



NOVA MEDICAL SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

START-UP, MONITORIZAÇÃO E COORDENAÇÃO DE ESTUDOS

BEATRIZ URBANO LEMOS

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

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

setembro, 2022



NOVA MEDICAL
SCHOOL



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

START-UP, MONITORIZAÇÃO E COORDENAÇÃO DE ESTUDOS

Beatriz Urbano Lemos

Orientadores: Professora Doutora Lúcia Domingues, Investigadora Auxiliar Convidada na NOVA
Medical School

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

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

setembro, 2022

Resumo

O presente relatório foi elaborado no âmbito do estágio realizado no segundo ano do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica para a obtenção do grau de mestre neste mesmo curso. O principal foco deste relatório é a descrição e reporte das atividades realizadas ao longo do estágio em Coordenação, *Start-up* e Monitorização de estudos clínicos nos departamentos da Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina, Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular e AIDFM-CETERA. Neste seguimento, é realizada uma reflexão dos principais desafios e experiências vivenciados durante o estágio, bem como as principais competências adquiridas.

Este relatório inicia-se com uma breve contextualização à Investigação Clínica e ao papel de dois dos seus intervenientes, o coordenador e o monitor de estudos. Além disso, é apresentada uma reflexão relativamente à qualidade dos dados em Investigação Clínica, comparando o impacto da *Source Data Verification* e de estratégias emergentes de monitorização de estudos clínicos, como a *Risk Based Monitoring*, na garantia da qualidade e fiabilidade dos dados.

O estágio foi uma oportunidade para contactar com um contexto real de trabalho e compreender como a Investigação Clínica é desenvolvida numa perspetiva dupla de um Gabinete de apoio à investigação num centro hospitalar e de uma *Contract Research Organization* académica. A experiência e conhecimento gerados no estágio foram um bom ponto de partida para o início de carreira em Investigação Clínica.

Palavras-chave: Investigação clínica; Estudos clínicos; Qualidade de dados; Coordenação de estudos; *Start-up* de estudos clínicos; Monitorização de estudos; Gabinete de apoio à investigação; CRO académica.

Abstract

This report was written within the scope of the internship carried out in the second year of the Master's Degree in Clinical Research Management, aimed at obtaining a master's degree of the course mentioned. The report focusses on the description and report of the activities performed during the internship in Coordination, Start-up and Monitoring of clinical studies at the departments of *Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina*, *Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular* and AIDFM-CETERA. This is followed by a reflection of the main challenges and experiences lived during the internship, as well as the main competencies acquired.

This report begins with a brief overview of Clinical Research and the role of two of its key players, the study coordinator and the study monitor. In addition, it is presented a literature review regarding data quality in clinical research, comparing the impact of Source Data Verification and emerging strategies for clinical studies monitoring, such as Risk Based Monitoring, in ensuring data quality and reliability.

The internship was an opportunity to contact with a real work context and to understand how Clinical Research is developed in a dual perspective of a Research Support Unit in a hospital centre and an academic Clinical Research Organization. The knowledge and experience developed from the internship was a great start to a career in Clinical Research.

Keywords: Clinical Research; Clinical studies; Data quality; Clinical research coordination; Study start-up; Clinical Research Monitoring; Research Support Unit; Academic CRO.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora Professora Lúcia Domingues, por todo apoio e disponibilidade ao longo do desenvolvimento do presente relatório.

De igual forma, gostaria de agradecer à equipa da AIDFM-CETERA e GAIC, por todas as aprendizagens e experiências que me proporcionaram. Realizar o estágio nestas duas instituições foi, sem dúvida, uma grande escola, onde aprendi e cresci muito a nível pessoal e profissional.

Aos meus amigos, Filipa, João, Kay e Maria por todo o apoio e carinho. Já desde a licenciatura que me acompanham e enchem a minha vida de momentos especiais. Um “obrigada” também ao Lucas, o meu grande apoio nos bons e maus momentos, a quem agradeço a eterna paciência para me ouvir.

Por último, mas não menos importante, um “Muito obrigada” aos meus pais. Sempre me deram a liberdade para que pudesse seguir os meus objetivos e sonhos. Estarei eternamente grata por todo o esforço que fizeram e por todo o vosso apoio e confiança. Às minhas duas irmãs, Joana e Matilde, que serão para sempre as minhas pequeninas, por muito que os anos passem. Sinto um orgulho enorme em vocês e nas pessoas especiais que são.

Índice

Resumo	3
Abstract.....	4
Agradecimentos	5
Índice.....	6
Lista de Abreviaturas.....	7
Lista de Tabelas e Figuras	10
1. Introdução.....	11
1.1. Investigação clínica: Coordenação e Monitorização de Estudos.....	11
1.2. Qualidade de dados em Investigação Clínica: da tradicional <i>Source Data Verification</i> para a <i>Risk Based Monitoring</i>	13
2. Objetivos do Estágio	27
3. Apresentação da entidade de acolhimento.....	28
3.1. Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM).....	28
3.1.1. Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular (GAIC).....	28
3.1.2. AIDFM-CETERA	29
4. Atividades realizadas durante o estágio	31
4.1. Atividades de Coordenação de estudos clínicos	31
4.2. Atividades de Monitorização de estudos clínicos	42
4.3. Atividades de Gestão da Qualidade.....	70
5. Desvios ao plano de atividades e respetivas justificações	72
6. Discussão crítica das aptidões adquiridas e do seu impacto no contexto nacional da Investigação Clínica.....	74
7. Conclusões.....	79
Bibliografia.....	80

Lista de Abreviaturas

Abreviatura	Significado
6 MWT	<i>6 Minute Walk Test</i>
ACRO	<i>Association of Clinical Research Organizations</i>
AE	<i>Adverse Event</i>
CA	Conselho de Administração
CAML	Centro Académico de Medicina de Lisboa
CCUL	Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CHULN	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, E.P.E.
CRF	<i>Case Report Form</i>
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
CV	<i>Curriculum Vitae</i>
DCV	Departamento de Coração e Vasos
DL	<i>Delegation Log</i>
ECG	Eletrocardiograma
eCRF	<i>eletronic Case Report Form</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

FMUL	Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
ICF	<i>Informed Consent Form</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ISF	<i>Investigator Site File</i>
KRIs	<i>Key Risk Indicators</i>
MOV	<i>Monitoring Visit</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PI	<i>Principal Investigator</i>
PM	<i>Project Manager</i>
QTLs	<i>Quality Tolerance Limits</i>
RBM	<i>Risk Based Monitoring</i>
RBQM	<i>Risk Based Quality Monitoring</i>
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SC	<i>Study Coordinator</i>
SDR	<i>Source document review</i>
SDV	<i>Source data verification</i>
SIV	<i>Site Initiation Visit</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
TL	<i>Training Log</i>

TMF *Trial Master File*

WI *Work Instruction*

Lista de Tabelas e Figuras

Tabela 1 Definição de cada elemento que constitui a <i>Risk Based Quality Monitoring</i>	16
Tabela 2 Estudos clínicos acompanhados durante o estágio em Coordenação de Estudos.....	31
Tabela 3 Atividades realizadas ao longo do estágio em coordenação de estudos.....	32
Tabela 4 Lista de documentos para a submissão de estudos sem intervenção/observacionais.....	33
Tabela 5 Estudos Clínicos acompanhados durante o estágio em Monitorização de Estudos.....	42
Tabela 6 Atividades realizadas ao longo do estágio em monitorização de estudos.....	43
Tabela 7 Exemplo de índice de um TMF e ISF de um estudo sem intervenção/observacional.....	56

1. Introdução

Este relatório foi elaborado no âmbito do estágio curricular realizado no segundo ano do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa. O estágio abordado teve lugar na Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM), nos departamentos Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular (GAIC) e AIDFM-CETERA, com uma abordagem mista em coordenação e em *start-up* e monitorização de estudos clínicos, respetivamente. O principal objetivo da sua realização seria introduzir o aluno a um ambiente de trabalho real na área da Investigação Clínica, dando-lhe a oportunidade de aplicar na prática o conhecimento teórico adquirido ao longo do mestrado.

O presente relatório será dividido em duas partes. Na primeira parte, será realizada uma breve contextualização da Investigação Clínica, seguida de uma revisão bibliográfica sobre métodos para garantir a qualidade dos dados em investigação, onde será abordada a passagem da tradicional *Source Data Verification* (SDV) para a *Risk Based Monitoring* (RBM). A segunda parte, irá focar-se no estágio propriamente dito, com uma breve apresentação das entidades de estágio e a descrição das atividades realizadas ao longo do mesmo. Adicionalmente, serão discutidas as principais competências adquiridas, desafios e conclusões a retirar desta experiência.

1.1. Investigação clínica: Coordenação e Monitorização de Estudos

Fazendo uma breve contextualização, a Investigação Clínica é “uma componente da investigação médica e em saúde, destinada a produzir conhecimento valioso para entender a doença humana, prevenir e tratar doenças, e promover a saúde.” Esta envolve “um *continuum* de estudos que abrangem interações com os doentes, materiais ou dados de diagnóstico clínico, ou populações”.⁽¹⁾

O desenvolvimento da Investigação Clínica é fundamental para garantir o aumento da qualidade de vida e longevidade dos seres humanos. Através da Investigação Clínica, é possível gerar conhecimento sobre os mecanismos e

história natural da doença, o que conseqüentemente promove o conhecimento clínico relativamente à mesma, bem como a sua deteção e diagnóstico.⁽¹⁻³⁾ A Investigação Clínica também engloba os estudos ao nível dos serviços de saúde e ao nível das populações e comunidades (epidemiologia). Adicionalmente, a Investigação Clínica promove o estudo de novas intervenções terapêuticas, incluindo o desenvolvimento de ensaios clínicos de medicamentos, biológicos, dispositivos e instrumentos, mas também o estudo de estratégias de prevenção (primária e secundária) e promoção de saúde. A Investigação Clínica constitui uma base de evidências para sustentar a prática clínica aplicada nas instituições de saúde no tratamento dos doentes.⁽¹⁾

A Investigação Clínica é uma área bastante, e cada vez mais, complexa, que envolve vários intervenientes para que seja possível a sua realização. O coordenador e o monitor de estudos são dois destes intervenientes, com um papel fundamental para garantir a qualidade da Investigação Clínica desenvolvida nos centros de investigação.

