clínicos.....	2
2.1.2. Fases do desenvolvimento clínico	7
2.1.3. Enquadramento regulamentar	9
2.1.4. Autoridades éticas e regulamentares	10
2.2. Ensaio	11
2.3. Descentralização e desmaterialização dos ensaios clínicos	12
2.3.1. Origem e evolução histórica dos ensaios clínicos descentralizados.....	13
2.3.2. Impacto da COVID-19 nos ensaios clínicos descentralizados.....	14
2.3.3. Oportunidades dos ensaios clínicos descentralizados.....	15
2.3.4. Vantagens e desvantagens dos ensaios clínicos descentralizados.....	16
3. Capítulo 2 – Coordenação de Estudos Clínicos no Centro Hospitalar	19
Cova da Beira.....	19
3.1. Objetivos do estágio	19
3.2. Instituição de acolhimento	20
3.3. Investigação clínica no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira	21
3.3.1. Organização do departamento de investigação clínica.....	21
3.3.2. Evolução da investigação clínica no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira	23
3.4. Descrição do estágio	23
3.4.1. Questionário de exequibilidade e visita de qualificação.....	26
3.4.2. Processo de submissão às autoridades éticas e regulamentares.....	28
3.4.3. Visita de início	31

3.4.4. Identificação de potenciais participantes	34
3.4.5. Visita de participantes	35
3.4.5.1. Visita de <i>screening</i>	36
3.4.5.2. Visita de <i>baseline</i>	40
3.4.5.3. Visita de acompanhamento	41
3.4.5.4. Visita de fim da medicação experimental	44
3.4.5.5. Visita de <i>follow-up</i>	45
3.4.6. Organização e atualização do <i>investigator site file</i>	46
3.4.7. Organização e atualização de <i>dossiers</i> de doentes	48
3.4.8. Preenchimento de cadernos de recolha de dados	49
3.4.8.1. Notificação de eventos adversos	51
3.4.9. Gestão de amostras biológicas	52
3.4.9.1. Laboratório local	53
3.4.9.2. Laboratório central	54
3.4.10. Visitas de monitorização	56
3.4.11. Visita de encerramento do estudo	59
4. Análise SWOT	62
5. Discussão	64
6. Conclusão	66
Bibliografia	67
Anexo A – Organograma do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, EPE	72
Anexo B – Declaração da Instituição Acolhedora	73
Anexo C – Parecer da Orientadora	74
Anexo D – Plano de Atividades de Estágio	75
Anexo E – Certificado de Boas Práticas Clínicas	78
Anexo F – Certificado <i>International Air Transportation Association</i>	79

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma da classificação de estudos clínicos	6
Figura 2. Organograma do centro de investigação clínica	22
Figura 3. Circuito de autorização de investigação clínica apoiada pelo GEC no CHUCB.	31
Figura 4. Visitas de participantes durante o período de estágio curricular no CHUCB.	36

Lista de tabelas

Tabela 1. Diferentes fases dos ensaios clínicos.....	8
Tabela 2. Caracterização geral dos estudos clínicos	24
Tabela 3. Atividades realizadas nos estudos clínicos durante o estágio curricular	25

Lista de abreviaturas

AE - Evento Adverso (do inglês, *Adverse Event*)

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

BPC - Boas Práticas Clínicas

CA - Conselho de Administração

CDA - Acordo de Confidencialidade

CEC - Comissão de Ética Competente

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES - Comissão de Ética para a Saúde

CHUCB - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E.

CIC - Centro de Investigação Clínica

CNPD - Comissão Nacional de Proteção de Dados

CRF - Cadernos de Recolha de Dados (do inglês, *Case Report Form*)

CRO - Entidade Representante do Promotor (do inglês, *Contract Research Organization*)

CTIS - Sistema de Informação de Ensaio Clínicos (do inglês, *Clinical Trials Information System*)

CTTI - *Clinical Trials Transformation Initiative*

CV - *Curriculum Vitae*

DCT - Ensaio Clínicos Descentralizados (do inglês, *Decentralized Clinical Trials*)

ECG - Eletrocardiograma

eCRF - Caderno de Recolha de Dados eletrónico (do inglês, *electronic Case Report Form*)

ECRIN - Rede Europeia de Infraestruturas para a Investigação Clínica (do inglês, *European Clinical Research Infrastructure Network*)

EMA - Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*)

EPE - Entidade Pública Empresarial

FDA - *Food and Drug Administration*

GEC - Gabinete de Ensaio Clínicos

GII - Gabinete de Investigação e Inovação

IATA - *International Air Transportation Association*

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

ISF - *Dossier do Investigador (do inglês, Investigator Site File)*

IWRS - Sistema de Resposta Interativa por Web (do inglês, *Interactive Web Response System*)

MEGIC - Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

PtCRIN - Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (do inglês, *Portuguese Clinical Research Infrastructure Network*)

RCT - Ensaio Clínicos Randomizados (do inglês, *Randomized Controlled Trials*)

RGPD - Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados

SAE - Evento Adverso Grave (do inglês, *Serious Adverse Event*)

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

1. Introdução

O presente relatório surge como parte integrante do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC) e visa a conclusão do ciclo de estudos e obtenção do grau de Mestre no mesmo. Para o seu desenvolvimento, foi realizado um estágio curricular na área de coordenação de estudos clínicos, que decorreu no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E (CHUCB), entre 20 de setembro de 2021 e 25 de março de 2022, com uma duração total de 586 horas, sob a orientação da Professora Doutora Teresa Herdeiro, Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro, e co-orientação da Professora Doutora Ana Ramalhinho, coordenadora do Gabinete de Ensaio Clínicos (GEC) no CHUCB.

Neste relatório encontram-se descritas as várias atividades exercidas durante o decorrer do estágio, bem como as competências profissionais e pessoais adquiridas, estando este dividido em dois grandes capítulos.

O **capítulo 1** é iniciado por uma breve contextualização teórica sobre o estado de arte na investigação clínica, sendo seguida uma reflexão sobre importância dos ensaios clínicos e aqueles que são os seus desafios atuais. Posteriormente, é realizada a revisão bibliográfica do tema “Descentralização e Desmaterialização dos Ensaio Clínicos”, sendo abordada a sua origem, evolução histórica e a forma como esta foi afetada pela COVID-19, bem como as oportunidades e desafios inerentes a estes ensaios.

No **capítulo 2** é realizada uma análise do estágio curricular desenvolvido. Neste são expostos os objetivos definidos para o desenvolvimento do estágio e realizada uma apresentação breve da instituição e departamento de investigação clínica que o acolheu. São ainda descritas e quantificadas as atividades desenvolvidas no decorrer do estágio, apresentada uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), culminando com a reflexão geral sobre a experiência curricular.

2. Capítulo 1 – Descentralização e Desmaterialização dos Ensaio Clínicos

2.1. Investigação clínica e ensaios: Estado de arte

A investigação clínica é considerada segundo a Lei n.º 21/2014 como “*todo o estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde*”¹. Esta desempenha um papel fundamental na investigação médica e em saúde, sendo essencial para produzir conhecimento científico sobre o desenvolvimento, prevenção e tratamento das doenças humanas².

De modo a assegurar as melhores práticas na condução da investigação clínica, foram elaboradas inúmeras recomendações e orientações ao longo dos tempos, relativas à segurança dos participantes nos estudos clínicos, que são regularmente produzidas e atualizadas por associações científicas. Os princípios das Boas Práticas Clínicas (BPC), estabelecidos nas diretrizes da *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, são um padrão internacional de qualidade ética e científica para o desenho, condução, registo e divulgação de resultados de estudos clínicos. A conformidade com este conjunto de normas e orientações garante por um lado, a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos e, por outro, a fiabilidade e robustez dos dados produzidos^{3,4}.

2.1.1. Classificação de estudos clínicos

A integridade científica e a credibilidade dos dados de um estudo clínico dependem do desenho clínico utilizado. O tipo de desenho escolhido para responder a uma determinada questão de investigação deve ser definido pela natureza da questão, o objetivo da investigação e a disponibilidade de recursos^{5,6}.

A Lei da Investigação Clínica define estudo clínico como “qualquer estudo sistemático, conduzido no ser humano ou a partir de dados de saúde individuais, destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de:

- *fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde,*
- *de processos de saúde ou de doença,*
- *do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou serviços de saúde, através de aspetos biológicos, comportamentais, sociais ou organizacionais”¹.*

Os estudos clínicos podem ser classificados, de um ponto de vista epidemiológico, em duas categorias gerais: observacionais e experimentais, com base na atribuição ou não das exposições por parte do investigador⁷.

Nos estudos observacionais o investigador não faz qualquer intervenção e apenas se limita a observar e documentar uma relação natural entre a exposição e o resultado que está a estudar. Por sua vez, estes estudos podem subdividir-se em analíticos ou descritivos. Os estudos analíticos caracterizam-se por apresentar um grupo de comparação, ou controlo, e pela identificação da direção temporal, enquanto que os estudos descritivos não^{6,7}.

Os estudos observacionais descritivos descrevem os dados de uma ou mais características de um grupo de indivíduos. Estes estudos são utilizados para identificar padrões ou tendências, mas não estabelecem possíveis associações causais^{5,6}.

Os estudos observacionais analíticos pretendem testar uma ou mais hipóteses específicas, tipicamente se uma exposição é um fator de risco para uma doença ou se uma intervenção é eficaz na prevenção ou cura de patologias, de forma a estabelecer relações causais entre variáveis. Este tipo de estudos pode ainda dividir-se em estudos coorte, transversais e caso-controlo^{5,6}.

Nos estudos coorte, o investigador compara dois grupos: um com participantes expostos e outro com participantes não expostos a um determinado fator. De seguida faz o acompanhamento de ambos os grupos, durante um determinado período de tempo, com o objetivo de verificar a incidência de uma situação clínica. Estes estudos podem ser ainda classificados em retrospectivos ou prospetivos, de acordo com a sua natureza temporal, isto é, o espaço temporal no qual ocorreu a investigação em relação ao desenvolvimento do

resultado. Desta forma, nos estudos coorte retrospectivos, o resultado de interesse já aconteceu em cada participante, procedendo-se à recolha dos dados pretendidos. Por outro lado, nos estudos prospetivos, o resultado ainda não ocorreu quando o estudo se iniciou, sendo os participantes seguidos durante um período de tempo para determinar a ocorrência do resultado^{6,7}.

Nos estudos transversais é observada uma população num único momento, permitindo determinar a exposição e o resultado simultaneamente. Desta forma, estes estudos permitem aferir a prevalência de uma determinada patologia, sem ter em conta a sua dimensão temporal^{7,8}.

Por último, nos estudos caso-controlo, o investigador distribui os participantes em dois grupos, um com o resultado (caso) e outro sem o resultado (controlo). De seguida, verifica, retrospectivamente, a prevalência da exposição a um determinado fator e se essa exposição pode, ou não, estar associada com o resultado⁷.

Os estudos experimentais caracterizam-se pela intervenção do investigador, de alguma forma, no decorrer do estudo. Esta intervenção consiste numa “*alteração, influência ou programação dos cuidados de saúde, dos comportamentos ou dos conhecimentos dos participantes ou cuidadores, com a finalidade de descobrir ou verificar efeitos na saúde*”¹. A exposição a medicamentos e a utilização de dispositivos médicos constituem dois exemplos de intervenções experimentais que podem ser atribuídas aos participantes, na condução de um estudo experimental. No contexto da Lei da Investigação Clínica, um estudo clínico com intervenção de medicamentos é denominado de ensaio clínico⁸.

Os estudos experimentais podem também ser subdivididos em dois tipos: randomizados e não randomizados, consoante a atribuição das exposições ocorrer por meio de uma técnica aleatória ou pela utilização de outro tipo de método, respetivamente^{7,9}.

Os estudos não randomizados consistem em alocar de uma forma não aleatória, pelo investigador, os participantes aos diferentes grupos do estudo, sendo posteriormente seguidos ao longo do tempo⁷.

Por outro lado, nos Ensaio Clínicos Randomizados (RCT, do inglês *Randomized Controlled Trials*), a intervenção é atribuída a cada participante através de uma técnica aleatória. Estes estudos são considerados o “*gold standard*” na investigação clínica, uma

vez que são os que oferecem melhores respostas sobre a eficácia de diferentes terapias ou intervenções. Estes ensaios consistem em randomizar os participantes com características semelhantes em dois ou mais grupos, nos quais uns recebem a intervenção experimental e outros recebem placebo ou *standard of care*. Para além disso, estes ensaios são os únicos que eliminam o viés de seleção e reduzem as variáveis de confundimento na investigação clínica. O viés é definido como "*qualquer erro sistemático no desenho, realização ou análise de um estudo que resulte numa estimativa errada do efeito de uma exposição sobre o risco da doença*"¹⁰. De realçar que, ao contrário dos restantes estudos clínicos, os RCT apenas incluem participantes que tenham passado por um processo de *screening*, de acordo com o protocolo do estudo^{5,7,11}.

Os desenhos de estudos de investigação clínica, como mencionado anteriormente, podem ser de diferentes tipos, cada um com as suas vantagens e limitações. A figura 1 sintetiza os tipos de estudos clínicos supramencionados. Neste relatório, o foco principal será os ensaios clínicos, que iram ser abordados pormenorizadamente nas seguintes secções.

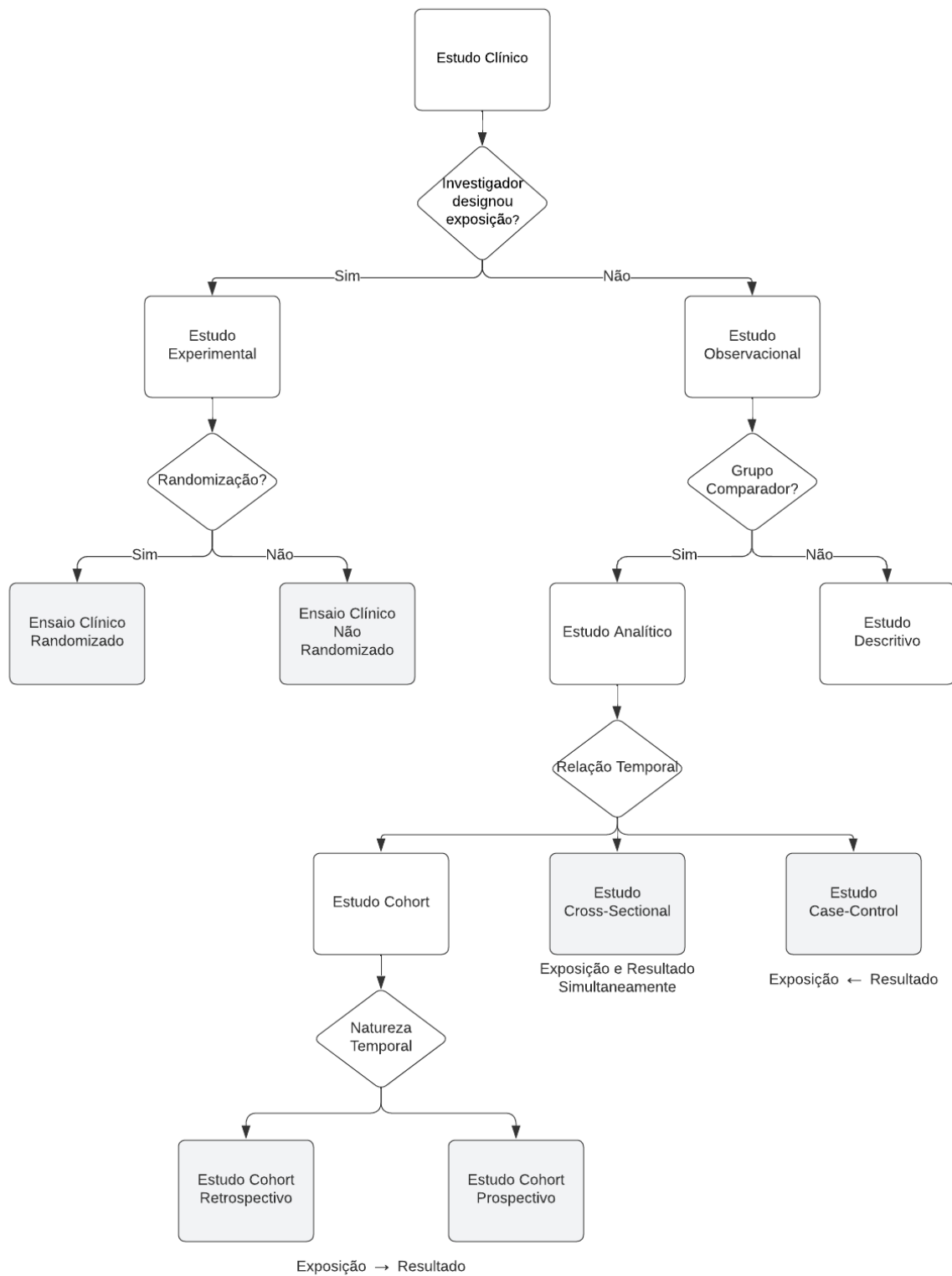


Figura 1. Fluxograma da classificação de estudos clínicos (adaptado de 6,7).

2.1.2.Fases do desenvolvimento clínico

O propósito da investigação clínica consiste na produção de conhecimento científico, tendo em vista complementar a lacuna que existe desde a compreensão de ciência básica e animal até aos cuidados dos doentes, com o objetivo de melhorar os resultados médicos. O desenvolvimento clínico é uma etapa fundamental neste processo, que culmina com a introdução de novos medicamentos ou tratamentos no mercado^{12,13}.

Os ensaios clínicos desempenham um papel central no desenvolvimento clínico, uma vez que devido as características anteriormente mencionadas, produzem uma maior evidência científica, o que permite obter dados robustos sobre a segurança e eficácia dos produtos experimentais. Estes são, geralmente, constituídos por quatro fases temporais, podendo ser classificados consoante o objetivo do estudo. A tabela 1 apresenta, de uma forma sucinta, as quatro fases de desenvolvimento de um medicamento^{5,7,14}.

Tabela 1. Diferentes fases dos ensaios clínicos (adaptado de ^{14,15}).

Tipo de Estudo	Objetivo do Estudo	População-alvo	Duração Média
Farmacologia Humana (Fase I)	Avaliar a segurança e a tolerabilidade do medicamento experimental.	10 a 100 voluntários saudáveis	1.5 anos
Terapêutica Exploratória (Fase II)	Determinar a dose e avaliar a eficácia terapêutica do medicamento experimental.	100 a 600 doentes	2 anos
Terapêutica Confirmatória (Fase III)	Comprovar a eficácia do medicamento e estabelecer o seu perfil de segurança	1000 a 5000 doentes	3 anos
Uso Terapêutico (Fase IV)	Melhorar a compreensão da relação risco-benefício e recolher informação de segurança do medicamento quando utilizado na prática clínica.	Variável	Variável

Após a fase clínica (fase I a III) procede-se à avaliação dos dados obtidos. Esta é realizada por parte das autoridades competentes nacionais e a nível europeu, pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês, *European Medicines Agency*), com o objetivo da obtenção da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Estas entidades avaliam a segurança, eficácia e qualidade do medicamento. Após a obtenção do AIM, ocorre assim a fase IV, na qual se recolhe informação adicional sobre o comportamento do medicamento, quando utilizado na prática clínica¹⁵.

Embora este processo seja frequentemente descrito como constituído por quatro fases temporais (fase I a IV), é importante realçar que o conceito de fase é uma descrição e não um requisito, sendo que as fases se podem sobrepor¹⁴.

2.1.3. Enquadramento regulamentar

Devido à sua natureza, a investigação clínica exige a aplicação de um conjunto de legislações por parte das autoridades éticas e regulamentares competentes.

No sentido de harmonizar as disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros, respeitantes à aplicação das BPC na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, foi publicada a Diretiva n.º 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril. Cada Estado-Membro ficou responsável por transpor esta diretiva para a legislação nacional. Assim sendo, em Portugal, vigora atualmente a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho^{16,17}.

O novo Regulamento Europeu nº536/2014 entrou em vigor a 31 de janeiro de 2022, revogando a Diretiva 2001/20/CE e provocando uma mudança de paradigma no panorama europeu relativamente à realização de ensaios clínicos¹⁸.

A maior novidade é a criação de uma plataforma eletrónica a nível comunitário, designada por Sistema de Informação de Ensaio Clínicos (CTIS, do inglês *Clinical Trials Information System*), que passará a centralizar todos os procedimentos relativos à obtenção de autorização para a realização de ensaios clínicos, na União Europeia e no Espaço Económico Europeu. Para além disso, o novo Regulamento permitirá também melhorar a segurança dos participantes de ensaios clínicos e garantirá uma maior fiabilidade e qualidade da informação recolhida. O objetivo é reunir as condições para tornar a União Europeia e o Espaço Económico Europeu locais mais atrativos para a prática de investigação clínica, essencial para o desenvolvimento científico¹⁸.

Relativamente à proteção das pessoas singulares, no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais, está atualmente em vigor a Lei n.º 58/2019, de 8 de agosto, que assegura a aplicação do Regulamento Europeu 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril, doravante designado Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD)¹⁹.

2.1.4. Autoridades éticas e regulamentares

Em relação às entidades envolvidas no processo regulamentar, no âmbito da investigação clínica em Portugal, destacam-se a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD). Estas entidades têm um papel preponderante no processo de submissão de estudos clínicos em Portugal¹⁵.

O INFARMED tem por missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, de acordo com os mais elevados padrões de proteção da saúde pública. Esta entidade é a autoridade competente em matéria de ensaios clínicos, de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou de produtos cosméticos e de higiene corporal. Desta forma compete ao INFARMED autorizar a realização dos ensaios clínicos, monitorizando a segurança da utilização dos medicamentos experimentais, garantindo o acompanhamento dos mesmos de acordo com a legislação aplicável^{1,17,20}.

A CEIC é um organismo independente, cujo objetivo é o de garantir a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos clínicos, através da emissão de um parecer ético sobre os protocolos de investigação que lhe são submetidos^{1,21}.

De acordo com a legislação em vigor, todos os estudos clínicos realizados em Portugal necessitam de um parecer favorável por parte da Comissão de Ética Competente (CEC). Contudo, a CEC responsável pela emissão do parecer depende do tipo de estudo clínico. No caso de se tratar de ensaios clínicos ou estudos com intervenção de dispositivos médicos, a CEC é a própria CEIC, que emite um parecer único, exceto nos casos em que a CEIC designe uma Comissão de Ética para a Saúde (CES). Nos restantes estudos, incluindo os estudos observacionais, a CEC é a CES do centro onde está a decorrer o estudo, porém no caso deste não dispor de uma CES, então a CEC é a CEIC ou uma CES designada¹.

A CNPD, entidade administrativa independente, é responsável por controlar e fiscalizar o cumprimento do RGPD e da Lei n.º 58/2019, de forma a defender os direitos,

liberdades e garantias das pessoas singulares no âmbito do tratamento dos seus dados pessoais¹⁹.

2.2. Ensaio clínico: A sua importância e os seus desafios atuais

Reconhecendo a importância de todas as vertentes da investigação clínica, é um facto que os ensaios clínicos são considerados a principal referência no desenvolvimento de novos medicamentos. Como referido anteriormente, estes ensaios têm uma enorme importância nos dias de hoje, sendo fundamentais para o avanço do conhecimento e melhoria dos cuidados de saúde, através do desenvolvimento e comercialização de terapias inovadoras¹⁵.

No entanto, apesar de todos os benefícios associados, os ensaios clínicos, atualmente, são considerados lentos, caros e ineficazes. O recrutamento e a retenção de participantes continuam a ser os principais desafios inerentes aos ensaios clínicos. Cerca de 50 a 60% dos ensaios não consegue atingir o número proposto de participantes, provocando assim atrasos no desenvolvimento clínico, o que implica um consumo elevado de tempo e um aumento de custos associados²²⁻²⁵.

Existem inúmeros fatores que aumentam a dificuldade em recrutar e manter os participantes nos estudos, entre os quais se destacam, as viagens ao centro de ensaio e as limitações financeiras dos participantes. Estes aspetos são essenciais para garantir a validade científica do ensaio, sendo que o insucesso neste processo pode levar a que o estudo produza resultados potencialmente enviesados. Outro desafio inerente aos ensaios clínicos é o facto de possuírem critérios de elegibilidade restritos, o que pode não retratar totalmente a população de doentes para a qual a nova terapia pretende tratar²⁶⁻²⁹.

A incorporação das tecnologias digitais em saúde poderá ajudar a superar os desafios supramencionados. Os promotores procuram continuamente tornar os seus ensaios clínicos mais rápidos e que a participação nestes constitua uma melhor experiência tanto para os participantes como para toda a equipa de investigação. A descentralização da investigação clínica, através da realização de Ensaio Clínicos Descentralizados (DCT do inglês, *Decentralized Clinical Trials*), pode ser uma excelente oportunidade para atingir esse mesmo objetivo^{30,31}.

2.3. Descentralização e desmaterialização dos ensaios clínicos

Existem muitos termos distintos para se referir a DCT, como por exemplo, ensaios clínicos virtuais, remotos ou direcionados para o participante. Para efeitos de terminologia, neste relatório utiliza-se o termo descentralizado. Segundo as recomendações da *Clinical Trials Transformation Initiative* (CTTI), define-se DCT como estudos conduzidos com recurso à telemedicina ou a prestadores de cuidados de saúde móveis/locais, utilizando processos e tecnologias diferentes dos ensaios clínicos tradicionais^{32,33}.

Os ensaios clínicos tradicionais caracterizam-se por serem centrados nos centros de ensaio, isto é, toda a atividade relacionada com o ensaio ocorre no centro. É o local onde os participantes realizam todos os procedimentos e são monitorizados, de forma a determinar a segurança e eficácia do medicamento experimental³⁴.

Por outro lado, os DCT, através das potencialidades emergentes da tecnologia, são ensaios com abordagens centradas no participante. Estes caracterizam-se pelo uso de ferramentas digitais que possibilitam uma menor dependência, tanto do centro de ensaio, como dos intermediários para a recolha de dados. O desenho e a implementação de DCT não tem que ser uma abordagem de “tudo-ou-nada”. Estes estudos podem, assim, ser classificados como parcialmente descentralizados (também denominados de híbridos) ou totalmente descentralizados, dependendo do grau de descentralização^{34–37}.

Os DCT híbridos, como o próprio nome indica, incluem elementos tanto de ensaios clínicos tradicionais, como ensaios descentralizados. Por exemplo, neste modelo, podem ser realizadas algumas visitas ou procedimentos no centro de ensaio e outras na casa do participante ou de forma virtual^{36,37}.

Por outro lado, os DCT totalmente descentralizados não exigem a ida dos participantes ao centro de ensaio, sendo a maior parte das etapas do ensaio realizadas sem haver interações físicas entre os participantes e os elementos da equipa de investigação. De realçar que este tipo de DCT pode não ser apropriado para todo o tipo de investigação clínica desenvolvida nos dias de hoje. Por exemplo, em estudos que requerem intervenções frequentes ou complexas, como a modificação da dose ou a recolha de biópsias, é necessário pessoal altamente qualificado e/ou instalações e equipamentos de saúde específicos, para realizar estes procedimentos. Assim sendo, será mais adequado

que estes estudos sejam realizados nas instalações do centro do ensaio, com os recursos necessários^{35,37,38}.

2.3.1. Origem e evolução histórica dos ensaios clínicos descentralizados

Os DCT surgiram no ano de 2001, contudo terá sido com o aparecimento da mais recente pandemia de COVID-19 que este tipo de ensaio clínico ganhou um maior relevo no mundo da investigação clínica³⁵.

O primeiro estudo a adotar elementos descentralizados foi um ensaio clínico randomizado cujo objetivo foi o de avaliar a eficácia e segurança do medicamento Tadalafil no tratamento da disfunção erétil. Durante a sua condução foram utilizadas funcionalidades da *internet*, desde o processo do consentimento informado até ao encerramento do estudo³⁹.

O primeiro ensaio clínico totalmente descentralizado terá sido promovido pela *Pfizer* em 2011, tendo sido denominado REMOTE (*Research On Electronic Monitoring Of Overactive Bladder Treatment Experience*). Nessa altura o medicamento experimental já se encontrava aprovado e no mercado, sendo que a indústria farmacêutica apenas pretendia comparar uma abordagem tradicional com uma abordagem mais descentralizada, de forma a determinar a exequibilidade, ou não, dos DCT no futuro^{40,41}.

Para tal, os investigadores do estudo recrutaram participantes apenas através da *internet* e, durante a condução do ensaio, utilizaram questionários *online* e diários eletrónicos. Para além disso, não ocorreram visitas aos centros, por parte dos participantes, e toda a medicação experimental foi entregue diretamente em casa de cada doente. No final do estudo, os resultados demonstraram que este ensaio descentralizado era tão seguro e eficaz quanto o ensaio clínico tradicional⁴¹.

Desde então, a realização de vários DCT tem demonstrado que este tipo de ensaios clínicos são, para além de exequíveis, também bem-sucedidos, o que tem gerado um forte interesse pelo tema, por parte de várias organizações⁴⁰.

A CTTI, cofundada, em 2007, pela *Food and Drug Administration* (FDA) e a Universidade Duke, cujo objetivo é o de identificar e promover a qualidade e eficácia de

ensaios clínicos, emitiu em 2018 uma série de recomendações sobre a adoção de DCT, na investigação clínica, por forma a identificar as atuais barreiras no desenho e condução dos mesmos^{33,35,36}.

Para além disso, foi criado o *Decentralized Trials and Research Alliance*, em 2020, unindo mais de 50 organizações internacionais, incluindo a FDA, para promover a inclusão de elementos descentralizados nos ensaios clínicos. O exponencial crescimento e inovação tecnológica têm sido os grandes impulsionadores dos DCT, prometendo mudar o paradigma dos ensaios clínicos em humanos e promovendo, assim, uma mudança no desenvolvimento de medicamentos³⁵.

2.3.2. Impacto da COVID-19 nos ensaios clínicos descentralizados

A situação pandémica provocada pela COVID-19 gerou comprometimentos importantes em várias áreas, não sendo o ramo da investigação clínica uma exceção. Esta impactou negativamente a condução da maioria dos estudos clínicos, resultando não só em muitos atrasos na introdução de novas terapias no mercado, como também na diminuição da qualidade de vida dos seus participantes, dada a estagnação, dos vários estudos, provocada pela pandemia³⁵.

À medida que os recursos do sistema de saúde foram sendo alocados para os cuidados relacionados com a COVID-19 e que as viagens se tornaram limitadas, o acesso dos participantes aos centros de ensaio foi reduzido em cerca de 80 por cento⁴².

Decorrente das limitações impostas pela pandemia, foi necessário adotar novas abordagens que permitissem proporcionar a continuidade dos cuidados aos participantes dos ensaios, sem colocar em risco a sua saúde. Esta necessidade, aliada à rápida evolução das tecnologias em saúde, despoletou o interesse da implementação de elementos descentralizados nos ensaios clínicos^{31,35}.

Posto isto, e embora já existisse um interesse prévio associado à implementação de DCT, como já mencionado, terá sido a pandemia o elemento chave que catalisou significativamente a adoção destes estudos por parte dos promotores dos ensaios, provocando um novo paradigma na investigação clínica^{31,35,43}.

Como tal, as autoridades regulamentares, incluindo a EMA e a FDA, providenciaram *guidelines* na gestão de ensaios clínicos durante a pandemia, no sentido de mitigar os efeitos provocados pela mesma, recomendando assim uma maior utilização da tecnologia na investigação clínica⁴³⁻⁴⁵.

Com o objetivo de proteger a segurança dos doentes e a integridade do ensaio, estas medidas propiciaram um aumento de atividades realizadas remotamente ou em casa dos participantes, por parte dos promotores dos estudos clínicos, com o apoio das autoridades regulamentares. Essas atividades consistiam em consultas médicas à distância, envio de medicação experimental para casa do participante, monitorização da segurança à distância, entre outras^{31,35,44,45}.

2.3.3. Oportunidades dos ensaios clínicos descentralizados

Os objetivos da descentralização dos ensaios clínicos focam-se na melhoria da logística relacionada com a condução de ensaios e no desenvolvimento de novas formas da recolha de dados num ambiente mais próximo do “mundo real”, através da implementação de inovações tecnológicas³⁸.

Será importante realçar que, apesar da situação pandémica ter impulsionado o desenvolvimento de DCT, existem inúmeros fatores que comprovam que este tipo de ensaios clínicos se tornarão uma prática comum no futuro da investigação clínica^{31,43}. Dentro desses fatores destacam-se:

- Mudança Regulamentar - Como supramencionado, surgiram novas *guidelines*, por parte das autoridades regulamentares competentes, levando à adoção de elementos descentralizados nos ensaios clínicos⁴³.
- Conforto com as tecnologias em saúde - Devido à evolução contínua das tecnologias, cada vez é maior o contacto com as tecnologias em saúde, nomeadamente através da utilização de dispositivos e aplicações eletrónicas, tanto por parte dos participantes, como por parte dos investigadores. O uso destas tecnologias permite uma mais fácil integração destas ferramentas digitais nos ensaios clínicos³¹.

- Experiência do participante – A experiência individual de um participante em ensaios clínicos é um fator essencial nos processos de recrutamento e retenção de participantes. A crescente utilização de ferramentas digitais pelos participantes, tem contribuído para melhorar essa experiência individual^{31,43}.
- Ecossistema da investigação clínica – Cada vez mais na indústria farmacêutica têm sido criadas organizações cujo principal foco é a inclusão de elementos descentralizados nos ensaios clínicos. Para além de que as entidades representantes dos promotores (CRO, do inglês, *Contract Research Organization*) têm progressivamente adotado uma abordagem mais descentralizada na sua prestação de serviços^{31,43}.

2.3.4. Vantagens e desvantagens dos ensaios clínicos descentralizados

Cada vez mais todos os *stakeholders* envolvidos num ensaio clínico procuram a expansão dos critérios de elegibilidade, para assim conseguirem aumentar o número de participantes recrutados. Os DCT podem ser a forma ideal de conseguir incluir participantes que, em ensaios clínicos tradicionais, seriam excluídos ou que acabariam por desistir³⁸.

Estes ensaios têm a capacidade de reduzir o encargo inerente à participação, através da realização das atividades em casa do participante e da utilização da monitorização remota. A monitorização remota num ensaio clínico potencializa um maior número de interações entre o participante e o investigador, uma vez que pode ser realizado em qualquer lugar. Por conseguinte, aumenta a *compliance* relativamente ao protocolo do ensaio e, por sua vez, a segurança do participante, tanto a curto como a longo prazo^{35,38}.

Desta forma, a implementação dos DCT pode aumentar o acesso a terapêuticas inovadoras a participantes que geralmente estão sub-representados nos ensaios clínicos tradicionais, nomeadamente os mais idosos, com maiores comorbilidades ou aqueles que vivem em locais distantes. Esta abordagem centrada nos participantes permite assim ir de encontro às suas necessidades, fomentando a sua participação em ensaios clínicos. Como resultado, o tempo de recrutamento, a retenção dos participantes e a generalização dos resultados em diversas populações, tornam-se fatores suscetíveis a ser melhorados com a implementação dos DCT^{35,43,46}.

Para além dos participantes, os promotores dos ensaios clínicos também podem beneficiar com a implementação de DCT. Estes têm o potencial de diminuir o tamanho da amostra experimental, através da utilização de ferramentas digitais, com métodos de recolha de dados mais objetivos, como os sensores biométricos, que permitem avaliar aspetos como a dor, a qualidade de vida e a função cognitiva. Desta forma, é possível compreender melhor a resposta individual ao tratamento experimental^{35,43}.

Este aspeto é altamente relevante, porque ao diminuir o tamanho da amostra experimental, é diminuído o número de centros de ensaios que são necessários para conduzir o ensaio clínico e obter resultados rigorosos. Desta forma, o promotor reduz os custos provenientes da implementação do ensaio num centro de ensaio. A redução do número de centros de ensaios envolvidos na condução de um ensaio clínico, significa menos submissões às autoridades regulamentares e comissões de ética, o que reduz, substancialmente, o tempo necessário para conduzir o ensaio clínico³⁵.

Do ponto de vista económico, os DCT também podem ser uma mais-valia comparativamente aos ensaios clínicos tradicionais. Embora esta abordagem exija um elevado investimento tecnológico inicial, o tempo despendido na condução do ensaio é menor devido a um menor período de recrutamento e à rápida recolha de dados. Para além disso, visto que os participantes não precisam de se deslocar ao centro, a necessidade de reembolsar os participantes também diminui. Assim, os DCT têm o potencial de se apresentarem como ensaios com um custo-efetividade superior relativamente aos ensaios clínicos tradicionais^{36,40}.

Apesar dos potenciais benefícios, a implementação dos DCT tem sido lenta e variável, devido aos desafios que lhes são inerentes, sendo que um dos principais desafios relacionados com os DCT se depreende com o transporte e gestão da medicação experimental^{35,36}.

Em ensaios clínicos tradicionais, há a necessidade dos participantes se deslocarem aos centros de ensaio para a dispensa de medicação, sendo, por isso, os centros de ensaio os responsáveis pelo armazenamento e gestão da medicação experimental. Já nos DCT, a medicação experimental é entregue diretamente na morada dos participantes, sendo fundamental garantir que se encontram reunidas todas as condições necessárias para o seu transporte, como a estabilidade, temperatura e armazenamento da medicação³⁵.