O coordenador de estudos (SC, do inglês *Study Coordinator*) é um membro da equipa de um dado centro de investigação, responsável pela gestão do ensaio clínico sob a direção do Investigador Principal (PI, do inglês *Principal Investigator*). O seu principal objetivo é garantir que todos os membros da equipa de investigação cumprem com o protocolo do estudo, boas práticas clínicas (GCP, do inglês *Good Clinical Practices*) e com os requisitos regulamentares aplicáveis, de forma a assegurar não só a segurança e bem-estar dos participantes, mas também a integridade e fiabilidade dos dados da investigação.⁽⁴⁾

De forma breve, as atividades de um SC englobam o apoio e coordenação de atividades em todas as fases de um estudo, desde a sua submissão até ao seu encerramento no centro. O SC tem um papel importante no treino e supervisão dos membros da equipa de investigação, juntamente com o PI, bem como no apoio logístico das visitas dos doentes ao centro de investigação. Adicionalmente, este realiza a inserção de dados no *Case Report Form* (CRF) do estudo e a manutenção dos documentos fonte e regulamentares arquivados no centro. Este atua ainda como o principal ponto de contacto entre o centro e o

promotor, participando nas visitas de monitorização e auditorias e reportando o progresso do estudo. ⁽⁴⁾

Relativamente ao monitor de estudos, este é definido como o “profissional, dotado da necessária competência científica ou clínica, designado pelo promotor para acompanhar o estudo clínico e para o manter permanentemente informado, relatando a sua evolução e verificando as informações e dados coligidos”. ⁽²⁾ O monitor executa as atividades de monitorização, que consistem no “ato de supervisionar o progresso de um ensaio clínico e de assegurar que é conduzido, registado e reportado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padronizados, as boas práticas clínicas e a regulamentação aplicáveis”. ⁽⁵⁾

As atividades de monitorização são delineadas pelo promotor, constituindo um elemento fundamental para a condução de um estudo clínico, de forma a assegurar (1) a integridade e robustez dos dados, (2) a proteção dos participantes do estudo relativamente à sua segurança, bem-estar e direitos, e (3) a condução do estudo em conformidade com o protocolo do estudo e com todos os requisitos éticos e regulamentares aplicáveis. ⁽³⁾ O promotor define estas atividades, tendo em conta as características do estudo clínico, incluindo o nível de intervenção que este envolve, o seu objetivo e metodologia e ainda o grau de desvio da intervenção relativamente à prática clínica normal. ^(2,3)

1.2. Qualidade de dados em Investigação Clínica: da tradicional *Source Data Verification* para a *Risk Based Monitoring*

Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), dados de qualidade “são destinados a um propósito e são suficientemente exatos para suportar as decisões regulamentares e as declarações do promotor relativamente a um produto e à sua rotulagem”. ⁽⁶⁾

A interpretação dos resultados e dados gerados pela Investigação Clínica permitem monitorizar a segurança e bem-estar do doente e servem como base para a tomada de decisões ao nível do estudo, bem como ao nível do próprio tratamento experimental, relativamente à sua eficácia, segurança, risco-benefício e comercialização.^(6,7) As evidências produzidas pela Investigação

Clínica suportam não só as decisões regulamentares, mas também as decisões médicas e da prática clínica no que toca ao tratamento dos indivíduos.⁽⁸⁾ Todas as decisões referidas são tomadas sob o pressuposto de que a informação disponível é de qualidade, isto é, exata, completa, consistente, atual e oportuna. Assim, garantir a geração de dados de qualidade constitui umas das prioridades na condução dos estudos clínicos.^(9,10)

Neste seguimento, a *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) foi criada com o intuito de estabelecer orientações padrão internacionais, éticas e científicas para o desenho, condução, registo e reporte de ensaios clínicos que envolvem participantes humanos. O principal objetivo destas orientações é assegurar que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes da investigação são protegidos e garantir a qualidade dos dados produzidos pela mesma.⁽⁵⁾

De forma a controlar a *compliance* destas orientações nos estudos clínicos, a ICH GCP E6 recomenda a realização de atividades de monitorização, definida como “o ato de supervisionar o progresso de um estudo clínico e de assegurar que é conduzido, registado e reportado, de acordo com o protocolo, *standard operating procedures*, *Good Clinical Practice*, e com os requisitos regulamentares aplicáveis”. As ICH GCP E6 estabelecem os três principais propósitos da monitorização como: (1) proteger os direitos, segurança e bem-estar dos participantes dos estudos; (2) assegurar a integridade dos dados; e (3) garantir a conformidade com o protocolo do estudo e com a legislação, orientações e requisitos aplicáveis.⁽⁵⁾

A primeira edição das orientações ICH GCP E6 (1996) defendia o modelo de monitorização tradicional, a saber, o método de monitorização presencial que incluía apenas visitas presenciais aos centros de investigação, onde o monitor verificava todos os dados dos participantes, formulários e todos os itens de dados, com base nos métodos de SDV e *Source Data Revision* (SDR).^(5,11,12)

O método de SDV consiste num processo de comparação entre os dados fonte (como por exemplo registos clínicos) e os dados registados e inseridos no CRF, de forma a garantir que os últimos refletem exatamente os dados fonte recolhidos no centro.^(8,13) Este processo foca-se essencialmente na identificação

de erros de transcrição na passagem dos dados fonte para o CRF, com o intuito de assegurar que os dados reportados ao promotor são fiáveis e permitem a reconstrução e avaliação do estudo clínico.^(12,13) Relativamente ao método de SDR este processo consiste na avaliação da qualidade dos documentos fonte e processos críticos do estudo, para assegurar que os mesmos são adequados e que cumprem com o protocolo e GCP.⁽¹³⁾

De facto, tradicionalmente os promotores têm recorrido à SDV como o principal método para assegurar a integridade e robustez dos dados.⁽¹³⁾ A utilização deste método constitui o principal fator para a realização da monitorização presencial, que pode representar cerca de 25 a 35%, ou mais, do orçamento total do estudo, dependendo do grau de complexidade do mesmo.^(12,14) Desta forma, têm sido levantadas críticas ao método SDV pelo desperdício de tempo e dinheiro que o mesmo representa, e questionado o seu impacto efetivo na qualidade dos dados produzidos.⁽¹²⁾ Apesar do elevado investimento, monetário e de tempo, a *full* SDV não é capaz de garantir resultados *error-free*, representando apenas a correção de uma pequena percentagem dos dados inseridos no CRF. Além disso, a maioria dos erros identificados através de SDV são aleatórios ou de transcrição, que não constituem um efeito significativo na interpretação dos resultados do estudo, o que sugere um impacto pouco significativo da SDV na qualidade dos dados.
(11,13,15)

Uma análise de dados retrospectiva de mais de 7000 estudos contidos no iMedidata, revelou que apenas 3,7% dos dados registados no *electronic Case Report Form* (eCRF) foram corrigidos após a inserção inicial. Destas correções, a dados críticos e não críticos, apenas 1,1% foram realizadas após a SDV.⁽¹³⁾ Adicionalmente, foi identificada uma taxa média de 0,45% de erro residual na base de dados de 3 ensaios clínicos, já previamente limpas, encerradas e monitorizadas com *full* SDV.⁽¹²⁾ Seria de esperar que dados monitorizados com *full* SDV apresentassem 0 discrepâncias entre os dados inseridos no eCRF e os dados fonte, mas tal não é verificado, demonstrando a incapacidade da SDV em garantir resultados *error-free*.^(12,13)

Da mesma forma, foi compilado um total de 1376 *findings*, classificados como *major* ou críticos, identificados em auditorias de 8 empresas-membro da

TransCelerate BioPharma, ao longo de um período de 29 meses (janeiro de 2012 – maio de 2014). Foi constatado que 11% dos *findings* estavam relacionados com falhas na SDV, enquanto 89% estavam relacionados com outras causas como SDR, supervisão do PI e outras. De um total de 1376 *findings*, apenas 9 (0.65%) *findings* relacionados com SDV foram classificados como críticos. Foi ainda constatado que a maioria dos *findings* associados à SDV consistiam em erros de transcrição. Estes resultados sugerem um papel pouco significativo da SDV na qualidade geral dos dados do estudo, quando comparado à SDR, por exemplo. Falhas relacionadas com SDR estavam associadas a 39,2% dos *findings* major/críticos identificados em auditoria, 3 vezes mais do que a SDV.⁽¹³⁾

No seguimento de ambas as análises, a partir de dados inseridos no iMedidata e *findings* de auditorias, é possível constatar que o impacto do SDV na qualidade geral do estudo e interpretação dos resultados é pouco significativo, tendo em conta que a SDV identifica apenas uma pequena percentagem de erros aleatórios e de transcrição.^(12,13)

Com a introdução das tecnologias nos estudos clínicos e avanços na conectividade e análise de dados, têm surgido estratégias alternativas à *full* SDV e à monitorização presencial, com o potencial para gerir os recursos de forma mais eficiente e permitir uma monitorização mais eficaz e completa, como a RBM, definida em 2013 pela *European Medicines Agency* (EMA) como componente da *Risk Based Quality Monitoring* (RBQM).^(16–18)

A EMA define a RBQM como um “processo sistemático posto em prática para identificar, avaliar, controlar, comunicar e rever os riscos associados ao ensaio clínico durante o seu ciclo de vida”, composto por 8 elementos-chave, descritos na tabela apresentada abaixo. Os componentes 4-8 constituem as atividades e ferramentas que incorporam a RBM.^(16–18)

Tabela 1 Definição de cada elemento que constitui a Risk Based Quality Monitoring

Risk Based Quality Monitoring	
1. Análise Transversal Inicial do Risco	Identificação dos riscos críticos para a qualidade (dados críticos e processo crítico) para todo o ciclo de vida do ensaio, bem como estratégias de mitigação.