Para além disso, é essencial ter um sistema que faça a gestão de todo este processo, de forma a garantir que não há falhas na entrega de medicação ao participante e que é evitado o acesso indevido da mesma por parte de terceiros. A complexidade aliada a este processo introduz um potencial risco, tanto para a integridade do ensaio clínico, como para a própria segurança do participante³⁵.

Outro desafio que os DCT enfrentam é a proteção dos dados dos participantes, uma vez que estes ensaios envolvem a transferência de grandes quantidades de dados através das inovações tecnológicas, sendo necessário a implementação de estratégias que garantam a sua privacidade. Por outro lado, é também fundamental manter a integridade, precisão e fiabilidade na recolha dos dados. Existem diversas ferramentas digitais, como os dispositivos biométricos e as aplicações eletrónicas, que se encontram ainda em fases iniciais de desenvolvimento e exigem validação analítica e clínica. O próprio funcionamento correto e contínuo dos dispositivos requer o suporte de um técnico que tenha capacidade de resposta e disponibilidade para a resolução de problemas como falhas nas baterias, na *internet* ou na transmissão dos dados^{29,35,40}.

Por último, o avanço da tecnologia é fundamental nos DCT, contudo também se demonstra um grande desafio neste tipo de ensaio clínico, uma vez que os centros de ensaios requerem da presença de uma tecnologia inovadora para proceder à implementação de DCT. Para além disso, são ainda muitas as barreiras regulamentares existentes, pois a regulamentação, neste campo da investigação clínica, ainda se encontra numa fase inicial^{35,46}.

Em suma, apesar da pandemia ter trazido inúmeros desafios aos ensaios clínicos, proporcionou também uma excelente oportunidade para mudar o paradigma da investigação clínica, através da promoção de uma abordagem mais centrada nos participantes. Os DCT têm potencial para ultrapassar as atuais barreiras existentes na condução de ensaios clínicos tradicionais, como o recrutamento, a retenção e o envolvimento dos participantes, tirando partido da inovação tecnológica para assim alargar o alcance da investigação clínica. Porém, atualmente, é necessário desenvolver condições que permitam ir de encontro às suas necessidades técnicas e organizacionais, permitindo que a investigação clínica se torne mais inclusiva e consiga dar resposta às necessidades individuais de cada participante^{31,38,47}.

3. Capítulo 2 – Coordenação de Estudos Clínicos no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

3.1. Objetivos do estágio

O estágio curricular surge, no MEGIC, como uma componente final, cujo objetivo principal é a aplicação prática de conhecimentos teóricos abordados ao longo do mestrado supracitado, permitindo o desenvolvimento de *soft skills* no que toca ao ambiente real de trabalho.

Como objetivos específicos ao estágio foram definidos:

- Integrar uma equipa de investigação clínica e compreender a sua dinâmica numa unidade hospitalar;
- Acompanhar e executar atividades de coordenação de estudos em contexto hospitalar;
- Estabelecer uma rede de contactos com vários intervenientes na investigação clínica;
- Desenvolver capacidades e competências para o desempenho de funções de coordenador de estudos clínicos numa unidade hospitalar;
- Adquirir competências transversais no âmbito do trabalho de equipa, comunicação eficaz (oral e escrita), organização e gestão de atividades, autonomia e pensamento crítico;
- Desenvolver técnicas e ferramentas que permitam ultrapassar dificuldades e desafios inerentes às responsabilidades de coordenador de estudos clínicos.

3.2. Instituição de acolhimento

O estágio, na área de coordenação de estudos clínicos, foi realizado no Hospital Pêro da Covilhã, pertencente ao CHUCB, ao abrigo de um protocolo entre a Universidade de Aveiro e a Faculdade de Ciências Médicas, Escola Nacional de Saúde Pública e Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação da Universidade Nova de Lisboa e o CHUCB. Esta escolha foi feita não só pela facilidade de localização geográfica, mas sobretudo pela oportunidade de inserção numa equipa de desenvolvimento de estudos clínicos em reestruturação.

A história do Hospital Pêro da Covilhã remonta ao ano de 1908, quando foi inaugurado o Hospital Distrital da Covilhã. Já o Hospital do Fundão teve a sua origem em 1955, sucedendo ao antigo Hospital da Misericórdia. Perto de completar um século de vida, o Hospital Distrital da Covilhã sofreu um processo de reestruturação como forma de dar resposta às necessidades da população, uma vez que as condições eram há muito precárias e a sua localização e acessibilidades péssimas. Assim, para reverter a situação vivida na Cova da Beira, em 1999 surge o Centro Hospitalar Cova da Beira, oriundo da congregação de esforços de vários agentes impulsionadores da região, onde se integram ambos os hospitais^{48,49}.

Em 2018, através do Decreto-Lei n.º 61/2018, de 3 de agosto de 2018, o Centro Hospitalar Cova da Beira, E. P. E. passa a denominar-se Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E. P. E., “*constituindo-se como centro académico clínico, formalizando o desenvolvimento, de forma integrada, de atividades assistenciais, de ensino e de investigação clínica e de translação*”⁵⁰.

O CHUCB é uma unidade do Serviço Nacional de Saúde que tem como prestadores de cuidados associados o Hospital Pêro da Covilhã, o Hospital do Fundão e o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. É uma instituição de referência na prestação de cuidados de saúde de excelência às populações residentes nos concelhos da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor⁵¹.

O CHUCB tem como missão principal “*prestar cuidados de saúde com eficiência, qualidade, em tempo útil e a custos socialmente comportáveis, à população da sua área de*

influência, e a todos os cidadãos em geral” e ainda participar no ensino pré e pós-graduado, viabilizando um ensino de excelência em várias áreas de prestação de cuidados⁵¹.

3.3. Investigação clínica no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

3.3.1. Organização do departamento de investigação clínica

O CHUCB inclui no seu organograma institucional, nomeadamente no departamento de Área de Inovação, Ensino e Formação, o Centro de Investigação Clínica (CIC) (Anexo A). Esta unidade tem como objetivo principal fomentar a investigação clínica no centro hospitalar, proporcionando o apoio e coordenação necessários a todos os investigadores para a prática da mesma, em conformidade com o protocolo do estudo clínico, as normas das BPC em vigor e a legislação aplicável.

O CIC é constituído pelo Gabinete de Investigação e Inovação (GII) e pelo GEC, com o objetivo de desenvolver uma política de incentivo ao crescimento de projetos de investigação no CHUCB, sendo o elo entre a Comissão de Ética e o Conselho Consultivo do Ensino de Investigação, como se pode observar na Figura 2.

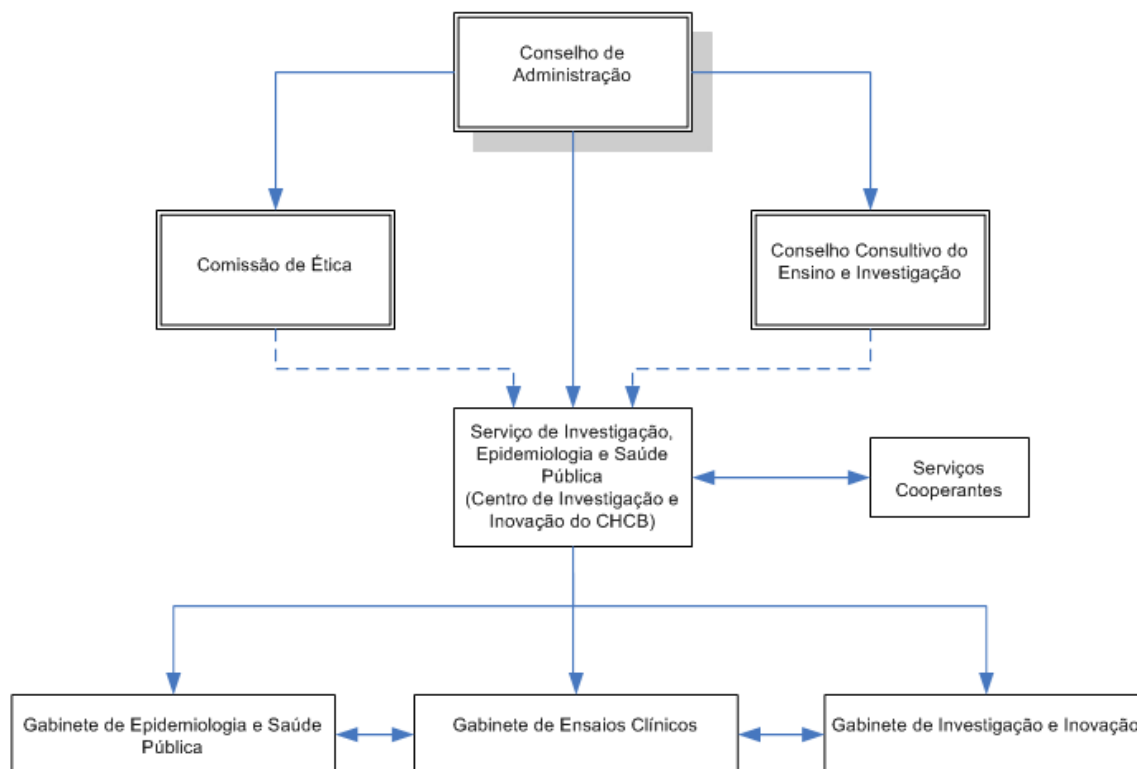


Figura 2. Organograma do centro de investigação clínica (retirado de CHCB.PI.CINVEST.09(Ed3)(Rev1) - Regulamento geral da Investigação Clínica⁵²).

Esta estrutura é constituída pelo diretor do CIC, sendo a representação oficial de investigação clínica do CHUCB, desempenhando um elo de ligação do GII e do GEC ao Conselho de Administração (CA); um coordenador do GII, que coordena os projetos de investigação académicos e internos do CHUCB, com exceção de estudos clínicos e um coordenador do GEC, que faz a gestão de todos os estudos clínicos que ocorrem no CHUCB. Este último desempenha um papel fundamental para o funcionamento do CIC e, por conseguinte, no desenvolvimento da investigação clínica no centro hospitalar.

O CHUCB é um dos membros da Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (PtCRIN, do inglês, *Portuguese Clinical Research Infrastructure Network*), estabelecendo um contacto direto com o projeto europeu da Rede Europeia de Infraestruturas para a Investigação Clínica (ECRIN, do inglês, *European Clinical Research Infrastructure Network*). Esta parceria permite uma mais abrangente partilha de conhecimento, infraestruturas, recursos humanos e financiamento, visando promover a investigação clínica em Portugal, sob a legislação em vigor^{53,54}.

3.3.2. Evolução da investigação clínica no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

Ao longo dos anos, verificou-se uma evolução notável ao nível das suas instalações e disponibilidade de recursos humanos, com vista a dar resposta ao crescente aumento do número de ensaios clínicos e de doentes recrutados. Foi em 2003 que se registou o primeiro ensaio clínico neste centro hospitalar e, em 2006, criado o Setor de Ensaios Clínicos nos Serviços Farmacêuticos.

Só mais tarde, a 9 de janeiro de 2013, o GEC iniciou a sua atividade no CHUCB com o objetivo de promover, coordenar e apoiar a realização de ensaios e estudos clínicos na unidade hospitalar. Esta atividade foi realizada por uma entidade privada até junho de 2021, altura em que chega ao fim a parceria entre as duas instituições que durava há já 7 anos. Desta forma, atualmente, o GEC passa por uma fase de reestruturação, procurando ter um coordenador de estudos clínicos a tempo inteiro, de forma a dinamizar a investigação clínica na unidade hospitalar.

3.4. Descrição do estágio

O estágio curricular decorreu no GEC do CHUCB, entre 20 de setembro de 2021 e 25 de março de 2022, sob a orientação da Professora Doutora Teresa Herdeiro e co-orientação da Professora Doutora Ana Ramalinho (coordenadora do GEC).

Durante este período foram desempenhadas funções de coordenador de estudos clínicos, sendo possível acompanhar e desempenhar todas as atividades a este inerentes. Na tabela 2 encontra-se uma caracterização geral dos estudos clínicos abordados durante o estágio, sendo que, de forma a proteger a confidencialidade dos estudos apresentados, os mesmos estão codificados com o acrónimo “CHUCB”, seguido de um número. A tabela 3 sumariza as atividades desenvolvidas no âmbito de cada estudo acompanhado, sendo que estas se encontram descritas mais pormenorizadamente nas secções seguintes deste relatório.

Tabela 2. Caracterização geral dos estudos clínicos.

Estudo	Área Terapêutica	Tipo de Estudo	Fase	Promotor
CHUCB_1	Cardiologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHUCB_2	Cardiologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHUCB_3	Pneumologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHUCB_4	Pneumologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHUCB_5	Medicina COVID	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHUCB_6	Neurologia	Ensaio Clínico	IV	Indústria
CHUCB_7	Neurologia	Estudo Observacional	NA	Indústria
CHUCB_8	Pediatria	Ensaio Clínico	IV	Indústria
CHUCB_9	Ginecologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHUCB_10	Gastroenterologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHUCB_11	Gastroenterologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHUCB_12	Imunohemoterapia	Estudo Observacional	NA	Indústria

NA: Não Aplicável

Tabela 3. Atividades realizadas nos estudos clínicos durante o estágio curricular.

Estudos	Feasibility e Visita de Qualificação	Submissão ao CA	Acompanhamento de Visitas de Início	Identificação de Potenciais Participantes	Acompanhamento Diário da Equipa de Investigação	Organização e Atualização dos ISF	Organização e Atualização dos <i>Dossiers</i> dos Doentes	Preenchimento de CRF e Resolução de <i>Queries</i>	Gestão de Amostras Biológicas	Acompanhamento de Visitas de Encerramento
CHUCB_1					X	X	X	X	X	
CHUCB_2				X	X	X	X	X	X	
CHUCB_3			X	X	X	X	X	X		
CHUCB_4					X	X				
CHUCB_5	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CHUCB_6					X	X	X	X		
CHUCB_7					X	X	X	X		
CHUCB_8					X	X				X
CHUCB_9					X	X	X	X		
CHUCB_10										X
CHUCB_11										X
CHUCB_12					X	X	X	X	X	

Legenda: CA - Conselho de Administração; ISF - *Investigator Site File*; CRF - *Case Report Form*

3.4.1. Questionário de exequibilidade e visita de qualificação

O questionário de exequibilidade é uma das primeiras etapas na implementação e condução de um novo estudo clínico no centro de investigação, sendo o seu principal objetivo determinar se o centro reúne todas as condições necessárias para a condução do mesmo. Com o aumento da complexidade e dos custos associados aos ensaios clínicos nas últimas décadas, cada vez mais o questionário de exequibilidade desempenha um papel crítico, de forma a assegurar o sucesso na condução do estudo^{55,56}.

Como já referido anteriormente, o GEC e o GII são as unidades dedicadas à coordenação e apoio da investigação clínica, na área da saúde, no CHUCB. De realçar que o GEC é responsável pela coordenação e gestão de ensaios clínicos promovidos por pela indústria farmacêutica ou da iniciativa do investigador. Assim sendo, é o GEC que recebe o primeiro contacto por parte do promotor, exceto no caso de o promotor já ter o contacto de um médico de referência, podendo este receber a proposta diretamente⁵⁷.

O promotor ou uma CRO usualmente entra em contacto com o centro via *email*, expondo as principais informações relativas ao estudo: a especialidade médica a que se aplica, a fase do estudo e em anexo o Acordo de Confidencialidade (CDA, do inglês, *Confidential Disclosure Agreement*). Como referido anteriormente, a proposta pode já ter um médico de referência indicado pelo promotor e, neste caso, cabe ao coordenador de estudos agilizar o processo, fazendo chegar a proposta ao médico para determinar o seu interesse.

O CDA é um contrato legal, entre pelo menos duas partes, que define as informações confidenciais que as partes desejam partilhar entre si para determinados fins, mas que pretendem restringir o acesso a terceiros. Este documento é fundamental para o promotor, pois assegura que toda a informação sobre o estudo, contida no protocolo e no questionário de exequibilidade, é confidencial e propriedade do promotor. Caso exista interesse por parte do médico, este deverá devolver o CDA devidamente assinado, uma vez que só assim o promotor garante que toda a informação fornecida não é partilhada, salvaguardando-o no caso do centro não ser selecionado. Posteriormente, o promotor poderá enviar o questionário de exequibilidade, juntamente com uma sinopse do estudo, para o centro de ensaio e agendar uma visita de qualificação (remota ou presencial)⁵⁸.

O questionário de exequibilidade é um documento muito importante, quer para o promotor quer para o centro de ensaio. Por um lado, permite ao promotor avaliar as condições do centro, a experiência da equipa de investigação e a capacidade de recrutamento, analisando assim a viabilidade de conduzir o seu estudo naquele centro. Por outro lado, permite ao centro verificar se tem reunidas as condições necessárias ou se existem adversidades aliadas ao protocolo do estudo, que possam comprometer, ou não, a sua condução no centro⁵⁹.

Neste documento, por norma, é avaliada a experiência do médico na investigação clínica, o número de doentes previstos a incluir no estudo, a existência de recursos humanos e infraestruturas adequadas, as condições da farmácia e do laboratório local, se necessário, e questões regulamentares, como o tempo de aprovação por parte do CA. Com base nas respostas dadas nos questionários de exequibilidade e outros *inputs*, como o desempenho do centro de ensaio em estudos prévios, o promotor decide se o estudo é exequível ou não no centro.

Para além disto, poderá ainda ser solicitada, por parte do promotor, uma visita de qualificação, sendo o seu principal objetivo o de validar as respostas dadas no questionário de exequibilidade por parte do centro de ensaio, avaliando as condições do mesmo para a implementação e condução do estudo clínico. Cabe ao coordenador de estudos agilizar a visita de qualificação, envolvendo todos os intervenientes necessários para que esta possa decorrer de forma fluida.

Durante o estágio curricular no GEC, do CHUCB, houve oportunidade de acompanhar este processo inicial para a possível implementação de novos estudos clínicos no centro. No total, o centro recebeu cerca de 14 questionários de exequibilidade, de vários ensaios clínicos e estudos observacionais de diferentes áreas médicas, tendo estes sido respondidos em tempo oportuno, entre 2 a 5 dias úteis.

De entre os vários questionários respondidos, foram ainda realizadas duas visitas de qualificação presenciais. Estas serviram como meio de confirmação das respostas dadas no questionário, permitiram a discussão aprofundada daqueles que seriam os objetivos e necessidades dos estudos e ainda a visualização e validação, por parte do monitor, das infraestruturas e recursos disponíveis.

De realçar ainda que, ao longo do estágio, observou-se que a seleção do centro nem sempre foi possível, ora porque a existência de ensaios clínicos competitivos não é possível no centro, ora pela inexistência de algumas áreas clínicas no mesmo.