2. Análise Transversal Contínua do Risco	Processo contínuo de revisão e ajuste da avaliação inicial do risco e das mitigações planejadas à medida que o ensaio prossegue, com base nos dados recebidos e em quaisquer novos desenvolvimentos dentro ou fora do ensaio que possam afetar a qualidade.
3. Limites de Tolerância da Qualidade (QTLs)	Limites pré-definidos para parâmetros específicos do ensaio que, quando atingidos, sinalizam que é necessária uma avaliação adicional para determinar se é necessária uma ação.
4. Indicadores-Chave de Risco (KRIs) *	Métricas definidas para avaliar o desempenho do centro, ou em comparação com outros centros ou com valores estabelecidos.
5. Monitorização Centralizada *	Revisão e análise remota de dados eletrônicos centralizados.
6. Monitorização Remota *	Visitas de monitorização remotas com a utilização de uma revisão dos documentos direcionada e/ou <i>triggered</i> .
7. SDV Reduzida *	Mudança do 100% SDV para uma monitorização mais direcionada a dados críticos e <i>endpoints</i> primários do estudo.
8. SDR Reduzida *	Mudança do 100% SDR para uma monitorização mais direcionada a documentos e processos críticos e <i>endpoints</i> primários do estudo.

*Elementos da *Risk Based Monitoring*: (4) KRIs; (5) Monitorização Centralizada; (6) Monitorização Remota; (7) SDV Reduzida; (8) SDR Reduzida.

No seguimento da recomendação da EMA em 2013, em 2016 também a ICH GCP E6 (R2) recomendou aos promotores a adoção de uma abordagem sistemática com base no risco para a monitorização dos estudos clínicos.⁽⁵⁾ Nesta revisão foi aconselhada a combinação de várias abordagens, por exemplo a monitorização presencial com a centralizada, de forma a garantir uma monitorização mais eficaz e eficiente.⁽⁵⁾ Estas recomendações tinham o intuito de promover a adoção de uma estratégia de monitorização mais flexível, considerando os recursos disponíveis e especificidades de cada estudo.^(5,11)

Não obstante as orientações e incentivos para a adoção da RBM por parte das entidades regulamentares, a sua aplicação pelos promotores tem estado há quem do que seria desejado. Se por um lado, existem críticas relativamente à abrangência e falta de clareza das orientações das entidades regulamentares e ICH, por outro lado, existem ainda poucas evidências relativamente à eficácia da RBM e aos desafios que a mesma representa, tanto ao nível do estudo como ao nível das equipas de investigação.^(11,19,20)

Através da realização de estudos comparativos entre a *full* SDV e outros elementos da RBM, tem sido constado um nível semelhante de eficácia em garantir a integridade dos dados e segurança dos participantes do estudo. De seguida será apresentada uma compilação de estudos e dados que comparam o impacto da *full* SDV na qualidade do estudo, com o impacto da SDV reduzida, monitorização remota e monitorização centralizada.

A primeira comparação a ser apresentada será entre a *full* SDV e a SDV reduzida. Foi realizada uma avaliação da taxa de erro em dados de 3 ensaios clínicos aleatorizados de fase 3, monitorizados com uma combinação de *full* SDV e SDV reduzida. Para esta comparação foi realizada *full* SDV aos dados dos participantes, extraídos a partir da base de dados já encerrada, e foram calculadas as taxas de erro considerando a extensão da monitorização (*full* ou parcial). Foi ainda analisado o impacto dos erros para os *endpoints* do estudo. Efetivamente, as taxas de erro verificadas com a SDV reduzida foram ligeiramente superiores comparativamente à *full* SDV, mesmo nos dados críticos para os quais a SDV reduzida é direcionada. Ao comparar o impacto dos dois métodos na taxa de erro dos 3 ensaios clínicos, foi verificada uma taxa média de 0,27% para a *full* SDV e 0,53% para a SDV reduzida. Aqui é apresentada uma diferença absoluta de 0,26%, equivalente a monitorizar cerca de 370 campos de dados com *full* SDV para evitar um erro aleatório. A SDV reduzida apresentou ainda valores ligeiramente superiores para a taxa de erro nos dados críticos de eficácia e segurança. Apesar de apresentar uma redução de 0,26% na taxa de erro, os custos da *full* SDV não compensam o seu benefício para um estudo, considerando que a mesma não representa uma melhoria considerável na qualidade dos dados.⁽¹²⁾

Relativamente à monitorização remota, tem sido demonstrado que a mesma pode ser uma alternativa viável à monitorização presencial, com uma eficácia bastante semelhante à da *full* SDV na deteção de erros de dados e processos críticos. Da mesma forma, a monitorização centralizada tem demonstrado capacidade para detetar erros nos dados e processos críticos, no entanto com algumas limitações, tendo em conta que os dados são monitorizados centralmente sem verificação dos dados fonte.^(15,21)

Foi comparada a qualidade de um ensaio clínico aleatorizado, conduzido no Hospital Universitário de Tohoku no Japão, quando monitorizado por *full* SDV e monitorização remota. Neste estudo a monitorização remota era baseada no risco, focada apenas em dados e processos críticos, e realizada através de um sistema de monitorização remoto *cloud-based*, onde os documentos fonte dos participantes, editados ou não editados, eram carregados para o sistema pela equipa do centro. Para proceder com a respetiva análise foram aleatorizados 11 participantes, cujos CRFs já tinham sido revistos previamente por *data managers* (monitorização centralizada). Os processos e dados críticos foram verificados através do sistema de monitorização remota e, posteriormente confirmados por *full* SDV. O principal intuito do estudo foi comparar a capacidade da monitorização remota baseada no risco com a da *full* SDV para detetar erros em dados e processos críticos, incluindo uma análise da carga de trabalho das equipas e os custos de cada estratégia.⁽¹⁵⁾

A taxa de erro detetada em dados críticos do estudo com monitorização presencial, monitorização remota e monitorização centralizada foi de 7,6%, 7,6% e 3,9%, respetivamente. Da mesma forma, a monitorização presencial detetou um número total de 14 erros em processos críticos, dos quais 13 foram identificados pela monitorização remota e 6 pela centralizada. A monitorização remota demonstrou-se tão eficaz quanto a monitorização presencial na deteção de erros, no entanto falhou na identificação de um 1 erro num processo crítico relativo à confirmação de elegibilidade. Adicionalmente, 2 erros em processos não críticos detetados pela monitorização centralizada, não o foram pela remota, reforçando a premissa de que a combinação de vários métodos de monitorização é a estratégia mais benéfica para a qualidade e eficiência da investigação.^(15,21)

Apesar da *full* SDV ter demonstrado uma ligeira superioridade no que toca à taxa de erro, por exemplo comparativamente à SDV reduzida, a verdade é que os custos a pagar por este ligeiro benefício poderá não ser justificável, considerando o pequeno impacto desta abordagem na qualidade geral do estudo. As abordagens baseadas no risco, como a SDV reduzida, para além de terem demonstrado um impacto semelhante à *full* SDV na qualidade geral e interpretação dos resultados do estudo, potenciam um melhor aproveitamento dos recursos e adaptabilidade ao contexto do mesmo.^(12,13,17)

Voltando novamente à SDV reduzida, esta foi comparada com a *full* SDV num estudo prospetivo, com o propósito de compreender o impacto na qualidade final do estudo, a carga de trabalho global e os custos com recursos humanos. Foi recolhido e analisado um total de 137008 dados, onde 18124 eram críticos, de 126 doentes de 6 ensaios clínicos. As bases de dados geradas pela aplicação de cada uma das estratégias de monitorização, foram posteriormente analisadas com o mesmo programa de Data Management, para avaliar *missing data*, consistência e desvios ao protocolo. A carga de trabalho, para cada estratégia de monitorização, foi avaliada através do registo do tempo passado pelo monitor em visita presencial a realizar SDV e o tempo passado pelo *Data Manager* para resolver cada *query*.⁽⁸⁾

Ao longo dos 6 estudos, foram registadas 140 horas passadas pelo monitor para a SDV reduzida comparadas às 317 horas passadas para a *full* SDV, demonstrando efetivamente uma redução na carga de trabalho do monitor. Esta redução do tempo é suportada por outros estudos, tendo sido constatada uma redução de 30% do tempo alocado às visitas de monitorização quando comparados centros onde é aplicada a estratégia de RBM, SDV e SDR reduzidas, e centros onde é aplicada a estratégia de *full* SDV.⁽²²⁾ Por outro lado, foi constatado que após a monitorização com SDV reduzida são geradas cerca de 4 vezes mais *queries* do que a *full* SDV, 793 e 206 *queries*, respetivamente. Adicionalmente, o número de doentes com pelo menos uma *query* era superior quando a SDV reduzida era aplicada. Segundo a hipótese do estudo, o maior número de *queries* após a SDV reduzida poderá ser uma consequência da menor percentagem de dados verificados e correções aplicadas, comparativamente à *full* SDV. A menor percentagem de correções aplicadas pela SDV reduzida é compensada posteriormente com as correções aplicadas pelo *Data Manager*, número 4 vezes superior relativamente à *full* SDV. Desta forma, as *queries* geradas após a SDV reduzida traduzem-se num trabalho adicional de cerca de 294 horas extra (considerando um tempo médio de 30 min. por *query*, incluindo o tempo de trabalho do *Data Manager* e do SC). Caso o tempo de manutenção considerado seja de 15 min por *query*, a carga de trabalho global é inferior à da *full* SDV, permitindo uma redução global dos custos. A partir dos 25 min por *query* esta vantagem desaparece e a utilização da SDV reduzida

passa a ultrapassar a carga de trabalho global e de custos comparativamente à *full SDV*.⁽⁸⁾