3.4.2. Processo de submissão às autoridades éticas e regulamentares

O processo de submissão às autoridades éticas e regulamentares é iniciado caso o centro de investigação seja selecionado pelo promotor para a condução do estudo clínico. O promotor tem a responsabilidade de submeter todos os documentos relacionados com o seu estudo à CEIC e/ou à CES e ao INFARMED, sendo que, este processo de submissão, conforme descrito no capítulo 1 deste relatório, varia dependendo do tipo de estudo.

Paralelamente a este processo, será do coordenador de estudos a responsabilidade de obter e elaborar, se aplicável, toda a documentação interna necessária para a submissão do estudo ao CA, sendo que quaisquer estudos clínicos só poderão ser iniciados no centro quando obtida a aprovação pelo mesmo. Este processo de submissão varia dependendo do tipo de estudo e da instituição. No caso do CHUCB, a aprovação de estudos de investigação clínica procede-se da seguinte forma⁶⁰:

- **Ensaio Clínicos:**
 - Declarações de concordância dos diretores de serviço nos quais o ensaio será conduzido.
 - Autorização do CA.

- **Estudos Observacionais Prospetivos:**
 - Declarações de concordância dos diretores de serviço nos quais o estudo será conduzido.
 - Autorização do CA.
 - Parecer da CES.

- **Estudos Observacionais Retrospectivos:**
 - Declarações de concordância dos diretores de serviço nos quais o estudo será conduzido (se aplicável).

- Autorização do CA.
- Notificação à CES (não sendo necessário aguardar pela emissão do parecer).

No decorrer do estágio surgiu a oportunidade de acompanhar todo o processo de submissão do ensaio clínico CHUCB_5. Tratando-se de um ensaio clínico e não de um estudo observacional, apenas foi necessária a submissão ao CA do CHUCB e não à CES, uma vez que este já teria sido submetido previamente à CEIC. Neste caso, quando solicitada, foi enviada a lista de documentação necessária para a constituição do *dossier* de submissão pelo promotor.

Este *dossier* pode variar de instituição para instituição, sendo que no CHUCB é constituído pelos seguintes documentos⁶¹:

1. Carta de apresentação do ensaio dirigida ao CA.
2. Índice do *dossier* de submissão.
3. Versão atualizada do protocolo.
4. Sinopse do protocolo.
5. Declaração das condições do centro.
6. Contrato Financeiro.
7. Declaração do promotor.

De realçar que esta é a constituição mínima obrigatória do *dossier* no CHUCB, mas o mesmo por vezes é constituído por mais documentos, dependendo do estudo. Caso se tratasse de um estudo observacional, a constituição do *dossier* de submissão seria distinta, uma vez que, para este efeito, seriam também necessários os documentos para a submissão à CES.

Durante a constituição do *dossier* de submissão do ensaio CHUCB_5, foi possível acompanhar a elaboração da carta de apresentação do ensaio dirigida ao CA. Este documento contém todas as informações essenciais relativas ao ensaio clínico, nomeadamente o título do protocolo, o promotor associado, os serviços onde se irá realizar e o investigador principal responsável pela condução do ensaio no centro.

Relativa ao mesmo ensaio, foi ainda elaborada a declaração de condições do centro. Nesta são descritas as infraestruturas envolvidas e as suas funções na condução do ensaio na unidade hospitalar, bem como identificados os recursos humanos e equipamentos

necessários para o seu desenvolvimento. Foi necessário recolher as assinaturas da coordenadora do GEC do CHUCB, dos diretores dos serviços envolvidos e do investigador principal do ensaio.

Para além dos documentos mencionados, foram recolhidos os *Curriculum Vitae* (CV), assinados e datados, e os certificados das BPC atualizados do investigador principal e restantes elementos da equipa de investigação. De realçar que estes documentos devem ser atualizados de dois em dois anos.

Por fim, quando o promotor recolhe toda a documentação solicitada pelo CHUCB e elabora o *dossier* de submissão, envia-o para o centro. O coordenador de estudos tem a responsabilidade de rececionar o *dossier*, verificar se se encontra tudo em conformidade e, caso esteja, reencaminhá-lo para o CA do CHUCB.

Simultaneamente a este processo, é realizada a negociação do contrato financeiro entre o promotor, o investigador principal e os serviços financeiros. O GEC tem a função de agilizar o processo com os intervenientes e recolher, junto do investigador principal, a distribuição de verbas pela equipa de investigação. No CHUCB, a distribuição geral divide-se por:

- Equipa de Investigação,
- Fundo de Investigação do CHUCB,
- Serviços Farmacêuticos do CHUCB (se aplicável).

De forma a tornar o processo de validação mais célere, o CHUCB dispõe de um modelo próprio para o efeito de acordo financeiro, porém também são aceites *templates* externos, apresentados pelos promotores responsáveis por cada estudo.

Quando é obtido o parecer positivo por parte do CA e dos serviços financeiros, o coordenador de estudos comunica a decisão a todas as partes envolvidas, nomeadamente à equipa de investigação do ensaio clínico e ao promotor, e, posteriormente, arquiva o *dossier* de submissão no *Dossier* do Investigador (ISF, do inglês, *Investigator Site File*), local onde se encontra reunida toda a documentação essencial relativa ao estudo clínico. A gestão do ISF é fundamental para a condução de um estudo, assunto que será abordado na secção 3.4.6 deste relatório.

Na figura 3 encontra-se esquematizado todo este circuito implementado no CHUCB, desde a chegada de uma proposta de um novo ensaio clínico até à potencial marcação de uma visita de início.

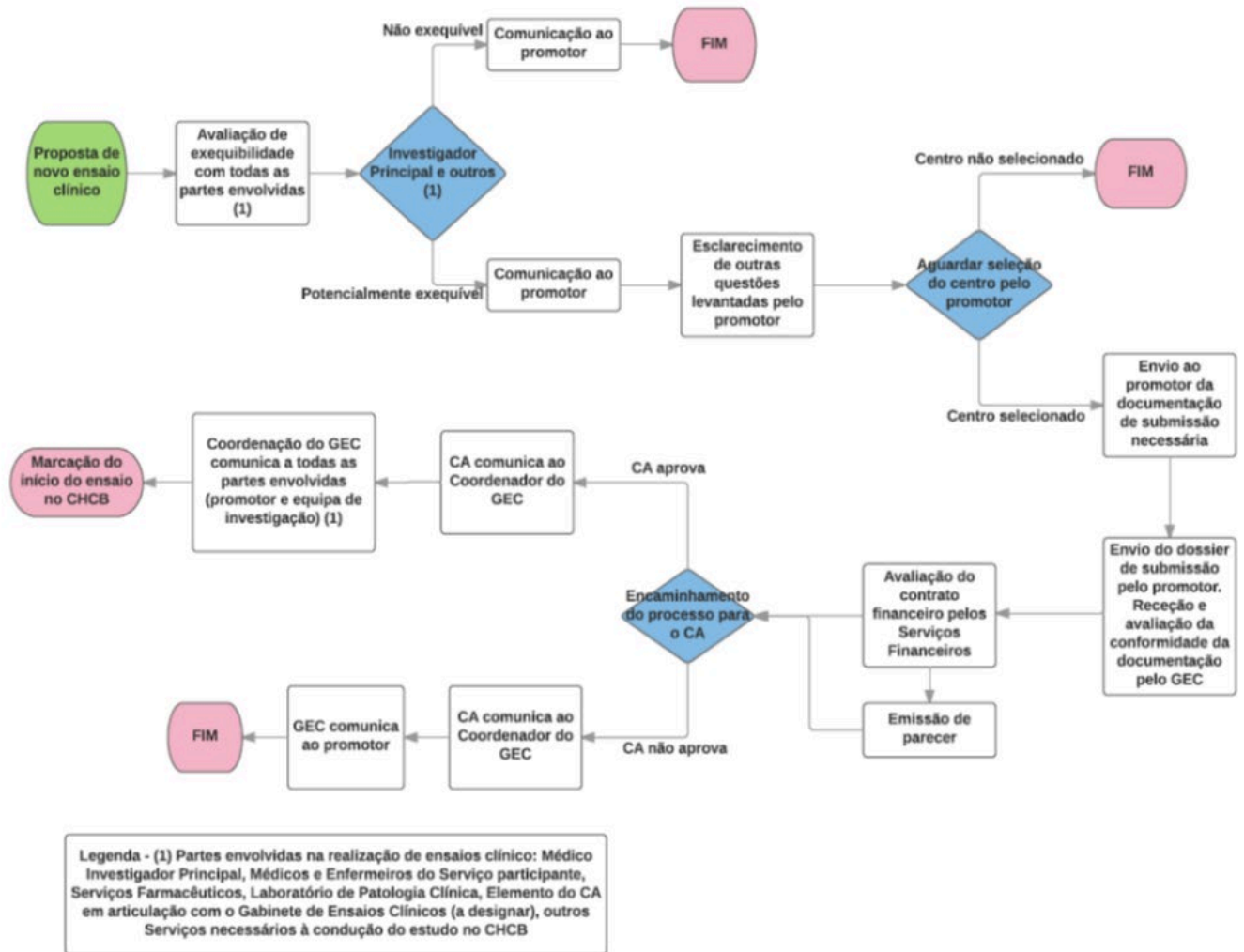


Figura 3. Circuito de autorização de investigação clínica apoiada pelo GEC no CHUCB (retirado de CHCB.PI.CINVEST.09(Ed3)(Rev1) - Regulamento geral da Investigação Clínica⁵²).

3.4.3. Visita de início

Após o processo de submissão estar concluído e de ser dada aprovação do estudo clínico por parte das entidades e autoridades regulamentares, segue-se a visita de início. Esta visita surge antes de qualquer atividade relacionada com o estudo e serve para assegurar o promotor de que tanto o investigador principal, como a restante equipa, se

encontram devidamente treinados e capacitados para conduzir o estudo, de acordo com o protocolo e legislações em vigor⁶².

Para além disso, a visita de início também marca a ativação do centro, o que significa que, a partir do momento em que é realizada, o centro fica apto para iniciar o recrutamento de participantes para o estudo. No entanto, podem surgir situações em que o centro não fica imediatamente ativado após esta visita, sendo exemplo disso a existência de questões regulamentares e/ou éticas ainda incompletas no momento, ou a indisponibilidade de material clínico no centro, referente ao estudo.

O coordenador de estudos tem a responsabilidade de preparar esta visita, de forma a que o centro reúna todas as condições necessárias e este fique ativo no final da visita. Para tal, previamente à realização da visita de início, é enviado, pelo promotor ou CRO, toda a documentação necessária para a condução do estudo, nomeadamente o protocolo, o ISF, o *dossier* da farmácia, o *dossier* do doente, o manual de procedimentos laboratoriais, entre outros documentos. Também é enviado todo o material referente ao estudo, como a medicação experimental, os *kits* de recolha de amostras biológicas e o material para o envio das amostras para laboratório central.

Se solicitado, também são enviados equipamentos necessários para a realização de determinados procedimentos (exemplos: centrífuga e *datalogger*), que não se encontrem disponíveis no centro. Neste sentido, é o coordenador de estudos que tem a responsabilidade de verificar se o centro tem todo o material clínico necessário para a condução do ensaio clínico, garantindo que este se encontra disponível no centro de ensaio antes da realização da visita de início.

Dada a importância deste tipo de visitas, para treinar e capacitar a equipa de investigação, é fundamental que todos os elementos da equipa se encontrem presentes aquando da sua realização. Desta forma, o coordenador de estudos tem a responsabilidade de agilizar o agendamento da visita de início entre os elementos da equipa e o promotor. No entanto, nem sempre tal é possível, sendo por vezes difícil a presença de todos os elementos. Assim, é importante assegurar-se a presença de pelo menos um representante de cada função da equipa de investigação (médicos investigadores, enfermeiros, coordenadores, farmacêuticos, técnicos de laboratório), de modo a garantir que,

posteriormente, esse elemento seja capaz de formar os restantes colegas nos procedimentos do ensaio, se aplicável.

A partir do momento que é agendada a visita de início, o coordenador de estudos tem a responsabilidade de recolher os seguintes documentos essenciais:

- CV, assinados e datados, e os certificados BPC de todos os elementos da equipa de investigação;
- *Financial Disclosure Form* – Este formulário avalia a possível existência, ou não, de relações financeiras e conflitos de interesse por parte dos elementos da equipa de investigação, sendo necessário ser assinado e datado pelo investigador principal e pelos sub-investigadores⁶³.
- Certificados de calibração atualizados dos equipamentos que irão ser utilizados no decorrer do ensaio clínico, usualmente as centrífugas, as balanças, *dataloggers*, Eletrocardiograma (ECG), entre outros.
- Documento com os valores laboratoriais de referência do laboratório local, de forma a validar os resultados obtidos nas análises realizadas no âmbito do estudo. Este documento tem que ser assinado e datado pelo diretor do serviço de Patologia Clínica, atualizado anualmente.

Ao longo do estágio curricular foi possível preparar a visita de início dos ensaios clínicos CHUCB_3 e CHUCB_5. Houve oportunidade de executar todas as atividades inerentes à mesma, desde o agendamento da visita entre todos os elementos da equipa de investigação e o monitor, à recolha de todos os documentos supramencionados e seu posterior arquivo no ISF.

De seguida, foi possível acompanhar a visita de início, que decorreu em ambos os ensaios clínicos de forma remota. Primeiramente, o monitor fez a revisão dos pontos mais importantes do protocolo do ensaio clínico, tais como o desenho do estudo, os critérios de elegibilidade, características sobre a medicação experimental e procedimentos particulares. Seguidamente foram apresentadas as plataformas necessárias para a condução do ensaio e demonstrado o correto preenchimento dos Cadernos de Recolha de Dados (CRF, do inglês, *Case Report Form*). Por fim, foram esclarecidas todas as potenciais dúvidas da equipa de investigação e assinados os documentos de registo do estudo:

- Registo de Delegação de Funções (vulgarmente designado do inglês “*Delegation Log*”) – Documento onde são indicadas todas as funções e responsabilidades delegadas a cada membro da equipa de investigação, com data de início e fim. De acordo com as BPC, uma das principais responsabilidades do investigador principal é “*manter uma lista de pessoas devidamente qualificadas a quem o investigador tenha delegado funções significativas relacionadas com o ensaio*”⁴, demonstrando-se assim a importância deste documento.
- Registo de Treino (vulgarmente designado do inglês “*Training Log*”) – Documento no qual são registados todos os treinos realizados pelos elementos da equipa de investigação necessários para a condução do ensaio.

No final da visita de início foram recolhidos todos os documentos, assinados e datados no decorrer da mesma, e de seguida, arquivados no ISF do estudo. No futuro, caso ocorra alguma alteração na equipa de investigação ou atualização de treinos por parte dos elementos da equipa, o coordenador de estudos tem a responsabilidade de providenciar e manter disponíveis estes formulários.

3.4.4. Identificação de potenciais participantes

Após a ativação do centro, o investigador principal e os sub-investigadores dão início à identificação de potenciais participantes que possam cumprir os critérios de elegibilidade para participar no estudo. Este processo de recrutamento varia de estudo para estudo, dependendo da patologia associada ao mesmo e dos critérios de elegibilidade, que podem ou não ser mais restritos. Para além disso, por vezes o estudo pode envolver várias áreas clínicas distintas, o que pode tornar o recrutamento mais complexo, sendo, assim, importante ter uma equipa de investigação versátil e dinâmica.

O papel do coordenador de estudos passa por acompanhar e apoiar o investigador principal e a restante equipa neste processo de pré-identificação de participantes. Este é um processo contínuo e, por vezes, moroso, sendo importante que o coordenador de estudos mantenha uma comunicação regular com a equipa de investigação, de modo a promover uma procura ativa de participantes no centro. Frequentemente esta identificação de potenciais participantes é feita no decorrer das consultas de especialidade da prática

clínica. Quando é identificado um possível participante, o mesmo é contactado, de forma a determinar o seu interesse para participar no estudo clínico, sendo que, no caso de este se mostrar interessado, se sucede uma visita de *screening*.

Durante o período do estágio curricular, este processo foi acompanhado em três ensaios clínicos distintos: CHUCB_2, CHUCB_3 e CHUCB_5. Deste modo, foi possível manter uma comunicação proativa com as equipas de investigação e providenciar apoio sempre que necessário.

As equipas de investigação identificaram potenciais participantes e, posteriormente, comunicaram ao coordenador de estudos, que, juntamente com o investigador principal, confirmou uma vez mais se os participantes cumpriam, ou não, os critérios de elegibilidade. Após uma revisão minuciosa destes critérios, o investigador principal contactou os potenciais participantes, com o intuito de determinar o seu eventual interesse em participar no estudo. Estabelecido este contacto e verificando-se este interesse, o coordenador de estudos iniciou a preparação da visita de *screening*.

3.4.5. Visita de participantes

O acompanhamento diário das equipas de investigação por parte do coordenador de estudos é fundamental para o sucesso na prática da investigação clínica em qualquer instituição. A gestão de um estudo envolve diversos intervenientes de áreas distintas, externos (exemplos: promotores, laboratórios centrais, entidades regulamentares) e internos à instituição de saúde (exemplos: médicos, enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de laboratório local), sendo necessário promover uma articulação entre todos. Essa gestão é uma responsabilidade do coordenador de estudos, tendo como principal propósito garantir a segurança dos participantes e a qualidade dos dados obtidos^{64,65}.

As visitas de participantes podem decorrer de forma presencial, telefónica ou por videoconferência, dependendo do protocolo do estudo ou da ocorrência de alguma situação particular. Independentemente do tipo de visita, todas exigem o seu planeamento, preparação e organização prévia por parte do coordenador de estudos.

Como referido anteriormente, no CHUCB, o GEC dispõe de um coordenador de estudos delegado para gerir e coordenar todos os estudos clínicos a decorrer na instituição. Neste contexto, é essencial planear, preparar e acompanhar todas as visitas de participantes, de forma a garantir a sua conformidade perante o protocolo do estudo e legislação em vigor.

No decorrer do estágio curricular houve a oportunidade de acompanhar diversos tipos de visita de participantes, como se pode observar na figura 4. Para além de diferirem de estudo para estudo, as visitas de participantes são também distintas entre si, dependendo da fase em que se encontra o participante no ensaio clínico. Assim, dada a grande variabilidade que estas apresentam, serão abordados, nas secções seguintes deste relatório, os principais tipos de visita existentes e suas finalidades.