Relativamente à monitorização remota, esta estratégia também tem demonstrado vantagens na redução dos custos do estudo.^(15,19) Este tipo de monitorização apresenta vantagens relativamente à monitorização presencial, desde logo por não obrigar ao agendamento de um espaço físico específico para acomodar o monitor durante a visita. Além disso, possibilita uma frequência maior de visitas, contribuindo para um maior acompanhamento do centro e para uma deteção inicial de potenciais riscos e problemas.^(15,19)

Atualmente, existe ainda a possibilidade de acesso remoto aos registos clínicos e documentos fonte do estudo pelo monitor, por exemplo através de ferramentas de videochamada.^(19,23) É ainda possível que os documentos fonte, devidamente anonimizados e codificados, sejam enviados para o CRA para revisão remota.⁽²³⁾ O recurso a este tipo de soluções permite não só uma revisão mais periódica dos documentos do estudo pelo monitor, como também diminui a necessidade de impressão dos documentos pelas equipas para visita ao centro.^(15,19)

Apesar de todos os benefícios enumerados da monitorização remota, este método acaba por requerer um investimento tecnológico e de infraestruturas específicas, tanto da parte do promotor como do centro, que permitam o acesso remoto aos registos clínicos dos doentes. Portanto, em alguns casos o investimento inicial da monitorização remota poderia vir a ultrapassar o custo da monitorização tradicional.^(15,19) Existe ainda a preocupação com a possível sobrecarga das equipas dos centros, já que iriam ser responsáveis pela preparação e envio dos documentos para revisão remota. Este trabalho extra poderá dificultar o acesso aos documentos fonte, especialmente no processo de confirmação dos critérios de elegibilidade, onde existe a necessidade de rever vários registos clínicos passados dos participantes. No entanto, ainda são necessárias mais evidências para retirar conclusões relativamente à sobrecarga efetiva das equipas em ambiente de trabalho real.^(15,19)

Por fim, a monitorização centralizada tem demonstrado ser um elemento crucial que permite uma visão holística dos dados e análises agregadas de

informação proveniente de várias fontes, ao nível do doente, centro e estudo. (11,21) Esta centralização dos dados torna possível identificar tendências, limites críticos e retirar conclusões relativamente ao desempenho dos centros, integridade dos dados e segurança do doente, que não seriam alcançáveis a partir do ponto de vista de um monitor a realizar a *full* SDV. (11,24)

A monitorização centralizada é particularmente útil no desenvolvimento de estudos descentralizados, onde uma parte ou a totalidade das atividades do estudo decorrem fora dos centros de investigação tradicionais. Neste tipo de estudos os dados são recolhidos remotamente e diretamente dos participantes, a partir de várias fontes, tais como tecnologias móveis, captura de dados eletrónica, sensores, cuidados de saúde domiciliários ou telemedicina, etc. (21)

Como consequência, são originadas bases de dados maiores e mais complexas, e surge a necessidade de que toda esta informação seja agregada e centralizada para permitir uma análise integrada dos dados. (24) A SDV não é apropriada para analisar a quantidade e complexidade dos dados gerados nestes estudos, pela sua incapacidade de oferecer a visão holística que a monitorização centralizada proporciona. Para além disso, parte dos dados não precisa de ser verificada com a *full* SDV tendo em conta que são recolhidos diretamente do participante. (21,24)

Como todas as metodologias identificadas anteriormente, a monitorização centralizada apresenta obstáculos à sua adoção, sendo os principais o investimento tecnológico envolvido, bem como a falta de formação e conhecimento técnico para a mesma. (11,19) Por outro lado, é uma técnica que não pode ser utilizada individualmente para a monitorização de estudos, tendo em conta que não demonstra ser a mais eficaz nomeadamente ao nível da deteção de erros críticos e eventos adversos (AEs, do inglês *Adverse Events*). (11,21)

Ao longo do texto foram sendo comparados os elementos da RBM – SDV reduzida, monitorização remota e monitorização centralizada - com a *full* SDV. A verdade é que o seu impacto pouco significativo na correção de dados não se aplica à sua mais-valia na deteção de AEs e eventos adversos graves (SAEs, do inglês *Serious Adverse Events*). Um estudo realizado pela TransCelerate avaliou o impacto da SDV na deteção de AEs e SAEs, verificando se a data do primeiro

registo de um determinado AE no eCRF se encontrava dentro do período de 1 a 7 dias, após a data de SDV mais próxima. Cerca de 7,5% e 11,8% dos AEs inicialmente não reportados no eCRF foram reportados em ≤ 1 dia e ≤ 7 dias, respetivamente, após uma visita de monitorização presencial. O mesmo se verificou com cerca de 1,7% (≤ 1 dia) e 3,6% (≤ 7 dias) dos SAEs reportados após uma visita presencial.⁽¹³⁾ Este facto poderá ser explicado pela diferença entre os dados que dizem respeito às visitas e a eventos dos participantes. Durante as visitas dos participantes aos centros, os dados a recolher são pré-definidos e, por isso, é possível detetar logo à partida quais os dados em falta ou valores desviantes e abrir *queries* remotamente, sem a necessidade de rever os documentos fonte dos participantes.⁽¹³⁾

Pelo contrário, os eventos dos participantes não são necessariamente expectáveis e, portanto, não é possível prever ou esperar o reporte dos respetivos dados pelos centros. Tal como não é possível prever que um participante experiencie um AE ou SAE, a própria avaliação do evento pode ser interpretada de formas diferentes consoante a equipa de investigação. Desta forma, a *full* SDV/ SDR e a monitorização presencial desempenham um papel importante na identificação dos AEs e erros em processos críticos do estudo e garantia de que os mesmos foram ou são reportados pela equipa de investigação.^(13,21)

É importante ressaltar que a SDV e a SDR continuam a ser um recurso importante e, por isso mesmo, ambos são elementos da RBM, aplicadas numa proporção reduzida e com base no risco. Reduzir a proporção de SDV/ SDR permite que as mesmas sejam direcionadas para os dados e processos críticos do estudo e deteção de AEs/ SAEs, bem como para os centros que demonstrem um desempenho menos favorável. A SDV/ SDR deve ser conjugada com a implementação de outras estratégias baseadas no risco, como a monitorização centralizada ou remota, e para isso é crucial que seja aplicada numa proporção reduzida. Implementar a monitorização centralizada, por exemplo, com a *full* SDV/ SDR iria resultar num mau aproveitamento de recursos financeiros, humanos e de tempo.⁽²¹⁾

A conjugação de várias estratégias baseadas no risco acaba a oferecer uma abordagem mais compatível com as necessidades atuais, permitindo uma

monitorização em tempo real dos participantes e centros de investigação, bem como a tomada de decisões adaptativa ao longo do estudo. Adicionalmente, é favorecida uma menor dependência da localização física e atividades presenciais nos centros. ^(21,24)

Um inquérito realizado pela *Association of Clinical Research Organizations* (ACRO) revelou que no final de 2019, apenas 22% dos 6513 ensaios clínicos a decorrer (promovidos por 7 empresas-membro da ACRO), aplicava pelo menos 1 dos 5 componentes da RBM. Foi constatado que a taxa individual de aplicação dos elementos de RBM variava entre 8-19% dos ensaios, onde a monitorização centralizada se revelou como o elemento favorito e a SDR reduzida o menos frequente. Apenas cerca de 9% dos estudos analisados empregavam os 5 elementos da abordagem RBM na sua estratégia de monitorização. ⁽¹⁷⁾

Com o escalar da COVID-19 em março de 2020, o paradigma da monitorização dos estudos clínicos mudou com a pressão imposta pelo encerramento dos centros de investigação, ordem de isolamento social e medidas restritivas ao acesso presencial dos serviços de saúde. Todos estes eventos limitaram a realização da monitorização tradicional, com base nas visitas de monitorização presenciais, e obrigaram os promotores a adotar estratégias diferentes que permitissem a monitorização remota dos centros, sem perder a qualidade da mesma. ^(17,24) Entre janeiro e abril de 2020, a percentagem de estudos que utilizavam monitorização presencial passou de 80% para 7%, enquanto que os que utilizavam monitorização remota passou de 20% para 93% (dados provenientes de 3 empresas-membro da ACRO). Após o pico da pandemia em abril, a percentagem de visitas remotas diminuiu, no entanto continuou muito superior aos níveis pré-pandémicos. Apesar da mudança para um paradigma suportado por uma abordagem remota e RBM, não foram verificadas mudanças significativas nos desvios ao protocolo não COVID identificados entre os meses analisados. ⁽¹⁷⁾

Ao longo de 2020, foi verificada uma adoção crescente das abordagens baseadas no risco, constatando-se uma maior aplicação geral de todos os elementos individuais da RBM nos novos estudos a decorrer em 2020. No entanto, atualmente a adoção de uma abordagem de RBM continua abaixo do

desejável, tendo em conta a cada vez maior complexidade e descentralização dos estudos. ⁽²¹⁾

Existe ainda alguma relutância por parte dos promotores em reduzir a proporção de SDV e adotar uma abordagem RBM. Por um lado, pela falta de evidências que comprovem efetivamente a eficácia da RBM em garantir a integridade dos dados e, por outro lado, pela ideia de que os dados monitorizados por SDV serão mais facilmente aceites pelas entidades regulamentares do que os dados monitorizados por RBM. ^(11,19,25)

Os próprios monitores acreditam que se a frequência de visitas presenciais diminuir que a qualidade de dados será influenciada negativamente, com a preocupação de que erros sistemáticos, desvios ao protocolo ou problemas críticos não sejam detetados. ⁽²⁵⁾ A maior restrição apontada para a quantidade e frequência de visitas é o financiamento, fator que já tinha sido discutido como uma crítica à prática de *full* SDV e monitorização presencial. ⁽¹¹⁾

Adicionalmente, tem sido identificada a necessidade de estruturas orientadoras, tanto para os promotores como para os investigadores, pela falta de familiaridade e preconceitos com as práticas de RBM. ^(11,19,20) Da mesma forma, são reportadas dificuldades em implementar estas práticas devido à sua complexidade e falta de conhecimento sobre as mesmas, e ainda devido às barreiras logísticas e necessidades tecnológicas inerentes à RBM. ^(13,19)

Desta forma, verifica-se a necessidade de orientações mais claras e apoio aos promotores para a implementação destas práticas, nomeadamente para determinar qual a relação entre a proporção e frequência de cada tipo de monitorização para uma abordagem com maior custo-benefício. ^(11,19) Por outro lado, existe medo em investir em soluções tecnológicas e estatísticas necessárias para a aplicação da RBM, especialmente por equipas do meio académico e com menores recursos, quando ainda não existem evidências concretas a favor da RBM que justifiquem tal investimento. ^(11,13,19,22)

A COVID-19 foi realmente um fator decisivo que obrigou as empresas a reinventarem a abordagem de monitorização dos dados e a aplicarem estratégias baseadas no risco. No entanto, a utilização destas abordagens é relativamente recente e existem ainda poucas evidências quanto à sua

efetividade na qualidade dos dados e segurança do doente, e quanto aos desafios para a sua aplicação nos centros de investigação.^(19,21) A falta de evidências concretas e a crença, ainda instaurada, de que é crucial detetar todos os erros para serem evitados problemas críticos na qualidade, leva a que a *full* SDV continue a ser vista como o método padrão para a monitorização dos centros.^(11,25)

Não obstante, a integração das tecnologias inovadoras nas várias fases dos estudos está a ser reconhecida como benéfica, tanto que esta mudança de paradigma será abordada na ICH E6 (R3). Nesta nova revisão, será aconselhada a utilização de tecnologia adequada para uma condução proativa do estudo, para o desenho de protocolo e processos de qualidade. Estes princípios reforçam a necessidade de adotar uma abordagem baseada no risco ao longo de todas as fases do estudo.^(11,21,22)

Em suma, a *full* SDV e a monitorização presencial têm sido a estratégia de monitorização tradicional, que ainda é aplicada pela maioria dos promotores. Com a integração das tecnologias nas várias fases dos estudos e com a adoção de uma abordagem mais descentralizada dos estudos clínicos, tem existido a necessidade de reinventar a forma como é feita a monitorização dos mesmos. Aplicar uma abordagem baseada no risco – RBM – tem surgido como uma alternativa viável, impulsionada recentemente pela COVID-19. Porém, continuam a existir várias barreiras à sua implementação, nomeadamente o facto de ainda existirem poucas evidências relativamente ao seu impacto na qualidade do estudo.

Tal como apresentado ao longo do documento, apesar de apresentar várias limitações, a SDV continua a ser valiosa para a garantir a qualidade do estudo, especialmente na deteção de AEs e SAEs. Por isso mesmo, esta constitui um elemento da RBM numa proporção reduzida, importante para que seja direcionada aos dados e processos críticos do estudo e conjugada com outros elementos da RBM. É fundamental existir um investimento tecnológico e a conjugação das várias técnicas, com o intuito de potenciar uma monitorização eficiente e adaptável às especificidades de cada estudo, garantindo a produção de informação de qualidade para suportar as decisões regulamentares e a prática clínica.

2. Objetivos do Estágio

O estágio curricular realizado ao longo do segundo ano do MEGIC teve a duração de 8 meses, desde setembro de 2021 a maio de 2022. Este teve como principal propósito proporcionar ao aluno o contacto com um ambiente de trabalho real em duas perspetivas distintas, enquanto SC e monitor de estudos. E desta forma, permitir a aquisição dos conhecimentos necessários para executar as atividades e tarefas que envolvem tanto a coordenação, como a monitorização de estudos clínicos.

No que toca à parte de coordenação de estudos, o estágio tinha ainda o intuito de tornar o aluno autónomo na: inserção de dados no eCRF dos estudos clínicos, organização da logística inerente à execução dos estudos clínicos, acompanhamento de visitas de início e de encerramento do centro, organização e atualização do Dossier do Investigador (ISF, do inglês *Investigator Site File*) do estudo, elaboração e submissão de pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração (CA)/ Comissão de Ética para a Saúde (CES) do centro e acompanhamento do recrutamento do estudo.

Relativamente à parte de monitorização de estudos, existiam ainda os objetivos de aquisição de conhecimento e autonomia no desenvolvimento de documentos major do estudo, como a sinopse do protocolo e Formulário do Consentimento Informado (ICF, do inglês *Informed Consent Form*) e na elaboração de dossiers para solicitar a aprovação das comissões de ética locais. Além disso, o intuito seria que o aluno elaborasse um plano de monitorização e realizasse todos os processos inerentes às visitas ao centro (visitas de início, visitas de monitorização e visitas de encerramento), desde a sua preparação até à elaboração dos relatórios das visitas e comunicação com as equipas de investigação.

3. Apresentação da entidade de acolhimento

O Estágio abordado ao longo do documento teve lugar na AIDFM, nos seus departamentos GAIC e CETERA. Nesta secção será realizada uma breve apresentação da entidade de acolhimento do estágio, bem como de cada departamento onde o mesmo decorreu.

3.1. Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM)

A Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM) foi criada em 1993, com o objetivo inicial de apoiar a fase de desenvolvimento e renovação estrutural e pedagógica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL). A AIDFM é uma associação científica e tecnológica, sem fins lucrativos, que tem como principal objetivo promover e apoiar atividades de investigação e desenvolvimento de formação e divulgação técnica no âmbito das atividades da FMUL. Adicionalmente, esta organização pretende promover o vínculo e reforçar as atividades de investigação desenvolvidas na FMUL, no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, E.P.E. (CHULN) e no Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa (CCUL) e a comunidade científica. A AIDFM foca-se essencialmente em garantir a conformidade com a regulamentação aplicável aos projetos de Investigação Clínica, assim como a transparência e excelência operacional dos mesmos.⁽²⁶⁾

3.1.1. Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular (GAIC)

O Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular (GAIC), foi criado em 2012 pelo Professor Doutor Fausto Pinto e pela Professora Doutora Inês Zimbarra Cabrita, constituindo-se um departamento da AIDFM. O GAIC foi criado com o intuito de apoiar e coordenar os investigadores da área cardiovascular, assim como os colaboradores do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CALM), o Departamento de Coração e Vasos (DCV) do CHULN e da FMUL. Os serviços prestados pelo GAIC englobam: Coordenação de Estudos, *Feasibility* e Qualificação do centro, Apoio regulamentar, Gestão dos dados de investigação, Apoio e consultoria científica e desenvolvimento de projetos de investigação.⁽²⁷⁾

O GAIC tem como principais objetivos:

- Coordenar e implementar projetos de Investigação Clínica, garantindo uma rede consolidada na área cardiovascular;
- Identificar oportunidades para projetos de investigação e colaborações a nível nacional e internacional;
- Promover a divulgação de atividades científicas do DCV;
- Assegurar a gestão de bases de dados e apoiar nos relatórios de atividade científica do DCV;
- Fornecer informações acerca de programas, cursos, eventos e reuniões científicas na área cardiovascular;
- Promover e treinar as equipas de investigação para a certificação em GCP;
- Desenvolver documentos orientadores (procedimentos) para a condução da Investigação Clínica de acordo com as GCP;
- Prestar consultoria científica no desenho, na seleção da metodologia e apoiar no processo de publicação;
- Desenho e desenvolvimento de projetos de investigação de iniciativa da equipa de Coordenação do GAIC.
- Apoiar a formação e integração de estágios profissionais na área de investigação cardiovascular.
- Participação em iniciativas de divulgação e formação.

3.1.2. AIDFM-CETERA

A AIDFM-CETERA, uma *Contract Research Organization* (CRO) académica portuguesa, constitui um departamento autónomo da AIDFM, criada em 2013 e com sede no Centro Académico Médico de Lisboa (CAML). A AIDFM-CETERA colabora com o Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa como uma plataforma de investigação. ⁽²⁸⁾

A AIDFM-CETERA oferece uma vasta gama de serviços que englobam a consultoria científica e assuntos regulamentares, gestão e monitorização de estudos clínicos, tradução, *medical writing*, formação e iniciativas. As suas atividades são centradas sobretudo no apoio e gestão a estudos da iniciativa do investigador, estudos nos cuidados de saúde primários e secundários e projetos de investigação europeus, atuando maioritariamente em estudos da área

Cardiovascular, mas contando com estudos da área da pediatria, gastroenterologia, neurologia, oftalmologia e reumatologia e oncologia. ⁽²⁸⁾

Esta CRO possui a Visão de ser um parceiro global em serviços de investigação em saúde e uma CRO académica pioneira em Portugal, especializada em Ciências Cardiovasculares. A sua missão consiste em melhorar a qualidade e quantidade da Investigação Clínica, fornecendo excelentes serviços de investigação para a indústria farmacêutica, academia e investigadores. A AIDFM-CETERA rege-se pelos pilares da Excelência, *Expertise*, Experiência, Melhoria da Qualidade Contínua, Oportunidade, Capacidade de Resposta, Bioética em Investigação e Trabalho em Equipa. ⁽²⁸⁾

4. Atividades realizadas durante o estágio

Ao longo do estágio decorrido na AIDFM, nos seus departamentos GAIC e AIDFM-CETERA, foram realizadas atividades tanto no âmbito da coordenação de estudos como no âmbito da monitorização de estudos. Na presente secção é apresentada uma breve descrição de cada uma das atividades realizadas ou acompanhadas ao longo do estágio.

Primeiramente, serão apresentadas as atividades de coordenação de estudos, realizadas no GAIC, envolvendo estudos clínicos com intervenção e sem intervenção da área cardiovascular. Adicionalmente, é apresentado um projeto relativo ao arquivo da documentação de estudos no centro, também realizado ao longo do estágio.

Seguidamente, serão apresentadas as atividades de monitorização de estudos, realizadas na AIDFM-CETERA, envolvendo estudos de natureza interventiva e não interventiva das áreas cardiovascular e gastroenterologia. As atividades englobam a submissão de estudos, visitas de monitorização e comunicação com as equipas de investigação. Por fim, são ainda apresentadas atividades de gestão da qualidade desenvolvidas em ambas as instituições, GAIC e AIDFM-CETERA.