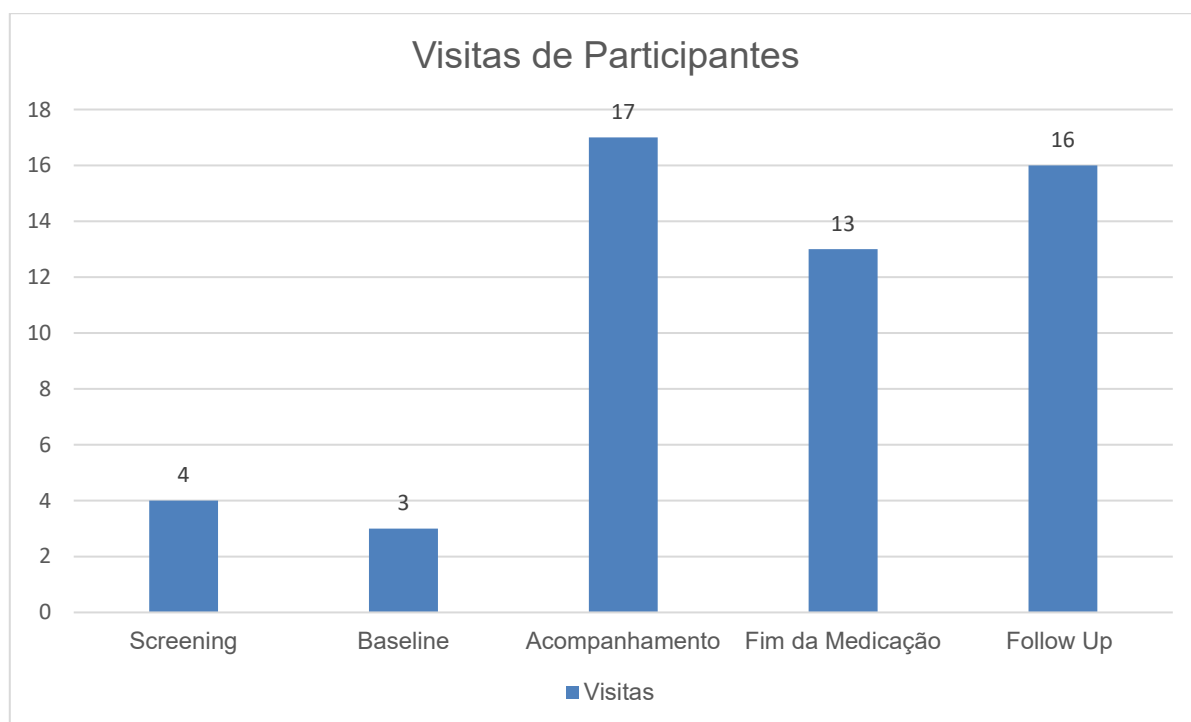


Figura 4. *Visitas de participantes durante o período de estágio curricular no CHUCB.*

3.4.5.1. Visita de *screening*

A visita de *screening* é a primeira do doente relacionada com o ensaio clínico. O seu principal objetivo é verificar se um potencial participante cumpre os critérios de elegibilidade, podendo, ou não, ser incluído no ensaio. É considerada uma das visitas mais

complexas de se realizar, uma vez que é a primeira visita da equipa de investigação no âmbito do estudo e, normalmente, se caracterizar por ser aquela em que são realizados o maior número de procedimentos, sendo, portanto, morosa.

O papel do coordenador de estudos é fundamental, logo desde o planeamento e preparação da visita de *screening*, uma vez que tem de confirmar com o protocolo do estudo que procedimentos e exames serão realizados no decorrer da mesma. De seguida, o coordenador tem a função de agilizar o agendamento da visita com todos os intervenientes necessários, nomeadamente, potencial participante, investigadores, enfermeiros e técnicos (se aplicável). Por fim, cabe-lhe ainda a tarefa de preparar todos os *kits* respetivos à visita, bem como organizar o *dossier* do doente. O *dossier* do doente é um conjunto de documentos que contem todas as informações associadas às visitas de participantes no decorrer do ensaio, devido à sua importância será abordado na secção 3.4.7 deste relatório.

No dia da visita de *screening*, o coordenador de estudos é responsável por receber o doente e acompanhar o mesmo até ao serviço onde esta irá decorrer, assistindo à consulta e facultando apoio ao investigador, se necessário. Antes da realização de qualquer procedimento relativo ao ensaio, o investigador apresenta o formulário do consentimento informado ao potencial participante.

Nesta visita é realizada uma breve contextualização e explicado o ensaio clínico, da forma mais perceptível possível para o doente, sendo dadas informações relativas às visitas que terá de realizar no centro, os procedimentos a efetuar, a toma da medicação, os eventuais benefícios e riscos associados, entre outras informações relevantes. O investigador esclarece todas as potenciais dúvidas relacionadas com o ensaio e dá tempo ao doente para tomar a sua decisão livre, informada e esclarecida. Caso este decida aceitar participar no ensaio clínico, assina duas cópias do formulário do consentimento informado, juntamente com o investigador. Só a partir desse momento se pode realizar qualquer tipo de procedimento relacionado com o estudo.

Primeiramente, é realizada a consulta por parte do investigador, na qual irá recolher dados importantes sobre o participante, nomeadamente dados demográficos, hábitos de vida, história médica e medicação concomitante. De seguida, o participante procede à realização dos procedimentos respetivos a esta visita de acordo com o protocolo do estudo. Geralmente o enfermeiro delegado regista os sinais vitais, o peso e a altura na folha de

enfermagem e recolhe amostras biológicas. Posteriormente o técnico realiza exames complementares de diagnóstico requeridos no protocolo (exemplos: ECG, ecocardiografia, espirometria, entre outros, dependendo da área clínica do estudo). Ao longo deste processo, o coordenador de estudos acompanha sempre o participante, garantindo a conformidade com o protocolo do estudo e esclarecendo as potenciais dúvidas que o mesmo possa ter.

No final da visita de *screening*, o participante leva uma das cópias do formulário do consentimento informado assinado por si e pelo investigador para casa, juntamente com um cartão do doente, se aplicável. Este cartão de doente contém as informações mais relevantes no âmbito do ensaio clínico, como o contacto do centro, o estudo em que está a participar, o calendário de visitas e informação sobre a medicação experimental. O participante deve o trazer sempre consigo em todas as visitas até ao final do ensaio para se necessário, se proceder à sua atualização. Para além disso, ao apresentar este cartão a outro profissional de saúde, informa-o que se encontra a participar num ensaio clínico.

Após a realização de todos os procedimentos de acordo com o protocolo e obtidos os respetivos resultados, o investigador principal revê e confirma que o doente cumpre todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão, para assim poder ser incluído no ensaio. No caso de o doente não cumprir com os critérios de elegibilidade, é considerado um *screening failure* e não pode participar no ensaio.

Concluída a visita de *screening*, o coordenador de estudos recolhe todos os documentos fonte assinados e datados, incluindo uma das cópias do formulário do consentimento informado, e arquiva no *dossier* do doente. Os documentos fonte são documentos onde ocorre o primeiro registo de dados relativos ao participante, como por exemplo, o diário clínico do doente, a folha de enfermagem, os resultados dos exames complementares e as notas laboratoriais. Estes documentos permitem fazer a reconstrução e avaliação do estudo clínico⁴.

Posteriormente à realização da visita, o coordenador de estudos preenche as plataformas referentes ao estudo com os dados recolhidos ao longo da visita. Como se trata da primeira visita do doente ao centro o processo de introdução dos dados obtidos do doente nas plataformas é mais moroso. Geralmente os promotores fornecem um Sistema de Resposta Interativa por Web (IWRS, do inglês, *Interactive Web Response System*), no

qual permite o coordenador de estudos incluir um doente no ensaio clínico, sendo-lhe atribuído um número, para assim proteger a sua identidade ao longo do estudo. Este sistema tem ainda outras importantes funcionalidades, entre as quais, a randomização do doente e gestão da dispensa da medicação do estudo, contudo estas são apenas realizadas na visita de *baseline*. Por norma, este sistema está integrado no CRF, portanto quando se inclui um novo doente no IWRS, também irá aparecer esse mesmo doente no CRF. Por fim, o coordenador de estudos preenche a página referente à visita de *screening* com todos os dados obtidos no decorrer da mesma.

Ao longo do estágio curricular foi possível preparar e acompanhar 4 visitas de *screening*, nomeadamente dos ensaios clínicos CHUCB_2 e CHUCB_3. Dado serem de especialidades médicas diferentes, foram envolvidas equipas de investigação distintas e realizados procedimentos diferentes, de acordo com cada protocolo. Houve a oportunidade de articular com diversos serviços clínicos do CHUCB e realizar as atividades anteriormente mencionadas, sempre em conformidade com o protocolo do estudo e a legislação em vigor.

No ensaio clínico CHUCB_3 no decorrer da visita de *screening* o participante não cumpriu com um critério de inclusão e desta forma foi considerado *screening failure*. Seguidamente, o doente foi informado pelo investigador principal que não podia participar no ensaio e, posteriormente, o mesmo documentou no processo clínico a razão do *screening failure*. Por fim, registou-se o doente como *screening failure* nas respetivas plataformas do ensaio e introduziu-se os dados relativos à visita no CRF, nomeadamente os dados demográficos do participante, critério de inclusão que não cumpriu, os procedimentos realizados na visita, entre outras informações.

De salientar, que é fundamental a equipa de investigação registar a razão do *screening failure* e de seguida informar o promotor da mesma. Por vezes, o critério que o participante não cumpre pode ser o mesmo que outros potenciais participantes, do mesmo centro ou de centros diferentes, também não cumprem, o que, por consequência, pode afetar a taxa de recrutamento. Assim sendo, é crucial esta informação ser comunicada ao promotor e o mesmo, se necessário, rever os critérios de elegibilidade.

3.4.5.2. Visita de *baseline*

A visita de *baseline*, também denominada de visita de randomização, é considerada o primeiro dia que o doente participa no ensaio clínico. De acordo com o protocolo do estudo, nesta visita são realizados procedimentos e exames complementares que permitam recolher dados sobre a saúde do participante antes de começar a toma da medicação experimental. Esta visita é fundamental, pois permite fazer uma comparação com os dados recolhidos no decorrer do estudo.

Primeiramente a equipa de investigação revê os critérios de elegibilidade, pois, dependendo do protocolo, podem ter sido realizados procedimentos na visita de *screening* que são avaliados até à visita de *baseline*. No caso de se confirmar a elegibilidade do participante, seguem-se os restantes procedimentos, que geralmente incluem exame físico, aplicação de questionários, exames complementares e análises locais e centrais.

Seguidamente o coordenador de estudos, utilizando o sistema IWRS anteriormente mencionado, randomiza o participante. Este processo aloca aleatoriamente o doente para um determinado grupo do estudo, controlo ou experimental. Desta forma permite eliminar o viés de seleção, assegurar o equilíbrio do tamanho da amostra e das características *baseline* e é importante para garantir a validade dos testes estatísticos de significância utilizados para comparar diferentes grupos de tratamento⁶⁶.

Após realizar este procedimento, a equipa de investigação recebe um *email* com um documento a confirmar a randomização e a indicar o código da medicação experimental que irá ser dispensado ao doente. De seguida, este documento é assinado e datado pelo investigador e é fornecido à farmácia para se realizar a dispensa da medicação. O farmacêutico delegado vai assinar e datar este documento e dispensar a medicação respetiva ao doente. Sendo a primeira vez que o doente toma a medicação experimental, é importante o mesmo ser devidamente instruído sobre a toma da medicação não ficando nenhuma dúvida por esclarecer.

A visita *baseline* tem uma janela temporal para poder ser realizada, após a visita de *screening*. Dependendo do protocolo do estudo, a visita de *screening* e a visita de *baseline* podem ser combinadas. Por um lado, pode-se desta maneira evitar realizar procedimentos repetidos e que o doente venha ao centro de ensaio, mas por outro, requer maior esforço

da equipa de investigação, pois normalmente tem de se realizar mais procedimentos ou exames complementares.

No período do estágio curricular surgiu a oportunidade de acompanhar 3 visitas de *baseline*, todas elas pertencentes ao ensaio clínico CHUCB_2. Neste caso, devido ao protocolo do estudo e à disponibilidade da equipa de investigação e dos próprios participantes foi realizada a visita de *screening* e de *baseline* no mesmo dia. Desta forma, após assinatura do consentimento informado por parte do participante foram realizadas todas as atividades mencionadas respetivas da visita de *screening* e *baseline* paralelamente.

3.4.5.3. Visita de acompanhamento

Posteriormente à realização da visita de randomização, seguem-se as visitas de acompanhamento de acordo com o protocolo definido, que podem ser presenciais ou telefónicas. O principal propósito destas visitas é monitorizar o estado clínico do participante e verificar se ocorreu algum evento adverso (AE, do inglês, *Adverse Event*) desde o último contacto com o mesmo. Esta fase do ensaio é fundamental, uma vez que permite recolher dados de uma forma contínua sobre a medicação experimental. O coordenador de estudos tem um papel fulcral no planeamento e condução destas visitas no centro de ensaio de forma a garantir a segurança dos participantes e a qualidade dos dados obtidos.

No planeamento da visita, cabe ao coordenador de estudos agendar com o participante e com a equipa de investigação uma data para a realização da mesma, dentro da janela temporal definida pelo protocolo do estudo. Na marcação da visita, o coordenador informa o investigador do intervalo de tempo para a realização da visita e o investigador indica a sua disponibilidade. De seguida, contacta o participante para agendar a visita e fornecer toda a informação respetiva da mesma, como a data e a hora que tem que estar no centro, se é necessário trazer alguma documentação consigo, os procedimentos que irá realizar e se precisa de vir em jejum.

De forma a gerir todos os serviços envolvidos na investigação clínica no CHUCB, o coordenador de estudos do GEC elabora um calendário com as visitas mensais e partilha

o mesmo com todos os intervenientes. Para além da data da visita, este documento também contém o ensaio clínico que participa, o tipo de visita e o código do participante.

Nos dias antecedentes à visita, o coordenador de estudos é responsável por preparar a mesma, para assegurar que decorre conforme o protocolo do estudo. Para tal, primeiramente, prepara o *dossier* do doente respetivo da visita. Durante este processo de organização do *dossier* do doente, o coordenador de estudos verifica se existem ações pendentes relacionadas com o doente e elabora documentos necessários para a realização da visita, nomeadamente, a folha de enfermagem. No CHUCB, o coordenador de estudos elabora um guião para cada visita, com os procedimentos que vão ser realizados de acordo com o protocolo e partilha com a equipa de investigação.

É fundamental haver uma comunicação proativa com os serviços envolvidos, para assim garantir que os mesmos estão preparados e coordenados para a execução dos procedimentos respetivos à visita do participante. Se a visita necessitar de recolha de amostras biológicas, o coordenador de estudos tem também de preparar o *kit* respetivo, de acordo com o manual de laboratório do estudo. Este tópico irá ser abordado pormenorizadamente na secção 3.4.9 deste relatório, referente à gestão de amostras biológicas.

No dia da visita, o coordenador de estudos recebe o participante no centro e acompanha-o até ao serviço onde irá decorrer a consulta. Em primeiro lugar, dirige-se à secretaria do serviço para efetivar a consulta e informar que a mesma é relativa ao ensaio clínico. De seguida, informa a equipa de investigação que o participante já se encontra no centro e disponibiliza todos os documentos preparados anteriormente, designadamente o *dossier* do doente, a folha de enfermagem e o guião. Por norma, os participantes nestas visitas trazem consigo o frasco da medicação experimental dispensada na visita anterior e o elemento da equipa de investigação delegado para tal faz a contabilização da mesma. Posteriormente, o coordenador de estudos assiste à consulta do investigador e informa o mesmo de alguma ação pendente no registo clínico, se aplicável. Seguidamente realizam-se os procedimentos específicos descritos no protocolo do estudo. Usualmente os enfermeiros delegados realizam o exame físico, registando na folha de enfermagem e, de seguida, fazem a colheita de amostras biológicas. Dependendo do registo de delegação de funções do ensaio clínico, o coordenador de estudos pode ou não ser delegado para o

processamento das amostras biológicas. Caso não seja, transporta as amostras biológicas para o laboratório local para serem processadas pelo elemento da equipa delegado.

Após saírem os resultados dos procedimentos locais efetuados, o investigador procede à avaliação do participante de acordo com os critérios estabelecidos no protocolo e informa o coordenador de estudos. Este, por sua vez acede ao sistema IWRS para obter a folha de dispensa da medicação. De seguida, disponibiliza esta folha aos serviços farmacêuticos, para o farmacêutico delegado realizar a dispensa da medicação. É necessário o investigador e o farmacêutico assinarem e datarem duas cópias desta folha de requisição para se arquivar uma no *dossier* do doente e outra no *dossier* da farmácia. O *dossier* da farmácia reúne toda a documentação no âmbito do ensaio clínico relacionado com a farmácia, incluindo o protocolo do estudo e a brochura do investigador. Este *dossier* está localizado nos serviços farmacêuticos do centro e é da responsabilidade dos farmacêuticos delegados mantê-lo organizado e atualizado⁶⁷.

Por fim, o participante dá ao coordenador de estudos os recibos das despesas respetivas da visita para, posteriormente, ser reembolsado. De seguida, o coordenador digitaliza o recibo anonimizado, estando apenas identificado o código do participante e o tipo de visita (*screening*, *baseline*, acompanhamento ou fim do estudo).

Dependendo do estudo clínico e do contrato financeiro estabelecido, o processo de reembolso das despesas, por parte do coordenador de estudos, é distinto. Por um lado, o coordenador pode apenas ter que reencaminhar o recibo aos serviços financeiros do centro, que ficam responsáveis por tratar do processo. Por outro lado, pode ter que enviar o recibo diretamente ao promotor através de uma plataforma eletrónica, como o *Greenphire*. Neste caso, o promotor avalia o recibo e emite um documento com o valor a pagar ao centro. O coordenador reencaminha esse documento aos serviços financeiros do centro, que emitem uma fatura e o promotor procede ao seu pagamento.

No final da visita, o coordenador de estudos tem a função de arquivar no *dossier* do doente toda a documentação procedente da visita, assinada e datada, como a folha de enfermagem, o diário clínico, a folha de dispensa e o guião. Em seguida, é responsável por preparar e enviar as amostras biológicas para o laboratório central, se aplicável. Finalmente, o coordenador introduz todos os dados recolhidos do âmbito da visita no CRF respetivo ao estudo clínico. Dado que a inserção de dados nas plataformas eletrónicas é

uma função essencial do coordenador de estudos durante a condução de um estudo clínico, a mesma, é descrita pormenorizadamente na secção 3.4.8.

De salientar que também foi possível realizar uma visita de acompanhamento telefónica no âmbito do ensaio clínico CHUCB_1. Neste caso, o participante foi contactado e procedeu-se à revisão do seu estado geral de saúde desde o último telefonema. No decorrer desta visita foi questionado sobre a ocorrência de algum AE e se houve ou não alteração na medicação concomitante. De seguida, o investigador principal registou no processo clínico do doente os dados recolhidos e o mesmo foi arquivado no *dossier* do doente.

Assim, no decorrer do estágio curricular houve a oportunidade de preparar e realizar as visitas de acompanhamento da maioria dos ensaios clínicos a decorrer no CHUCB. No total, foram preparadas cerca de 17 visitas de acompanhamento, nas quais se realizaram todas as tarefas supramencionadas.

3.4.5.4. Visita de fim da medicação experimental

A visita de fim da medicação experimental caracteriza-se, como o próprio nome indica, por ser a última vez que o doente toma a medicação experimental no âmbito do ensaio clínico. Esta visita é presencial e, habitualmente, decorre de acordo com o cronograma programado no protocolo, assinalando o fim da fase de acompanhamento do participante e o início da fase de encerramento do estudo. O coordenador de estudos tem a responsabilidade de tal como nas visitas anteriores, preparar, planear e acompanhar a visita de fim da medicação experimental.

Na marcação da visita com o participante, o investigador tem a nuance de notificar o participante que irá deixar de tomar a medicação experimental. Geralmente nesta visita os procedimentos a realizar são idênticos aos das visitas anteriores, porém não há dispensa de medicação experimental, apenas devolução e reconciliação da mesma.

No entanto, também pode ser realizada uma visita de fim da medicação experimental não programada, isto é, quando ocorre uma descontinuação prematura de um participante. A descontinuação prematura pode acontecer a qualquer momento durante o

estudo e por vários motivos, entre os quais, por indicação do investigador, decisão do participante, gravidez, ineficácia da medicação experimental, ocorrência de AE relacionado, progressão da patologia, entre outros.

Neste caso, o investigador regista no processo clínico toda a informação necessária de acordo com o protocolo. Como o participante vai deixar o tratamento do estudo, o investigador avalia as opções de tratamento, sendo o mais habitual voltar ao tratamento de rotina. Seguidamente, cabe ao coordenador de estudos inserir os dados relativos à descontinuação do participante no CRF e no sistema IWRS.

No âmbito do estágio, foi possível acompanhar cerca de 13 visitas de fim da medicação experimental, todas elas relativas ao ensaio clínico CHUCB_1. O ensaio clínico em causa já tinha obtido todos os dados necessários sobre o perfil de segurança da medicação experimental e, desta forma, a EMA aprovou o seu encerramento antecipado. Neste contexto, o promotor implementou uma estratégia de encerramento tendo em vista reduzir o agendamento de visitas adicionais dos doentes. Assim sendo, as visitas de acompanhamento que os doentes já tinham planeadas passaram a ser a visita de fim da medicação experimental.

3.4.5.5. Visita de *follow-up*

A visita de *follow-up* caracteriza-se por uma chamada telefónica após a administração da última dose da medicação experimental. Esta visita tem o principal objetivo de monitorizar o estado clínico do doente desde que este interrompeu o tratamento do estudo e passou ao tratamento de rotina, até ao momento da chamada.

Esta visita é realizada pelo investigador principal do estudo que, geralmente, inclui uma revisão dos AE e da terapêutica concomitante alvo. Após a realização da chamada, o investigador regista todos os dados obtidos no processo clínico e, de seguida, o coordenador de estudos preenche o CRF respetivo desta visita e, finalmente, arquiva no *dossier* do doente.

Ao longo do estágio foi possível acompanhar cerca de 15 visitas de *follow-up* relativas ao ensaio clínico CHUCB_1 e 1 visita de *follow-up* relativa ao ensaio clínico

CHUCB_5. Ambas as visitas de *follow-up* dos 2 ensaios clínicos ocorreram 30 dias após a administração da última dose da medicação experimental, nas quais foi realizado o seguimento dos eventos de segurança que ocorreram, tendo apenas sido registado um AE durante este período.

3.4.6. Organização e atualização do *investigator site file*

O ISF reúne todos os documentos essenciais relacionados com o estudo clínico e está arquivado no centro de investigação. Os documentos essenciais são documentos que individual e coletivamente permitem a avaliação da condução do ensaio e da qualidade dos dados produzidos^{4,68}. Cada promotor é responsável por elaborar o ISF, sendo este usualmente constituído pelas seguintes secções:

1. Lista de contactos do promotor, das entidades externas e da equipa de investigação;
2. Certificados de formação da equipa de investigação (inclui certificados BCP e CV);
3. Brochura do Investigador;
4. Protocolo do estudo e respetivas adendas;
5. Formulário do consentimento informado e respetivas adendas;
6. Documentação para os participantes (cartões do doente e questionários);
7. Manual de preenchimento do CRF;
8. Documentos para a aprovação das autoridades competentes e da comissão de ética;
9. Manual de laboratório;
10. Documentos fonte;
11. Relatórios de segurança;
12. Correspondência entre o promotor e o centro de ensaio (que inclui *newsletters*, *emails* e cartas);
13. Contrato financeiro;

É fundamental manter toda a documentação relacionada com o estudo organizada e atualizada. O ISF demonstra se o centro de ensaio está em conformidade com os

requisitos das BPC e das autoridades regulamentares, sendo assim alvo de revisão constante por parte dos monitores e de auditorias externas⁴.

A equipa de investigação, nomeadamente o investigador principal e o coordenador de estudos, recebe o ISF na visita de início e a partir desse momento tem a responsabilidade de o manter organizado e atualizado. Ao longo do estudo, existem inúmeras atualizações na documentação, nomeadamente novas versões do protocolo, do formulário do consentimento informado e do manual de laboratório, entre outros, que requerem uma manutenção contínua deste *dossier*.

No âmbito do estágio curricular, houve a oportunidade de organizar e manter atualizado o ISF de todos os estudos clínicos a decorrer no CHUCB. Este processo de gestão do ISF ocorreu de duas maneiras distintas.

Por um lado, o coordenador de estudos era notificado pelo monitor da existência de uma nova versão de um documento ou de um novo documento referente ao estudo, por *email*. De seguida era impresso o respetivo documento e recolhidas assinaturas (se aplicável) e, por fim, arquivado na devida secção do ISF. Particularmente, no ensaio CHUCB_1 entrou em vigor uma nova versão do registo de delegação de funções. Desta forma, trancou-se a versão anterior do documento para não haver uma nova delegação e arquivou-se no ISF. Seguidamente imprimiu-se a nova versão do documento e assim, qualquer nova delegação ou adição de tarefas daí em diante foi efetuada na nova versão do registo de delegação de funções.

Por outro lado, o monitor enviava nova documentação ao centro de ensaio por correio, sendo necessário por parte do coordenador de estudos a receção da documentação e o arquivo no ISF. No ensaio CHUCB_2 houve uma adenda do consentimento informado que foi enviado para o centro de ensaio por correio. Neste caso, atualizou-se o ISF e o *dossier* dos doentes com as novas versões. De seguida foi necessário treinar todos os elementos da equipa com ações relacionadas com os consentimentos e documentar no registo de treino.

3.4.7. Organização e atualização de *dossiers* de doentes

O *dossier* do doente é constituído por toda a informação do âmbito do estudo clínico associada ao participante. A par do ISF, este *dossier* é fornecido ao centro de ensaio na visita de início, e a sua constante gestão e organização por parte do coordenador de estudos é fundamental durante a condução dos estudos.

Dada a sua importância, este *dossier* é constantemente alvo de revisão nas visitas de monitorização, verificando se, por um lado, os dados inseridos nos CRF estão em conformidade com os documentos fonte e por outro, se não existe documentação em falta.

O coordenador de estudos tem a responsabilidade de preparar este *dossier* em todas as visitas do participante, desde a visita de *screening* até à sua última visita relacionada com o estudo. Desta forma, na preparação de cada visita, o coordenador de estudos revê o *dossier* do doente e verifica se existe alguma ação pendente ou se é necessário algum documento para realizar a visita. No final de cada visita, o coordenador arquiva todos os documentos fonte no *dossier* do doente para, posteriormente, inserir os dados no CRF. Para além do *dossier* do doente apresentar uma característica organizacional para o coordenador de estudos, também se demonstra útil para o investigador, pois permite monitorizar de forma contínua o estado clínico do participante.

No período de estágio, foi possível organizar e manter atualizado os *dossiers* dos doentes de todos os estudos clínicos com participantes no CHUCB. Previamente a cada visita de participante foi preparado o *dossier* do doente. Para cada visita dos participantes dos ensaios clínicos CHUCB_1 e CHUCB_2 foi ainda elaborada uma folha de enfermagem e um guião com os procedimentos a realizar e os dados a serem recolhidos.

Após as visitas foi arquivado no *dossier* todos os documentos fonte relacionados com as visitas dos participantes, nomeadamente, o diário clínico, a folha de enfermagem, uma cópia da folha de dispensa de medicação, os questionários aplicados, os resultados laboratoriais e de exames complementares. Todos estes documentos tinham de estar assinados e datados pelo elemento delegado da equipa de investigação. De realçar que nestes *dossiers* deve também encontrar-se arquivada uma cópia do consentimento informado assinado e datado tanto pelo participante como pelo investigador.

3.4.8. Preenchimento de cadernos de recolha de dados

A gestão dos CRF é fundamental na condução de estudos clínicos, pois permite garantir a integridade e a qualidade dos dados recolhidos no âmbito do estudo. Os CRF são documentos impressos ou eletrónicos desenvolvidos para registar toda a informação requerida pelo protocolo do estudo que deve ser transmitida ao promotor, relativa a cada participante no ensaio clínico⁴.

Existem assim dois tipos de CRF utilizados na investigação clínica, nomeadamente, o CRF em papel e o Caderno de Recolha de Dados eletrónico (eCRF, do inglês, *Electronic Case Report Form*). Atualmente os eCRF têm sido mais utilizados comparativamente ao CRF em papel, uma vez que não consome tanto tempo ao utilizador e também permite ao promotor realizar grandes estudos multicêntricos simultaneamente, devido à facilidade da sua gestão⁶⁹.

A introdução de dados nos CRF apenas pode ser feita por elementos da equipa de investigação delegados para essa tarefa. Habitualmente é o investigador principal e o coordenador de estudos os responsáveis por registar nos CRF os dados de cada participante recolhidos ao longo do estudo.

Devido à importância destes formulários na condução dos estudos clínicos, os promotores elaboram *guidelines* gerais sobre o preenchimento dos mesmos e dão formação a todos os elementos da equipa de investigação delegados a inserir dados nos CRF. Por vezes existe uma nova versão das *guidelines* de preenchimento de CRF, sendo necessário rever e registar o treino da nova versão no registo de treino do estudo.

O preenchimento de CRF geralmente ocorre após a visita de um participante, isto é, o coordenador de estudos insere os dados recolhidos na plataforma, provenientes dos documentos fonte que se encontram arquivados no *dossier* do doente. A informação que é registada para além de depender do estudo também depende da visita. Frequentemente regista-se a data da visita, os dados demográficos, a história médica, a medicação concomitante, os eventos adversos, os resultados laboratoriais e dos exames complementares.

À medida que se preenche os eCRF de acordo com a informação recolhida nos documentos fonte podem despoletar-se *queries*. As *queries* são definidas como um pedido

de clarificação sobre um determinado dado registado na plataforma, isto é, um pedido do promotor ou representante para o investigador clarificar uma determinada discrepância nos dados. Podem ser geradas automaticamente pelo sistema, no caso de se inserir um dado que não está em conformidade ou ser colocadas pela equipa de monitorização para esclarecimento⁷⁰.

O correto preenchimento dos CRF e as respostas a *queries* deverão ser realizados até 5 dias úteis após a realização da visita de estudo ou a criação das *queries* no eCRF. Este é um parâmetro de avaliação da performance do centro de ensaio por parte do promotor. Deste modo é fundamental o coordenador de estudos aceder regularmente às plataformas, para verificar a existência ou não de *queries* que necessitam de ser resolvidas.

Para além do coordenador de estudos, o investigador principal também tem um papel importante no preenchimento dos eCRF. É o investigador que é responsável por assinar os dados inseridos no eCRF. A sua assinatura é considerada como a “*confirmação documentada de que os dados introduzidos e submetidos no eCRF para o promotor são atribuíveis, legíveis, originais, exatos, completos e contemporâneos*”⁷¹.

Durante o período de estágio houve a oportunidade de preencher os CRF de todos os estudos clínicos a decorrer no CHUCB. Sendo todos eles eCRF, foi possível responder às *queries* levantadas e manter os formulários atualizados e completos.

Primeiramente, foi necessário realizar os treinos nas diferentes plataformas para ter acesso as mesmas. Estes treinos basearam-se em vídeos de tutoriais e apresentações com o intuito de aprender como inserir os dados recolhidos no CRF referente ao estudo clínico. Posteriormente registou-se os treinos nos registo de treino de cada estudo.

Após terem sido concedidos os acessos, procedeu-se ao preenchimento dos eCRF. Para além de se ter inserido os dados após a visita de cada participante também se acedeu a estas plataformas regularmente, de forma a verificar a existência ou não de *queries* para serem resolvidas.

De salientar que o ensaio clínico CHUCB_1 e o estudo observacional CHUCB_7, encontravam-se em processo de *data base lock*, isto é, ambos os estudos estavam em fase de encerramento da base de dados. O objetivo deste processo é bloquear os dados registados nos eCRF, após a sua revisão e resolução de *queries*, não permitindo assim

novas alterações nos mesmos. Desta forma, com o eCRF completo, os dados ficam prontos para se poder proceder à sua análise.

No período *pré-data base lock*, é exigido um esforço adicional por parte da equipa de investigação para cumprir os prazos estabelecidos pelo promotor. Neste sentido foi necessário investir tempo para, em conjunto com o investigador principal, resolver as inúmeras *queries* que foram levantadas. As *queries* mais comuns estavam relacionadas com a medicação concomitante e os eventos adversos que permaneciam *ongoing*, isto é, surgiram para confirmar se o doente, no final do estudo, continuava ou não a tomar a medicação ou a ter o AE.

3.4.8.1. Notificação de eventos adversos

A notificação de eventos adversos consiste numa das principais responsabilidades do investigador principal, porém cabe à equipa de investigação gerir toda a informação relacionada com a segurança do participante. A deteção e classificação de um evento associado a um participante, seguida da notificação ao promotor, é fundamental para assegurar a segurança e o bem-estar do participante no âmbito do estudo clínico. Por sua vez, o promotor tem a obrigação de notificar à autoridade competente nacional, o INFARMED, através da base de dados da *Eudravigilance*. Devem ser notificados todos os acontecimentos adversos que ocorram a partir do momento em que um participante assine o consentimento livre e esclarecido até à data definida pelo promotor.

Primeiramente é importante distinguir um AE de um evento adverso grave (SAE, do inglês, *Serious Adverse Event*), pois tem procedimentos e prazos diferentes a cumprir.

Um AE “*qualquer manifestação clínica desfavorável, independentemente da existência de relação causal com a intervenção*”¹;

Um SAE “*qualquer acontecimento ou reação adversa que se traduza na morte ou em perigo de vida do participante, na necessidade de hospitalização ou no prolongamento da hospitalização, em deficiência ou em incapacidade significativa ou duradoura, em sofrimento fetal, morte fetal, em anomalia ou em malformação congénita, ou que seja considerada clinicamente relevante pelo investigador*”¹;

Após a classificação de um evento, deve se proceder à notificação do mesmo ao promotor. Como referido anteriormente, dependendo da classificação do evento ocorrido, o prazo para notificar e os procedimentos a seguir são distintos, porém é necessário realizar este processo o mais breve possível. No caso de se tratar de um AE, deve-se registrar no CRF respectivo do ensaio clínico até 5 dias após o evento ter sido identificado. Relativamente aos SAE, devem ser reportados pelo investigador principal ao promotor no prazo máximo de 24 horas após a tomada de conhecimento da ocorrência do evento¹.

Ao longo do estágio, foi possível registrar a ocorrência de diversos AE nos CRF dos ensaios clínicos CHUCB_1, CHUCB_2 e CHUCB_5. A informação registada foi distinta de estudo para estudo, porém os requisitos gerais consistiam: data da ocorrência do evento, descrição do evento, causalidade, gravidade, ação tomada com o participante e ação tomada com a medicação do estudo.

Para além disso, houve ainda a oportunidade de auxiliar na elaboração de uma notificação de um SAE que ocorreu no ensaio clínico CHUCB_1. Neste sentido, juntamente com o investigador principal, registou-se imediatamente toda a informação supramencionada no CRF do respetivo ensaio clínico. De seguida, foi preenchido um formulário de notificação com toda as informações disponíveis referentes ao SAE, assinado e datado pelo investigador. Posteriormente, este documento foi digitalizado e enviado por correio eletrónico para o promotor do ensaio clínico.

De realçar que o documento estava anonimizado, tendo apenas o código do participante, de forma a proteger a identidade do mesmo. Por fim, após análise da documentação enviada relativa ao SAE, foi solicitado pelo promotor informações de seguimento, nomeadamente resultados de exames complementares e análises laboratoriais, tendo-lhe sido facultado imediatamente.

3.4.9. Gestão de amostras biológicas

A gestão de amostras biológicas é uma atividade fundamental na investigação clínica, pois tem um enorme impacto na qualidade dos resultados obtidos ao longo do estudo clínico. Esta atividade inclui a recolha, o processamento, o armazenamento e o transporte (se aplicável) das amostras biológicas. O principal propósito do coordenador de

estudos é garantir que todo este processo é executado em conformidade com o protocolo e as legislações em vigor, de forma a garantir a segurança do participante e a validade dos dados do ensaio.

Como referido anteriormente, após a seleção do centro de ensaio o promotor envia os *kits* de recolha de amostras biológica, os equipamentos necessários para a realização de determinados procedimentos e o material para o envio das amostras para laboratório central (se aplicável). O coordenador de estudos tem o papel de garantir o armazenamento de todo o material, num local adequado e disponível para ser utilizado nas visitas dos participantes.

No decorrer da visita de início é verificado se o centro de ensaio dispõe de todas as condições necessárias de forma a garantir a conformidade com o protocolo do estudo clínico. Dependendo do laboratório a utilizar no estudo clínico, local e/ou central, o papel do coordenador de estudos na gestão das amostras biológicas é diferente.

3.4.9.1. Laboratório local

O CHUCB tem procedimentos específicos que incluem todo o circuito de amostras biológicas que são analisadas localmente, isto é, no Laboratório de Patologia Clínica. Caso seja necessário, são realizadas adaptações a este circuito tendo em conta os requisitos do protocolo do estudo.

O coordenador de estudos tem o papel de assegurar que o laboratório local apresenta todos os requisitos necessários. Para tal, recolhe um documento que inclui os valores laboratoriais de referência assinados e datados pelo Diretor do Serviço, bem como, as cópias dos certificados de acreditação do laboratório. Para além disso, o coordenador é responsável por recolher os certificados de formação, nomeadamente o CV e as BPC, dos elementos da equipa de investigação delegados e manter estes documentos atualizados.

Quando decorria uma visita de um participante, o investigador principal era responsável pela prescrição das análises clínicas. De seguida, os enfermeiros delegados recolhiam as amostras necessárias no serviço no qual se encontrava a decorrer a consulta e transportavam as mesmas para o laboratório local. Após o processamento das amostras

por parte dos técnicos do laboratório delegados, o investigador principal avaliava os resultados obtidos, assinava e datava, registando tudo no processo clínico do doente. Por fim, o coordenador de estudos arquivava no *dossier* do doente todos os documentos fonte recolhidos na visita para, posteriormente, preencher os CRF.