4.1. Atividades de Coordenação de estudos clínicos

Nas tabelas abaixo, encontram-se identificados, de 1 a 4, e caracterizados os estudos acompanhados ao longo do estágio. Na tabela 2, é especificado o tipo de estudo, a natureza do promotor e área terapêutica. Na tabela 3, é realizada a contabilização das atividades desenvolvidas para cada um dos estudos identificados na tabela 2.

Tabela 2 Estudos clínicos acompanhados durante o estágio em Coordenação de Estudos.

Estudo	Tipo de estudo	Promotor	Área Terapêutica
1	Ensaio Clínico	Indústria	Insuficiência Cardíaca
2	Registo	Académico	Cardiovascular
3	Registo	Académico	Cardiovascular
4	Ensaio Clínico	Indústria	Hipertensão arterial primária

Tabela 3 Atividades realizadas ao longo do estágio em coordenação de estudos.

Atividades	Estudo	1	2	3	4
Submissão de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração/ Comissão de Ética do Centro				X (1)	
Contacto com a Equipa de Investigação				X	X
Acompanhamento do participante nas visitas ao centro		X (1)			
Identificar potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer no centro de ensaio			X		

4.1.1. Submissão de um estudo clínico sem intervenção à CES Local

O processo de submissão de estudos, com ou sem intervenção, inicia-se com o convite do promotor ao Diretor de Serviço, pedindo autorização para o estudo decorrer no respetivo serviço do centro. De seguida, existe um acordo entre o promotor e o PI, no que diz respeito à sua participação no estudo e, após a devida autorização do Diretor de Serviço, o PI contacta o SC do GAIC, de forma a requisitar o seu apoio à coordenação do estudo.

O SC, dependendo do acordo relativamente aos serviços prestados para cada estudo, é responsável por agilizar o processo de submissão de estudos, com ou sem intervenção, à CES e ao CA do centro. O processo interno de submissão do centro varia consoante a natureza interventiva ou não interventiva do estudo em causa.

Caso se trate da submissão de um estudo com intervenção, o promotor ou a CRO delegada é responsável pela preparação do dossier de submissão. Neste contexto, o SC recolhe os documentos e informações necessários da parte do centro e envia ao monitor para a preparação do dossier de submissão. Assim que o dossier de submissão e os contratos financeiros (já assinados pelo promotor) são recebidos no centro, o SC recolhe a assinatura do PI para os contratos e submete-os, juntamente com o dossier, ao CA para assinatura e avaliação do estudo. Assim que os contratos estejam completamente assinados, o SC envia uma digitalização dos mesmos para o monitor, de forma a facilitar a submissão dos contratos finais à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), e envia um exemplar físico para o promotor, para arquivo no *Trial Master File* (TMF).

Relativamente à submissão de um estudo sem intervenção, realizada durante o estágio para o **Estudo 3**, o SC realiza a submissão do estudo à CES do centro. No contexto do GAIC, a submissão é feita à CES do CAML em formato digital, onde os documentos são enviados por email numa pasta zipada para o secretariado da CES. Neste processo, o SC é o responsável pela revisão, adaptação e recolha dos documentos necessários, bem como pela preparação da pasta de submissão.

Na tabela abaixo, encontra-se a *checklist* disponibilizada pela CES do CAML, relativa aos documentos para a submissão de estudos sem intervenção/observacionais.

Tabela 4 Lista de documentos para a submissão de estudos sem intervenção/observacionais.

Lista de Documentos	Elaboração do Documento			Assinatura
	SC	PI	Promotor	
1. Carta do diretor de serviço dirigida à CES (PT)	X			Diretor de Serviço
2. Declaração do diretor de Serviço para autorização do estudo (PT)	X			Diretor de Serviço
3. Questionário da CES, assinado pelo PI (PT)	X	X		PI
4. Sinopse do Estudo (PT)			X	
5. Protocolo do Estudo			X	PI
6. Folheto informativo (PT)			X	
7. Consentimento informado (PT)			X	
8. Currículo de todos os membros da Equipa de Investigação (assinados e datados) (PT ou EN)				Membros da equipa de Investigação
9. Contrato Financeiro (se aplicável)			X	Promotor, PI e CA
9.1. Declaração de Compromisso do Promotor/seu Representante que assegura não existirem quaisquer modificações entre a versão <i>draft</i> pré-aprovada e a versão final submetida			X	Promotor
9.2. <i>Quadro Sinóptico</i> comparativo entre a versão <i>draft</i> pré-aprovada e a versão final submetida			X	Promotor
10. CRF (versão impressa – exemplar)			X	
11. Certificado de Seguro (se aplicável)			X	Promotor
12. Se estudo com dispositivo: Declaração comprovativa que o dispositivo está disponível no Hospital			X	

13. Outros documentos (ex. poster de recrutamento de doentes, cartão do participante, questionários/escalas utilizados, ...)		X	
14. Lista de versões e datas dos documentos entregues	X		SC

* Português = PT; Inglês = EN (do inglês *English*)

Tendo em conta as características do estudo, o SC cria uma pasta digital, seguindo o índice disponibilizado pela CES para estudos observacionais.

Seguidamente, o SC prepara documentos como, a carta do diretor de serviço dirigida à CES e a declaração do diretor de serviço para a autorização do estudo, de acordo com o *template* disponibilizado pelo centro. Ambos os documentos são redigidos em português e são enviados para o diretor do serviço para recolha da sua assinatura.

Adicionalmente, o SC poderá dar apoio no preenchimento do Questionário da CES, que deverá ser preenchido e assinado pelo PI.

O SC é ainda responsável por recolher os documentos da equipa de investigação como o *Curriculum Vitae* (CV) atualizado com validade até 2 anos, assinado e datado, e o certificado de GCP de cada membro que irá integrar a equipa de investigação.

O SC deverá rever todos documentos enviados pelo promotor, em especial o ICF, de forma a garantir que a linguagem utilizada para a escrita do mesmo é compreensível e clara para o doente, que não existem erros de tradução e que todas as informações e campos obrigatórios a constar no ICF estão presentes e cumprem com todos os requisitos legais e regulamentares aplicáveis.

Num estudo sem intervenção/ observacional pode ser celebrado ou não um contrato financeiro, dependendo das especificidades do estudo. Tendo em conta que se trata de estudos que não envolvem experimentação humana ou cujos procedimentos, descritos no protocolo do estudo, se inserem no âmbito da prática clínica habitual. Isto significa que o centro não irá ter custos adicionais decorrentes da realização do estudo, portanto, pode não existir a necessidade de ser redigido um contrato financeiro entre o promotor e o centro. O mesmo é aplicável ao Certificado de Seguro. Quando se trata de um estudo sem intervenção, muitas vezes não é expectável que o participante sofra de lesões ou danos pela sua participação no estudo. Nestes casos, não é exigido um

certificado de seguro de responsabilidade civil por parte do promotor, onde é assegurada a compensação dos participantes, em caso de danos no decorrer da realização do estudo. Mais uma vez, tudo dependerá das especificidades e procedimentos inerentes a cada estudo.

Após a recolha de todos os documentos presentes na *checklist*, estes são revistos pelo SC, de forma a garantir que todos eles estão corretos, devidamente assinados e que cumprem com todas as normas e legislação aplicáveis. Tendo em conta que a submissão é feita em formato digital, o SC deve preparar uma estrutura de pastas semelhante à estabelecida na *checklist* e digitalizar todos os documentos assinados e datados pelos respetivos responsáveis. Todos os documentos finais devem ser arquivados dentro da pasta específica. Assim que este processo esteja concluído, a pasta de submissão deve ser zipada e enviada por email para o secretariado da CES do CAML. O SC deve utilizar um email *template*, com todos os tópicos a serem abordados (nome do estudo, PI, promotor, lista de documentos submetida), e adaptá-lo ao estudo em causa.

Durante o processo de avaliação do estudo pela CES, o SC atua como ponto de contacto entre a mesma e o promotor/PI. O SC acompanha o estado do pedido à CES e comunica ao promotor/PI eventuais comentários que possam surgir por parte da CES. Por fim, caso o estudo obtenha o parecer favorável, o SC deverá enviar o ofício emitido pela CES ao promotor/PI e arquivar o mesmo na pasta digital do estudo.

4.1.2. Contacto com a equipa de investigação

O SC é o principal ponto de contacto entre o promotor e a equipa de investigação. Desta forma, este deverá comunicar regularmente com os membros da equipa, de forma a garantir que todos os pedidos por parte do promotor são respondidos e que todas as pendências identificadas sejam resolvidas. Para além disso, este contacto constante com a equipa, permite ao SC acompanhar o estado do estudo no centro e garantir que todos os procedimentos estão a ser realizados de acordo com o estabelecido no protocolo, bem como com as ICH e requisitos éticos e regulamentares aplicáveis.

A comunicação entre o SC e a equipa do estudo é realizada a vários níveis. Numa fase inicial, por exemplo de submissão de um estudo, as comunicações são realizadas no sentido de agilizar a recolha dos documentos e

assinaturas necessárias para enviar ao promotor, no sentido de facilitar o processo de submissão do estudo no centro ou às entidades regulamentares.

Durante esta fase, o SC contacta a equipa para:

- Recolher assinaturas necessárias
- Recolher documentos da equipa de investigação (p.e. CVs e Certificados GCP)
- Recolher outros documentos solicitados (p.e. distribuição de verba pela equipa de investigação, declaração das condições do centro, etc.)

No âmbito do estágio estas atividades foram realizadas para os **Estudos 3 e 4**.

Durante o decorrer do estudo, a comunicação entre o SC e a equipa de investigação é feita essencialmente para:

- Acompanhamento do recrutamento
- Recolher assinaturas necessárias
- Realizar correções GCP
- Agendar visitas de estudo
- Comunicar pedidos ou questões por parte do promotor
- Resolver assuntos pendentes, já identificados ou não durante a visita de monitorização

Estas atividades foram realizadas para o **Estudo 2**, ao longo do estágio.