Durante o período de estágio curricular, houve a oportunidade de acompanhar a gestão de amostras biológicas em laboratório local de dois ensaios clínicos, o CHUCB_2 e o CHUCB_5.

3.4.9.2. Laboratório central

Um laboratório central, é um laboratório definido pelo promotor do estudo, no qual, através dos mesmos equipamentos calibrados, são avaliados determinados parâmetros das amostras biológicas recolhidas em todos os centros de investigação envolvidos no ensaio. Desta forma, cabe ao coordenador de estudos preparar, organizar e acompanhar o circuito das amostras biológicas, garantindo que o mesmo decorre em conformidade com o manual de laboratório do estudo.

Previamente à visita do participante, o coordenador revê o protocolo e o manual de laboratório para confirmar os procedimentos a serem executados na respetiva visita. De seguida, como é necessário enviar as amostras biológicas para um laboratório central, o coordenador deve garantir que faz o agendamento da recolha das amostras de acordo com os procedimentos estabelecidos. Desta forma, contacta a transportadora em questão e fornece o número da conta, a empresa responsável, a morada do centro de ensaio e agenda uma data e hora para a recolha. Tem que se ter especial atenção se o envio inclui amostras congeladas, uma vez que, se for o caso, é necessário previamente encomendar gelo seco para garantir assim a integridade da amostra biológica durante o transporte.

Seguidamente, o coordenador seleciona o *kit* respetivo da visita do participante e preenche uma folha de requisição com o número do participante, a data da visita, dados do coordenador de estudo responsável pelo envio da amostra, entre outras informações que podem ser solicitadas. Para além disso, é sua responsabilidade verificar as datas de validade dos *kits* antes de serem utilizados. Se o prazo de validade estiver perto de terminar,

o coordenador tem que encomendar novos *kits*, normalmente através de uma plataforma facultada pelo promotor. No caso de o prazo já ter terminado, o coordenador procede à sua destruição, de acordo com o manual de laboratório.

No dia da visita, o coordenador de estudos fornece o *kit* à equipa de enfermagem delegada, que, por sua vez, procede à recolha das amostras biológicas de acordo com os procedimentos do protocolo. É essencial o enfermeiro delegado identificar corretamente os tubos de recolha e documentar na folha de enfermagem a data e hora da colheita, bem como, o estado de jejum do participante.

Posteriormente à recolha, segue-se o processamento das amostras biológicas, que tem de ser executado de acordo com os procedimentos descritos no manual de laboratório do estudo. Esta tarefa pode ser responsabilidade do próprio coordenador de estudos ou do técnico do laboratório local, dependendo de quem está delegado para esta função no formulário de delegação. O elemento da equipa de investigação delegado para o processamento, também é responsável pelo armazenamento das amostras. As amostras biológicas devem ser armazenadas em meio ambiente ou congelamento, dependendo das indicações do manual de laboratório, até à sua recolha. No caso de serem amostras congeladas, o CHUCB dispõe de congeladores com a temperatura -20°C e -70°C , que são as temperaturas usualmente requisitadas no manual de laboratório, para o armazenamento das amostras.

Perto da hora agendada para a recolha por parte da transportadora, são preparadas as amostras para serem enviadas para o laboratório central. O elemento da equipa do estudo responsável pela preparação das amostras para serem enviadas, tem de ter formação adequada, nomeadamente a formação da *International Air Transportation Association* (IATA).

No caso de se tratar de amostras em temperatura ambiente, os *kits* trazem dois sacos, um de envio e outro com gel, que se expande quando adicionado água. As amostras biológicas são colocadas dentro do saco de envio e envolvidas pelo saco com gel, de forma a garantir que as mesmas não se danificam durante o transporte.

No caso de se tratar de amostras em temperaturas de congelamento, o *kit* traz apenas um saco de envio. As amostras biológicas são colocadas no saco de envio e, de seguida, é aberta a caixa que contem o gelo seco e coloca-se o gelo seco envolvendo as

amostras biológicas para garantir que as mesmas são transportadas nas condições requeridas.

Em ambos os casos, é colocada a folha de requisição, devidamente preenchida, numa bolsa que está à frente do saco de envio, de forma a ficar bem visível. Finalmente, o coordenador de estudos procede ao fecho da caixa de envio de acordo com o manual de laboratório e coloca a folha de porte por cima da caixa, finalizando assim todo o processo de envio de amostras biológicas.

Por fim, os resultados da análise feita às amostras biológicas por parte do laboratório central são enviados, por *email*, ao coordenador de estudos. Este deve garantir que os resultados são avaliados e, de seguida, assinados e datados pelo investigador principal.

Ao longo do estágio, surgiu a oportunidade de acompanhar toda a gestão de amostras biológicas para laboratório central dos ensaios clínicos CHUCB_1, CHUCB_2 e CHUCB_5. Desta forma foi possível encomendar novos *kits* e gelo seco, agendar a recolha das amostras, preencher folhas de requisição, processar amostras de sangue e urina, armazenar e preparar o transporte de envio para laboratório central.

3.4.10. Visitas de monitorização

A monitorização consiste na supervisão do progresso de um estudo clínico, de forma a garantir que é conduzido, registado e reportado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padronizados, as BPC e a regulamentação aplicável. Este processo é fundamental para a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes no ensaio e para a recolha e análise de dados de elevada qualidade^{4,72}.

Compete ao promotor estabelecer e manter um sistema de segurança e vigilância do estudo clínico. Por norma, o promotor designa o monitor, “*profissional dotado da necessária competência científica ou clínica, para acompanhar o estudo clínico e para o manter permanentemente informado, relatando a sua evolução e verificando as informações e dados coligidos*”⁷¹.

De forma a acompanhar a condução do estudo clínico, o monitor realiza diversas visitas distintas, de acordo com a fase em que o estudo se encontra. Estas visitas incluem a visita de qualificação e visita de início, referidas anteriormente, bem como a visita de encerramento do estudo, que será abordada na secção seguinte deste relatório.

Entre a visita de início e a visita de encerramento do estudo são realizadas visitas de monitorização periodicamente ao longo do estudo. Estas visitas podem ser presenciais, nas quais o monitor se desloca ao centro de ensaio onde o estudo está a ser conduzido, ou remotas, através de uma chamada telefónica ou videoconferência.

A par das restantes visitas, o coordenador de estudos também acompanha as visitas de monitorização, sendo um elemento importante no seu planeamento e preparação.

Primeiramente, o coordenador de estudos é contactado pelo monitor com o intuito de agendar uma visita de monitorização. O monitor informa quais os elementos da equipa de investigação cuja presença nesta visita é essencial e quais os objetivos principais da mesma. De seguida, o coordenador comunica com os elementos da equipa de investigação de forma a perceber a sua disponibilidade e procede-se à marcação da visita.

O coordenador tem um papel fundamental na preparação da visita, sendo necessário garantir que todas as questões pendentes que ficaram da visita de monitorização anterior tenham sido resolvidas. Para além disso, deve garantir que o CRF do estudo clínico se encontra completo e sem *queries* por resolver (no caso de se tratar de um eCRF). Por fim, é ainda responsável por organizar todos os documentos necessários para a realização da visita, nomeadamente os documentos fonte, *dossiers* dos doentes e o ISF.

No dia da visita de monitorização, o coordenador providencia todo o apoio logístico e a documentação necessária para a realização da visita por parte do monitor. Geralmente, o monitor revê o ISF, nomeadamente, o registo de delegação de funções e de treino, verificando se estão atualizados e corretamente preenchidos. De seguida, revê os *dossiers* dos doentes, com o intuito de verificar a ocorrência de AE e SAE. Posteriormente, confirma se os dados introduzidos no CRF se encontram em conformidade com os documentos fonte.

No seguimento da visita de monitorização, o monitor elabora e envia para o centro, um relatório que descreve as atividades desenvolvidas no decorrer da visita e sumariza os dados revistos.

Ao longo do estágio curricular, surgiu a oportunidade de acompanhar as visitas de monitorização de todos os estudos clínicos com participantes a decorrer no CHUCB. No total, foram acompanhadas cerca de 31 visitas de monitorização, tendo sido 17 presenciais e 14 remotas.

Durante as visitas de monitorização presenciais, foi possível acompanhar todas as tarefas supramencionadas. A maioria das visitas realizadas no centro foram referentes aos ensaios clínicos CHUCB_1 e CHUCB_2, dada a fase em que os ensaios se encontravam, de encerramento e recrutamento ativo, respetivamente. Geralmente, por protocolo, dada a importância destas fases na condução de um ensaio, são alvos de uma monitorização mais frequente por parte do monitor.

Previamente a cada visita de monitorização foi preparado o GEC, uma vez que esta decorria usualmente nesse local. Desta forma, organizou-se o gabinete, sendo colocada toda a documentação referente ao estudo disponível e de fácil acesso para o monitor.

No dia da visita, como referido anteriormente, era providenciado todo o apoio que o monitor necessitava. Geralmente o monitor revia os documentos fonte e verificava os dados introduzidos no CRF, atualizava os *dossiers* e resolvia qualquer ação que se encontrava pendente no centro. Por vezes, era necessário acompanhar o monitor a outros serviços no hospital, nomeadamente ao serviço onde o investigador principal se encontrava para esclarecimento de alguma questão, ou à farmácia. Na farmácia, os monitores verificavam os *dossiers* da farmácia e contabilizavam a medicação experimental.

De salientar que a maioria das visitas de monitorização remotas decorreram no âmbito do ensaio clínico CHUCB_5 e do estudo observacional CHUCB_12.

No que diz respeito ao ensaio clínico CHUCB_5, este foi totalmente gerido de forma remota, através da realização de videoconferências e chamadas telefónicas, por parte do promotor e dos seus representantes. No decorrer das visitas de monitorização, era solicitado os documentos fonte e os *dossiers* do doente para revisão e confirmação dos dados introduzidos no CRF. De referir que neste caso, o ISF era eletrónico, desta forma,

toda documentação essencial relativa ao estudo clínico foi introduzida numa plataforma referente ao ensaio.

Relativamente ao estudo observacional CHUCB_12, durante o período de estágio, o mesmo encontrava-se em fase de *follow-up*, tendo sido realizadas chamadas de monitorização mensais com o propósito de fazer o ponto de situação do estudo no centro de ensaio e tratar de alguma ação pendente que, entretanto, surgia relativa à documentação.

3.4.11. Visita de encerramento do estudo

A visita de encerramento é a última visita relacionada com o estudo que o monitor realiza ao centro de ensaio. Esta visita visa garantir que toda a documentação no âmbito do estudo está completa, atualizada e pronta para ser arquivada, de acordo com o protocolo do estudo, as BPC e a legislação em vigor. Assim sendo, esta visita marca o encerramento formal de toda a atividade realizada no âmbito do estudo clínico no centro de ensaio.

Normalmente esta visita ocorre quando todos os participantes terminaram as vistas do estudo e já existem dados suficientes para responder à questão colocada pelo promotor. No entanto, a visita de encerramento pode ser antecipada, uma vez que o ensaio pode encerrar antes do que era suposto, por decisão do promotor ou das autoridades competentes.

Primeiramente, o promotor ou CRO informa o centro de ensaio da realização da visita de encerramento, no qual é fundamental estar o investigador principal, um representante da equipa da farmácia e o coordenador de estudos. O coordenador, a par do que faz nas visitas anteriores, agiliza o seu agendamento com os elementos da equipa de investigação e o monitor. Após a marcação da visita, normalmente, o monitor indica algumas ações pendentes que são necessárias resolver previamente à visita, nomeadamente a recolha de assinaturas em alguns documentos em falta ou a resolução de *queries* no eCRF.

No seguimento da visita de encerramento, o monitor reúne com o investigador principal e o coordenador de estudos. Primeiramente, revê e atualiza o ISF e todos os documentos essenciais do estudo e confirma que o CRF está completo. De seguida, o

monitor também reúne com o representante da farmácia, com o intuito de confirmar que toda a medicação foi devidamente contabilizada e verificar que o *dossier* da farmácia se encontra completo e atualizado. Posteriormente, solicita a devolução de todo o material clínico que foi entregue ao centro no âmbito do estudo. Por fim, é lembrado, pelo monitor, das responsabilidades que a equipa de investigação tem, após término do estudo, relativamente ao arquivo, manutenção e acesso dos documentos essenciais.

O coordenador de estudos acompanha e providencia apoio, sempre que necessário, no desenvolvimento destas atividades. Relativamente ao arquivo dos documentos essenciais, é necessário realçar que o promotor e o investigador devem arquivar os documentos durante, pelo menos, vinte e cinco anos após a conclusão do ensaio clínico. Normalmente é o coordenador de estudos, o responsável por arquivar os documentos e se solicitado, disponibilizá-los às autoridades competentes⁷³.

Após a visita, o promotor envia uma carta de encerramento do estudo para o centro de ensaio, e o coordenador de estudos reencaminha a mesma para o CA para notificar o encerramento do estudo clínico.

No âmbito do estágio, foi possível acompanhar as visitas de encerramento dos ensaios clínicos CHUCB_8, CHUCB_10 e CHUCB_11. Nestes ensaios, o encerramento aconteceu prematuramente, visto não terem sido recrutados participantes no centro. Uma vez que o centro não chegou a incluir doentes nem a receber medicação, as visitas de encerramento foram bastante breves.

As visitas de encerramento dos ensaios CHUCB_10 e CHUCB_11 decorreram remotamente. Na preparação destas visitas foi enviado para o centro todos os documentos que eram essenciais para o arquivo central. Desta forma, foi necessário atualizar o registo de delegação de funções com as datas de fim de participação no estudo de cada elemento da equipa, juntamente com outros documentos. No decorrer das visitas, o monitor confirmou que o ISF e os documentos essenciais estavam completos e atualizados. Para além disso, procedeu-se à destruição dos *kits* que se encontravam no centro de ensaio, bem como à devolução dos equipamentos enviados pelo promotor.

No ensaio CHUCB_8, a visita de encerramento ocorreu presencialmente. Neste caso foi agendada uma reunião com o investigador principal e a farmácia para encerrar o estudo. Primeiramente, foi revista toda a documentação referente ao estudo, nomeadamente ISF,

dossier do doente e todos os documentos essenciais, de modo a verificar se estes se encontravam completos e atualizados. Neste sentido, foi necessário recolher a assinatura de alguns documentos relativos ao encerramento do estudo, por parte do investigador principal e também o mesmo documentar as razões para as quais o centro foi impossibilitado de recrutar participantes. Posteriormente, toda a documentação no âmbito do estudo foi selada, colocando-se etiquetas informativas nos *dossiers*. Estas etiquetas normalmente tem as seguintes informações: identificação do estudo, ano até quando o *dossier* deve ser guardado e contactos do promotor. Após identificação dos *dossiers* procedeu-se ao seu arquivo e à recolha dos equipamentos enviados pelo promotor no âmbito do ensaio para proceder assim à sua devolução.

4. Análise SWOT

No âmbito do estágio curricular foi desenvolvido uma análise SWOT, tendo em vista a realização de uma breve reflexão crítica do mesmo. A utilização desta metodologia de autoavaliação permitiu a identificação de forças e fraquezas relacionadas com fatores internos, e de oportunidades e ameaças relacionadas com fatores externos. Desta forma, foi possível realizar um balanço crítico cujo objetivo passou pela compreensão dos pontos positivos e negativos inerentes ao estágio curricular, bem como das oportunidades e ameaças inerentes à instituição acolhedora.

- **Pontos Fortes (ambiente interno):**

O estágio curricular decorreu de uma forma organizada e estruturada o que permitiu uma aprendizagem prática bastante enriquecedora. Neste contexto, foi possível observar, acompanhar e executar a realização de diversas tarefas associadas às funções de um coordenador de estudos. Este fator foi uma mais-valia ao longo do estágio curricular pois, permitiu ter contacto com o ambiente real de trabalho e contribuiu para o desenvolvimento de autonomia.

A possibilidade de acompanhar diferentes estudos clínicos e equipas de investigação permitiu estabelecer o contacto com vários intervenientes na investigação clínica, adquirindo desta forma diversas competências transversais no âmbito do trabalho em equipa e comunicação. Para além disso, a gestão e organização de estudos clínicos em diversas fases de desenvolvimento também possibilitou a execução de todas as atividades inicialmente propostas no plano de atividades (Anexo D).

Por fim, o estágio curricular contribuiu para a incorporação da investigação clínica no desenvolvimento da carreira académica e profissional, permitindo por em prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo do MEGIC, tendo sido atingidos todos os objetivos inicialmente definidos.

- **Fraquezas (ambiente interno):**

Apesar de todos os esforços da equipa de coordenação, por vezes, foi um desafio a execução de determinadas tarefas inerentes à gestão de estudos clínicos. A falta de motivação por parte de algumas equipas de investigação bem como a falta de recursos humanos especializados na coordenação de estudos clínicos condicionaram, em determinadas alturas, o desenvolvimento da prática de investigação clínica no centro.

- **Oportunidades (ambiente externo):**

Relativamente às oportunidades, o centro tem condições de se tornar uma referência nacional na prática de investigação clínica no futuro. A reestruturação do CIC, com o reforço de pessoal altamente especializado e qualificado irá contribuir para a prática da investigação clínica. Para além disso, a aposta regular em projetos nacionais e europeus tendo em vista a obtenção de financiamento, bem como o desenvolvimento de parcerias com universidades, podem constituir uma mais-valia no desenvolvimento da investigação clínica na instituição. O facto de se tratar de um centro hospitalar universitário pode revelar-se bastante importante para a investigação clínica, uma vez que se trata de uma excelente oportunidade para a introdução de estudantes nesta área, permitindo o contacto com o ambiente real de trabalho, numa unidade de saúde.

- **Ameaças (ambiente externo):**

No que diz respeito às ameaças, estas centram-se principalmente na falta de recursos humanos especializados em coordenação de estudos clínicos na instituição e na inexistência de certos serviços clínicos com enorme potencial na prática de investigação clínica, nomeadamente oncologia. Estes fatores podem constituir entraves na evolução e desenvolvimento de investigação clínica no centro.

5. Discussão

Ao longo do estágio curricular foi possível, de forma gradual, acompanhar e executar praticamente todas as atividades inerentes à função de coordenador de estudos. Sendo esta função fundamental na prática de investigação clínica em qualquer instituição, foi possível desenvolver uma perspetiva real do trabalho diário de um coordenador e a sua importância no desenvolvimento da investigação clínica.

No que concerne à instituição de acolhimento, como referido anteriormente neste relatório, a mesma passa atualmente por uma fase de reestruturação, procurando ter um coordenador de estudos clínicos dedicado a tempo inteiro. Desta forma, apenas havia uma pessoa na instituição responsável por promover, coordenar e dinamizar toda a investigação clínica no CHUCB. Apesar da debilidade que a instituição atualmente apresenta, nomeadamente face à falta de recursos humanos para assegurar o desenvolvimento de investigação clínica no centro, este foi um fator que em muito contribuiu para o desenvolvimento de autonomia no decorrer do estágio. No fim deste, ficou evidenciado que com os recursos necessários, a instituição tem potencialidade de dinamizar a investigação clínica em Portugal e ser um centro de referência nesta área.

O processo de integração no estágio foi realizado gradualmente e de forma bastante estruturada, tendo sido demonstrada toda a disponibilidade para ensinar e esclarecer todas as dúvidas que surgiam. Ao longo desta fase inicial, foi possível acompanhar a execução das atividades e assimilar o máximo de conhecimento.

Após adquirir as aptidões necessárias, foi-me dada a oportunidade de executar autonomamente determinadas atividades. Relativamente às mesmas, foi possível assim, acompanhar e executar todas as etapas de um estudo clínico, desde a receção de um questionário de exequibilidade até ao seu encerramento no centro de ensaio. Desta forma, houve oportunidade de realizar todas as tarefas mencionadas no plano de atividades (Anexo D).

No total, foram acompanhados cerca de 12 estudos clínicos, de especialidades médicas distintas, o que permitiu, o contacto com vários serviços clínicos, entre os quais, Cardiologia, Pneumologia, Neurologia e Imunohemoterapia e com as respetivas equipas de

investigação. A integração nas equipas de investigação dos diversos estudos permitiu-me adquirir competências transversais no âmbito da comunicação eficaz, organização e gestão de atividades, trabalho de equipa e pensamento crítico. Para além disso, foi possível desenvolver técnicas e ferramentas que permitissem ultrapassar os desafios inerentes à responsabilidade de um coordenador de estudos clínicos.

O relatório de estágio também inclui uma revisão bibliográfica sobre a Descentralização e Desmaterialização dos Ensaio Clínicos, tendo a escolha deste tema surgido pelo recente e crescente interesse apresentado pela comunidade científica. Após uma pesquisa inicial, verificou-se que existia escassa informação em Portugal sobre a descentralização de ensaios clínicos, o que proporcionou a oportunidade de aprofundar as potencialidades deste tema.

Para além de ser uma abordagem inovadora na condução de ensaios clínicos, catalisada pelo impacto da COVID-19, a mesma tem potencial para representar uma mudança de paradigma na investigação clínica, demonstrando que a descentralização e desmaterialização podem tornar-se uma prática comum no mundo da investigação clínica. Contudo são muitos os desafios ainda inerentes a este tipo de ensaios, sendo, portanto, um tema a explorar no futuro.

Em suma, este estágio curricular consistiu no culminar de todo o conhecimento adquirido durante a formação académica. A oportunidade da realização do mesmo em ambiente profissional é uma mais-valia no MEGIC, que contribui para o desenvolvimento na área da investigação clínica, formando recursos humanos altamente qualificados para o desempenho desta atividade. Para além disso, este mestrado conta ainda com a colaboração de diversas entidades, como unidades de saúde, autoridades nacionais e empresas farmacêuticas, o que permite um leque de escolhas diversificado e promove a inserção dos estudantes no mercado de trabalho.

6. Conclusão

A investigação clínica, atualmente, é uma área de vanguarda no desenvolvimento em saúde, que se encontra altamente regulamentada e legislada. É, portanto, necessária a formação de recursos humanos dotados de capacidades técnicas e científicas específicas para a prática da mesma.

A realização do estágio curricular, seguido da elaboração do presente relatório teve como principal objetivo desenvolver e consolidar todo o conhecimento obtido durante a formação académica. Deste modo, de forma prática, foi proporcionada a oportunidade de adquirir competências e conhecimentos na área de coordenação de ensaios clínicos, através da integração num ambiente profissional.

A instituição de acolhimento demonstrou ter sido uma excelente escolha, uma vez que permitiu acompanhar e executar todas as tarefas propostas no plano de atividades. Desta forma, o estágio desenvolvido levou a que fosse possível o acompanhamento de todas as etapas relacionadas com a gestão de ensaios clínicos. Por conseguinte, é viável assumir que todos os objetivos específicos delineados inicialmente foram alcançados, o que permitiu desenvolver capacidades para integrar o mercado de trabalho.

Em suma, o período em que decorreu o estágio constituiu o culminar de uma aprendizagem contínua que permitiu adquirir uma experiência significativamente enriquecedora tanto a nível pessoal como profissional. Deste modo, o estágio consistiu na porta de entrada para o mundo da investigação clínica.

Bibliografia

1. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014 da Investigação Clínica, alterada pela Lei n.º 73/2015. *Diário da República* pags. 2450-2465 (2014).
2. Definitions of Clinical Research and Components of the Enterprise - The Role of Purchasers and Payers in the Clinical Research Enterprise - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220717/>.
3. Das, N. K. & Sil, A. Evolution of Ethics in Clinical Research and Ethics Committee. *Indian J. Dermatol.* **62**, 373 (2017).
4. 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.* **5**, 52 (2016).
5. Parab, S., Bhalerao, S. & Parab, S. Study designs. **1**, 128 (2010).
6. Ranganathan, P. & Aggarwal, R. Study designs: Part 1 – An overview and classification. *Perspect. Clin. Res.* **9**, 184 (2018).
7. Grimes, D. A. & Schulz, K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet (London, England)* **359**, 57–61 (2002).
8. Thiese, M. S. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem. Medica* **24**, 199 (2014).
9. Schulz, K. F., Chalmers, I., Grimes, D. A. & Altman, D. G. Assessing the Quality of Randomization From Reports of Controlled Trials Published in Obstetrics and Gynecology Journals. *JAMA* **272**, 125–128 (1994).
10. Schlesselman, J. J. & Stolley, P. D. Case-control studies : design, conduct, analysis. 354 (1982).
11. Dennison, D. K. Components of a randomized clinical trial. *J. Periodontal Res.* **32**, 430–438 (1997).
12. Sessler, D. I. & Imrey, P. B. Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesth. Analg.* **121**, 1034–1042 (2015).
13. Clinical development - EUPATI Toolbox. <https://toolbox.eupati.eu/glossary/clinical-development/>.
14. European Medicines Agency & Committee for Human Medicinal Products. ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. *Ema/Chmp/Ich/544570/1998* **8**, 1–25 (2019).
15. PwC. Ensaios clínicos em Portugal. *Apifarma* 1–96 (2013).
16. Europeia, C. da C. E. Directiva n.º 2001/20/CE. *J. Of. das Comunidades Eur.* 34–44 (2001).

17. Ensaios clínicos - INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>.
18. Rocha, R. & Oliveira, S. De. INFORMATIVA de Ensaios Clínicos. 1–3 (2022).
19. Lei nº 58/2019 de 8 de agosto. Proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados. *Diário da República, 1ª série* 1–38 (2019).
20. O Infarmed - INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>.
21. CEIC - Missão e Visão. <https://www.ceic.pt/missao>.
22. Fogel, D. B. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp. Clin. Trials Commun.* **11**, 156 (2018).
23. Sully, B. G. O., Julious, S. A. & Nicholl, J. A reinvestigation of recruitment to randomised, controlled, multicenter trials: A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials* **14**, 1–9 (2013).
24. Walters, S. J. *et al.* Recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: a review of trials funded and published by the United Kingdom Health Technology Assessment Programme. *BMJ Open* **7**, e015276 (2017).
25. Kumar Pateria, D., Kumar Singh, R. & Technology Solutions, C. Patients Recruitment Forecast in Clinical Trials.
26. Carvalho, M. *et al.* Clinical Trials in Portugal: How Can we Improve? *Acta Med. Port.* **34**, 80–83 (2021).
27. Chaudhari, N., Ravi, R., Gogtay, N. & Thatte, U. Recruitment and retention of the participants in clinical trials: Challenges and solutions. *Perspect. Clin. Res.* **11**, 64 (2020).
28. Kearney, A. *et al.* Reducing attrition within clinical trials: The communication of retention and withdrawal within patient information leaflets. *PLoS One* **13**, (2018).
29. C, S., E, K. & J, A. Virtual Clinical Trials: Challenges and Opportunities: Proceedings of a Workshop. *Virtual Clin. Trials* (2019) doi:10.17226/25502.
30. Jette, A. M. The Next Generation of Clinical Trials. *Phys. Ther.* **99**, 1429–1430 (2019).
31. Practice, M. P. No place like home ? Stepping up the decentralization of clinical trials. *McKinsey* (2021).
32. Barron, D. Bringing the Trial to the Patient: A Quality-by-Design Manual for Decentralized Clinical Trials. *Assoc. Clin. Res. Organ.* (2020).
33. Clinical Trials Transformation Initiative. CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials. (2018).
34. Decentralizing Clinical Trials A New Quality-by-Design, Risk-Based Framework.
35. Van Norman, G. A. Decentralized Clinical Trials: The Future of Medical Product Development?*. *JACC Basic to Transl. Sci.* **6**, 384–387 (2021).

36. Apostolaros, M. *et al.* Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials: Recommendations From the Clinical Trials Transformation Initiative. *Ther. Innov. Regul. Sci.* **54**, 779–787 (2020).
37. Trials, D. H., Stakeholders, E. A. & Collaboratively, O. Recommendations to Sponsors for Planning Decentralized Trials. 1–3.
38. Khozin, S. & Coravos, A. Decentralized Trials in the Age of Real-World Evidence and Inclusivity in Clinical Investigations. *Clin. Pharmacol. Ther.* **106**, 25–27 (2019).
39. Eilenberg, K. L., Hoover, A. M., Rutherford, M. L., Melfi, C. A. & Segal, S. From Informed Consent through Database Lock: An Interactive Clinical Trial Conducted Using the Internet. *Ther. Innov. Regul. Sci.* **38**, 239–251 (2004).
40. Ali, Z., Zibert, J. R. & Thomsen, S. F. Virtual Clinical Trials: Perspectives in Dermatology. *Dermatology* **236**, 375–382 (2020).
41. Orri, M., Lipset, C. H., Jacobs, B. P., Costello, A. J. & Cummings, S. R. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp. Clin. Trials* **38**, 190–197 (2014).
42. Medidata. COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. **5.0**, 1–20 (2020).
43. Why Decentralized Clinical Trials Are the Way of the Future. <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/why-decentralized-clinical-trials-are-the-way-of-the-future>.
44. EMEA. Guidance on the Management of Clinical Trials During the Covid-19 (Coronavirus) Pandemic. **19**, 2019–2021 (2020).
45. FDA. Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency: Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. *FDA Guid.* (2020).
46. Narayanasetty, S. & Jallu, D. R. A Review on Virtual Clinical Trials: The Future. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **68**, 111–116 (2021).
47. Sommer, C. *et al.* Building clinical trials around patients: Evaluation and comparison of decentralized and conventional site models in patients with low back pain. *Contemp. Clin. Trials Commun.* **11**, 120–126 (2018).
48. HOSPITAL PÊRO DA COVILHÃ – CH | Cova da Beira. <https://www.chcbeira.min-saude.pt/apresentacao/historia/hospital-pero-da-covilha/>.
49. HOSPITAL DO FUNDÃO – CH | Cova da Beira. <https://www.chcbeira.min-saude.pt/apresentacao/historia/hospital-do-fundao/>.
50. Legislação – CH | Cova da Beira. <https://www.chcbeira.min-saude.pt/apresentacao/legislacao/>.

51. Missão, Visão, Princípios e Valores – CH | Cova da Beira. <https://www.chcbeira.min-saude.pt/apresentacao/missao-visao-e-valores/>.
52. CHCB.PI.CINVEST.09(Ed3)(Rev1) - Regulamento geral da Investigação Clínica.
53. Organization - PTCRIN - Universidade Nova de Lisboa. <http://www.ptcrin.pt/p39-organization-en>.
54. Gabinete de Ensaio Clínicos – CH | Cova da Beira. <https://www.chcbeira.min-saude.pt/investigacao-no-chcb/ensaios-clinicos/>.
55. Rajadhyaksha, D. V. Conducting Feasibilities in Clinical Trials: An Investment to Ensure a Good Study. *Perspect. Clin. Res.* **1**, 106 (2010).
56. Soto-Rey, I., Dugas, M. & Fritz, F. Clinical Trial Feasibility Study Questionnaire Analysis. *Stud. Health Technol. Inform.* **216**, 1029–1029 (2015).
57. CHUCB.PI.CHUCB.191(Ed2)(Rev2) - Centro de investigação clínica.
58. CDA FAQs | Research at Brown | Brown University. <https://www.brown.edu/research/conducting-research-brown/brown-technology-innovations/faculty-and-inventors/confidentiality-agreements/cda-faqs>.
59. Questionário de exequibilidade (Feasibility) no país ou no centro | Roche. <https://www.corporate.roche.pt/pt/inovacao-e-desenvolvimento0/ensaios-clinicos/ensaios-clinicos-para-profissionais-de-saude/responsabilidades-dos-investigadores/questionario-de-exequibilidade--feasibility--no-pais-ou-no-centr.html>.
60. CHCB PI CINVEST 04(Ed1)(Rev0) - Aprovação de estudos de Investigação Clínica.
61. CHCB.IMP.CINVEST.14(Ed1)(Rev0) - Aprovação de Ensaio Clínico Lista de Documentação Necessária e Validação(novo).
62. Site Initiation | Noclor. <https://www.noclor.nhs.uk/study-setup/site-initiation>.
63. Drug Administration, F. and. Part 54 —Financial Disclosure By Clinical Investigators. *Compact Regs Parts 50, 54, 56, 312* **54**, 21–25 (2021).
64. Equipa de investigação | Roche. <https://www.corporate.roche.pt/pt/inovacao-e-desenvolvimento0/ensaios-clinicos/ensaios-clinicos-para-profissionais-de-saude/equipa-de-investigacao.html>.
65. Roles and Responsibilities of Clinical Research Coordinator | JLI Blog. <https://www.jliedu.com/blog/roles-and-responsibilities-of-clinical-research-coordinator/>.
66. Kang, M., Ragan, B. G. & Park, J. H. Issues in Outcomes Research: An Overview of Randomization Techniques for Clinical Trials. *J. Athl. Train.* **43**, 215–221 (2008).
67. What is an Investigator Site File (ISF)? | Novotech CRO. <https://novotech-cro.com/faq/what->

investigator-site-file-isf.

68. investigator site file - ISF - Glossary - ARTIMED® Medical Consulting GmbH. <https://www.artimed.de/en/glossary/investigator-site-file-isf>.
69. Bellary, S., Krishnankutty, B. & Latha, M. S. Basics of case report form designing in clinical research. *Perspect. Clin. Res.* **5**, 159 (2014).
70. CDISC Clinical Research Glossary. <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/cdisc-clinical-research-glossary>.
71. EMA Clarifies Investigators Responsibilities Regarding the eCRF - ECA Academy. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/ema-clarifies-investigators-responsibilities-regarding-the-ecrf>.
72. Molloy, S. F. & Henley, P. Monitoring clinical trials: a practical guide. *Trop. Med. Int. Heal.* **21**, 1602–1611 (2016).
73. I OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Text with EEA relevance).
74. Organograma – CH | Cova da Beira. <https://www.chcbeira.min-saude.pt/apresentacao/organograma/>.

Anexo B – Declaração da Instituição Acolhedora



DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos declara-se que o aluno do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica Miguel Rabasquinho Ribeiro realizou um estágio curricular no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E.P.E, mais concretamente no Gabinete de Ensaaios Clínicos, que incluiu atividades no âmbito da Coordenação de Estudos Clínicos. O estágio decorreu entre o dia 20 de setembro de 2021 até ao dia 25 de março de 2022, perfazendo um total de 586 horas.

Coordenadora do Gabinete de Ensaaios Clínicos

Prof. Doutora Ana Ramalhinho



Assinado por: Ana Cristina
Moiteiro Ramalhinho Tavares
Patrício
Identificação: 8112086328
Data: 2022-07-25 às 11:32:54



Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
Hospital Pêro da Covilhã | Alameda Pêro da Covilhã, 6200-251 Covilhã, PORTUGAL | TEL + 351 275 33 00 00 FAX + 351 275 33 00 01
Hospital do Fundão | Av. Adolfo Portela, 6230-288 Fundão, PORTUGAL | TEL + 351 275 33 00 00 FAX + 351 275 751 257
E-MAIL administracao@chcbeira.mln-saude.pt www.chcbeira.mln-saude.pt

1/1

Anexo C – Parecer da Orientadora



PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulta da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Orientador(a), venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio intitulado “Relatório de Estágio Curricular em Coordenação de Estudos Clínicos no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E.”, realizado pelo aluno Miguel Rabasquinho Ribeiro, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.

O Orientador:

Assinado por: **Maria Teresa Ferreira Herdeiro**
Num. de Identificação: 08169797
Data: 2022.07.22 13:59:58 +0100

Prof. Doutora Maria Teresa Herdeiro

Professora Auxiliar, Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Aveiro

22 de julho de 2022

Anexo D – Plano de Atividades de Estágio



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

Plano de Atividades

Nome da Instituição: Centro Hospitalar Cova da Beira
Nome do Estagiário: Miguel Rabasquinho Ribeiro

Tipo de Instituição
Clinical Trial Unit / Unidade Hospitalar

Tópico do Estágio: Coordenação de Estudos

Nome(s) do(s) responsável(is) pelo Estágio (tutor(es))	Formação académica	Cargo na Instituição acolhedora do estágio	Nº de anos de experiência no tópico de estágio	Nº de estágios acompanhados previamente
Ana Ramalinho	PhD Biomedicina	Coordenadora do Gabinete de Ensaios Clínicos	9	0

Tarefas que constituem o plano de atividades:

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

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

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

Data: 23-09-2021

Assinatura do Aluno

Assinatura do Tutor

Anexo E – Certificado de Boas Práticas Clínicas



Hereby Certifies that

**MIGUEL RABASQUINHO
RIBEIRO**

has completed the e-learning course

**ICH GOOD CLINICAL
PRACTICE E6 (R2)**

with a score of

100%

on

11/04/2021

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 80c520bf-1379-4909-810f-20e2a949ba8c Version number 2

Anexo F – Certificado *International Air Transportation Association*



ASCLS P.A.C.E.®
1861 International Drive, Suite 200
McLean, VA 22102
CA Accrediting Agency: 0001

ASCLS P.A.C.E.® Certificate of Attendance

Miguel Ribeiro

Transporting Dangerous Goods Training

Provider No: 058
Continuing Education Units: 0.5
Program Date: June 26, 2019 - June 24, 2021
Date Submitted: April 16, 2021
Program Number: 058/024/19
Provided by:
Mayo Clinic Laboratories
3050 Superior Drive NW
Rochester, MN 55901

A handwritten signature in cursive script that reads "Sharon Preuss".

Program Administrator