4.1.3. Identificação de potenciais participantes elegíveis

Em alguns estudos, o SC pode participar na identificação de potenciais participantes elegíveis, de forma a promover o recrutamento de participantes no centro. Esta identificação é executada com base nos critérios de elegibilidade definidos no protocolo do estudo (critérios de inclusão e exclusão). Caso o SC identifique um doente potencialmente elegível para o estudo, este deve notificar o investigador para que o mesmo contacte o doente e seja realizada uma visita, para confirmar se de facto o doente cumpre com todos os critérios e, eventualmente, proceder à sua inclusão no estudo.

Para o **Estudo 2**, esta identificação foi realizada a partir da plataforma do hospital. Todas as semanas, o SC selecionava todos os doentes que tinham realizado um procedimento clínico específico, que constava no protocolo como um dos critérios de inclusão para o estudo, e verificava se cada um dos doentes cumpria com os restantes critérios de elegibilidade. Caso cumprisse, o SC dava o doente como potencialmente elegível para o estudo e notificava o investigador para que procedesse à avaliação do doente.

4.1.4. Apoio às visitas do estudo

Em alguns estudos, nomeadamente ensaios clínicos, o SC presta apoio na preparação e realização das visitas do participante ao centro. Este apoio inclui desde a preparação e organização do circuito do doente no centro, bem como o acompanhamento do mesmo durante a visita. Para além do acompanhamento do doente, o SC presta ainda apoio à equipa de investigação durante a realização dos procedimentos, esclarecendo eventuais dúvidas que possam surgir e garantindo que os mesmos estão a ser executados de acordo com o protocolo do estudo, bem como com as GCP e requisitos regulamentares aplicáveis.

Cada visita do estudo deve ser agendada dentro do período definido no protocolo. Tendo isto em conta, o SC agenda a visita com o doente, bem como com os respetivos responsáveis do hospital e da equipa de investigação. A marcação da consulta do doente é realizada ao nível hospitalar, pelo que o SC deverá contactar as administrativas dos respetivos serviços, para a realização dos procedimentos da visita. Adicionalmente, o SC terá de averiguar quais as funções necessárias para a realização dos procedimentos da visita e quais os respetivos membros da equipa disponíveis.

Ao longo do estágio, foi acompanhada 1 visita de seguimento para o **Estudo 1**. Apesar de não ter havido possibilidade de acompanhar a preparação do circuito do doente, foi possível prestar assistência à equipa de investigação durante a realização da visita.

A estrutura da visita envolvia os seguintes procedimentos:

- Teste da *Polymerase Chain Reaction* (PCR) à COVID-19 (dia anterior à visita);
- Preenchimento dos questionários do estudo;

- Colheita de sangue e urina;
- Eletrocardiograma (ECG);
- *6 Minute Walk Test* (MWT);
- Consulta com o médico investigador;
- Levantamento da medicação do estudo.

Considerando que as amostras recolhidas no dia da visita deverão ser enviadas para o laboratório central do estudo, e que algumas necessitam de armazenamento em gelo seco, o SC deverá agendar o envio e recolha das amostras e fazer a requisição do gelo, para o dia da visita.

Seguidamente e tal como indicado, o participante deveria fazer um teste PCR para a COVID-19, uma vez que devido à situação pandémica, era necessária a apresentação de um teste negativo para a realização da consulta no serviço. Neste seguimento, o SC solicitou ao médico investigador uma requisição para a realização do teste para o dia anterior à consulta do doente no centro. O SC acompanhou o doente no dia do teste PCR, e reviu com o doente aspetos importantes para a consulta do dia seguinte, como a hora a que deveria estar no centro e do cumprimento das 12 horas de jejum obrigatórias para realizar as análises clínicas.

No dia da visita, o SC recolhe o kit do estudo específico para cada visita (p.e. *Baseline*, 6 meses, 12 meses, etc.), que contém os tubos de ensaio e material necessário para a colheita e processamento das amostras de sangue e urina do doente. O SC deve marcar todos os tubos de ensaio com o ID do doente.

Assim que o doente chega ao centro, o SC orienta-o até uma sala, onde irá aguardar pelo enfermeiro do estudo para a colheita de sangue. Enquanto isto, o doente inicia o preenchimento dos questionários do estudo. O SC pode auxiliar o doente no preenchimento dos questionários, caso o mesmo demonstre alguma dificuldade nas questões, e deve anotar a hora do preenchimento de cada um, visto ser um dado solicitado no eCRF.

A colheita de sangue e medição dos sinais vitais é realizada pelo enfermeiro do estudo. O SC dá apoio ao enfermeiro na realização das suas atividades, indicando os procedimentos e parâmetros definidos no protocolo do estudo para, por exemplo, a recolha de amostras biológicas e a sua separação

pelos respetivos tubos de ensaio e na recolha dos parâmetros vitais. O SC tem formulários/*checklists* para cada procedimento (elaborados previamente) com todos os dados necessários recolher durante a visita, de forma a garantir que são recolhidos todos os dados solicitados no eCRF. Este formulário/*checklist* deverá ser preenchido, assinado e datado pelo enfermeiro responsável. Seguidamente, o enfermeiro deverá proceder ao processamento e armazenamento das amostras recolhidas (sangue e urina), de acordo com o descrito no protocolo do estudo.

Relativamente à realização do ECG, o SC poderá auxiliar o técnico cardiopneumologista, caso exista alguma dificuldade no manuseamento do dispositivo do estudo, disponibilizado pelo promotor. O SC deve garantir que o ECG é impresso, assinado e datado pelo técnico cardiopneumologista. Tendo em conta que o papel de impressão de um ECG vai ficando desgastado com o tempo, o SC deverá fazer uma digitalização do documento fonte e arquivá-lo no dossier do doente, após a visita.

Seguiu-se a realização do 6 MWT, por norma conduzido pelo investigador do estudo. O SC poderá dar apoio para o preenchimento do formulário específico do teste. Posteriormente, o investigador tem uma breve consulta com o doente, de forma a avaliar a evolução da doença e fazer o acompanhamento do seu estado de saúde, nomeadamente sintomas físicos, AEs e avaliação da medicação concomitante.

No final da consulta, deverá proceder-se com a dispensa da medicação do estudo. O SC deverá dirigir-se à farmácia do centro e apresentar uma requisição para levantar a medicação. No **Estudo 1**, são recolhidos e contabilizados os comprimidos remanescentes do medicamento experimental (IMP, do inglês *Investigational Medicinal Product*), bem como os frascos vazios. Para o levantamento do IMP na farmácia do hospital, o SC deverá entregar os frascos vazios e por utilizar trazidos pelo doente, e recolher os frascos novos de IMP. Os novos frascos são entregues ao doente, que deverá cumprir com um determinado regime terapêutico até à próxima visita do estudo.

No final da visita, o SC recolhe as amostras já processadas pelo enfermeiro do estudo e prepara o envio das mesmas para o laboratório central. Desta forma, o SC separa as amostras para a caixa de transporte a temperatura ambiente ou para a caixa de gelo seco, de acordo com as condições

especificadas no protocolo. Assim que as amostras se encontrem armazenadas, o SC fecha cada uma das caixas, já identificadas com a morada do laboratório central e o respetivo estudo. Adicionalmente, é tirada uma cópia da guia de envio para arquivo no dossier do doente, que serve como comprovativo do envio das amostras. Após toda a preparação do envio, basta aguardar que o estafeta da empresa transportadora contratada execute a recolha das amostras.

Após a visita, o SC envia um *template* de relatório (adaptado aos requisitos de cada visita) ao investigador para o auxiliar no registo da respetiva visita no processo clínico do doente, garantindo que toda a informação necessária é incluída. Para além disso, o SC deverá garantir que todos os documentos fonte recolhidos durante a visita estão devidamente preenchidos, assinados, datados e arquivados no dossier do doente, incluindo uma cópia do relatório da visita.

Por fim, o SC deve inserir os dados da visita no eCRF do estudo, até 5 dias após a data de realização da mesma.

4.1.5. Gestão do Arquivo da documentação de estudos clínicos

No decorrer do estágio foi desenvolvido um projeto de atualização do sistema de gestão do arquivo da documentação dos estudos clínicos, para os quais o GAIC prestou ou presta apoio em coordenação. O intuito deste projeto era contabilizar e fazer o *tracking* de toda a documentação arquivada de estudos já encerrados, e enviá-la para um arquivo externo.

Numa fase inicial, foram contabilizados os dossiers que se encontravam arquivados, por estudo, tendo sido recolhida a seguinte informação:

- Promotor do estudo;
- Contacto para questões relacionadas ao arquivo da documentação;
- Tipo de contrato celebrado. AIDFM/CHULN - de forma a apurar a entidade responsável pela manutenção da documentação de cada estudo;
- Carta de *Close-Out* arquivada? Sim/Não – de forma a confirmar o arquivo da autorização do promotor para o encerramento das atividades do estudo no centro;
- Arquivo de *Pen* ou CD com os dados do eCRF (se aplicável);
- Existência de etiquetas de arquivo nos dossiers do estudo;

- Tempo e data mínimos de arquivo.

Toda a informação recolhida neste levantamento foi organizada e compilada num documento excel, de forma a facilitar a pesquisa e atualização da mesma. Neste excel era ainda identificado:

- Estado do estudo (a decorrer, encerrado, etc.),
- Localização dos dossiers do doente;
- Localização do ISF;
- Identificação do PI;
- Identificação do serviço onde o estudo decorreu;
- Número total de dossiers de lombada fina;
- Número total de dossiers de lombada larga.

Para os estudos marcados como encerrados e com alguns dos dados supramencionados em falta (por exemplo, o tempo mínimo de arquivo ou carta de *close-out*), procedeu-se ao contacto com o promotor, de forma a recolher essa informação.

De seguida, os estudos encerrados foram divididos em dois grupos: “para destruir” e “para arquivo”. Se um estudo se encontrasse no grupo “para destruir”, significava que o seu tempo mínimo de manutenção da documentação tinha expirado e, portanto, a mesma poderia ser destruída. Caso se encontrasse no grupo “para arquivo”, significava que o tempo de manutenção da documentação ainda se encontrava em vigor e, portanto, os dossiers teriam de continuar arquivados.

Para todos os estudos no grupo “para destruir”, foi enviado um email para o respetivo promotor, a notificar a expiração do tempo mínimo de arquivo e a solicitar autorização para proceder à destruição dos documentos do estudo. Após a confirmação por parte do promotor, o email foi arquivado na pasta eletrónica do respetivo estudo. Seguidamente, todos os documentos foram retirados dos respetivos dossiers e foram colocados numa caixa, devidamente identificada, onde seguiriam para destruição.

Da mesma forma, para estudos no grupo “para arquivar”, foi enviado um email para o promotor, de forma a dar conhecimento da alteração da morada de

arquivo permanente da documentação do estudo, do centro para um arquivo externo. Após a validação do promotor, os dossiers do respetivo estudo foram arquivados em caixas específicas da empresa contratada para o arquivo externo. O email com a validação do promotor foi arquivado na pasta eletrónica e nos dossiers físicos do respetivo estudo.

O arquivo dos dossiers nas caixas foi realizado considerando o tempo mínimo de arquivo de cada estudo para facilitar posteriormente a destruição da documentação. Portanto, os dossiers dos estudos com tempos mínimos de arquivo semelhantes foram arquivados nas mesmas caixas.

Cada uma das caixas de arquivo foi identificada com um código, ao qual correspondiam o nome dos estudos cujos dossiers estavam armazenados naquela determinada caixa. Neste seguimento, foi elaborada uma lista no documento excel para a gestão do arquivo, onde foi registado para cada código a lista dos estudos com dossiers arquivados correspondente. Esta lista foi posteriormente enviada para a entidade contratada para o arquivo externo.

4.2. Atividades de Monitorização de estudos clínicos

Nas tabelas abaixo, encontram-se identificados, de A a E, e caracterizados os estudos acompanhados ao longo do estágio em Monitorização de Estudos. Na tabela 5, é especificado o tipo de estudo, a natureza do promotor e área terapêutica e na tabela 6, é realizada a contabilização das atividades desenvolvidas para cada um dos estudos, identificados na tabela 5.

Tabela 5 Estudos Clínicos acompanhados durante o estágio em Monitorização de Estudos.

Estudo	Tipo de estudo	Promotor	Área Terapêutica	Nº de Centros
A	Registo	Académico	Fibrilhação Auricular	21
B	Registo	Consórcio	Fígado gordo não alcoólico	2
C	Registo	Académico	Cardiovascular	12
D	Estudo clínico com intervenção de dispositivo médico	Académico	Insuficiência Cardíaca	3
E	Ensaio Clínico	Indústria	Hipertensão arterial primária	8

Tabela 6 Atividades realizadas ao longo do estágio em monitorização de estudos.

Atividades	Estudo	A	B	C	D	E
Submissão de Estudos Clínicos						
Submissão de novo estudo para aprovação do INFARMED						X (1)
Submissão de novo estudo para aprovação da CEIC						X (1)
Submissão de Alteração Substancial INFARMED/CEIC					X (1)	X (1)
Submissão de novo estudo aos Conselhos de Administração						X (8)
Revisão e/ou elaboração de contratos financeiros, mediante o disposto legal						X (8)
Submissão dos contratos financeiros finais à CEIC para obtenção do parecer exequível						X (5)
Atividades de Monitorização						
Plano de monitorização (elaboração)		X (1)				
Visitas de Início		X (1)				
Visitas de Monitorização		X (1)	X (1)	X (4)		
Relatórios das visitas		X (2)	X (2)	X (3)		
Gestão de Dossiers do Estudo						
Elaboração do TMF		X (1)				
Gestão e Atualização do TMF		X	X	X		
Elaboração do ISF		X (1)				
Atualização do ISF		X	X	X		
Elaboração de Dossiers do Doente		X	X			

4.2.1. Desenvolvimento dos documentos do estudo (*Monitoring Plan*)

Ao longo do estágio foi acompanhada a elaboração de um Plano de Monitorização, realizado no âmbito do **Estudo A**.

Neste documento devem estar detalhados os procedimentos e políticas de monitorização, bem como a frequência das visitas presencial ao centro propostas, para um estudo em particular. O Plano de Monitorização deve incluir os seguintes pontos:

- Estratégia de Monitorização e a sua fundamentação;

- Descrição e delegação das responsabilidades das atividades de monitorização;
- Procedimentos, incluindo exequibilidade e início do centro, agendamento das visitas de monitorização presencial e encerramento do centro;
- Procedimentos para desvios ao protocolo, não conformidade, reporte de AEs e SAEs;
- Atividades e processos operacionais que serão monitorizados e como.

O Plano de Monitorização deve ainda estar alinhado com as estratégias para a gestão do risco desenvolvidas para o estudo, bem como com a extensão e tipo de monitorização determinadas consoante o objetivo, desenho, população e complexidade do estudo.

4.2.2. Submissão de estudos com intervenção

4.2.2.1. Submissão CEIC e INFARMED

Para que um estudo clínico com intervenção possa ser realizado num centro em Portugal é necessário que o mesmo seja aprovado pelas entidades regulamentares portuguesas, CEIC e INFARMED. Apenas após a obtenção do parecer favorável por parte da CEIC e a aprovação por parte do INFARMED é que as atividades do estudo podem ser iniciadas no centro de investigação, nomeadamente o recrutamento de participantes.⁽²⁾

No âmbito do **Estudo E**, foi acompanhado um pedido de autorização às entidades regulamentares para a realização de um ensaio clínico. Este pedido foi acompanhado ativamente pelo aluno a partir do pedido de questões adicionais por parte das entidades regulamentares. No entanto, por motivos de contextualização será feita uma breve descrição do processo desde o seu início.

Neste caso em concreto, a CRO foi responsável pela preparação dos documentos para a submissão, incluindo os contratos financeiros entre o promotor e o centro.

Numa primeira fase, foram solicitados documentos e informação ao promotor, com base nas *checklists* disponibilizadas pela CEIC e INFARMED. O Formulário de Autorização do Ensaio Clínico foi obtido a partir do *website*

EudraCT e foi adaptado ao estudo, tendo sido descarregado no formato pdf e XML, para cada uma das entidades, CEIC e INFARMED.

Todos os documentos e informação enviados pelo promotor que necessitavam de ser disponibilizados em português – ICF, cartão do participante, material de divulgação e a sinopse do protocolo – foram traduzidos e adaptados. As versões finais em português foram depois enviadas para validação do promotor.

O monitor preparou ainda outros documentos necessários com a informação disponibilizada pelo promotor, tais como: ⁽²⁹⁾

- Requerimento à CEIC e INFARMED
- Lista de autoridades competentes e status de aprovação
- Lista de Comissões de ética e Status de aprovação
- Informação sobre a pessoa de contacto
- Modalidade de recrutamento
- Compensação/Pagamento aos participantes
- Lista de ensaios clínicos com o mesmo IMP
- Avaliação científica/ética
- Parecer científico

Da mesma forma, foram solicitados por email os seguintes documentos aos centros de investigação participantes no ensaio clínico, para a submissão às entidades regulamentares:⁽²⁹⁾

- Declaração das Condições do Centro – Assinada pelo Diretor de Serviço, contendo a identificação dos elementos da equipa e respetiva função;
- Tabela de distribuição de Verbas pela equipa de investigação – Assinada pelo PI, identificando os elementos da equipa, bem como a respetiva função e percentagem atribuída;
- Página de assinaturas do Protocolo – assinada pelo PI;
- Declaração dos SC, caso os mesmos não sejam funcionários do centro de investigação – Assinada pelo Diretor de Serviço ou CA do centro;
- Declaração dos Serviços Farmacêuticos – Assinada pelo respetivo diretor;

- Declaração do Circuito do IMP – Assinada pelo Diretos dos serviços Farmacêuticos;
- CV do PI – assinado e datado;
- Parecer científico, assinado pelo Coordenador Nacional;
- *Template* do centro do Contrato Financeiro (se aplicável).

Após o pagamento da taxa ao INFARMED, de acordo com o Guia para Pagamento de Taxa sobre Estudos Clínicos (Portaria nº 63/2015, de 5 de março), bem como o arquivo de todos os documentos necessários consoante a estrutura de pastas eletrónicas disponibilizada pelas entidades regulamentares, procedeu-se então à submissão do ensaio clínico.^(30–32) Este processo foi realizado pelo próprio promotor através do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC).

Após a submissão, a CEIC e o INFARMED dispõem de um prazo máximo de 30 dias para emitir o parecer favorável e a autorização para a realização do estudo. Caso surjam questões durante o processo de avaliação do pedido, poderá ser realizado um Pedido de Informações Complementares, por parte da CEIC, e um Pedido de Informações Adicionais, por parte do INFARMED.^(2,33)

Neste pedido, a CEIC e o INFARMED colocam questões sobre aspetos relativos ao desenho do ensaio clínico, medicamento experimental ou documentos do mesmo, solicitando informações adicionais ou alterações. O promotor dispõe de um prazo estabelecido por cada entidade para responder às questões levantadas e, se ao fim deste período não existir qualquer resposta por parte do promotor, o pedido de autorização para a realização do ensaio clínico é dado como encerrado.^(2,3,32)

No caso do **Estudo E**, as questões da CEIC prenderam-se principalmente a aspetos relacionados com a segurança e direitos do doente e com a natureza ética do ensaio clínico, portanto, os documentos onde as questões incidiram foram o protocolo do estudo, ICF e os Contratos Financeiros. Relativamente ao INFARMED, as questões levantadas incidiram sobre a qualidade e segurança do medicamento experimental do estudo.

No prazo estabelecido, o promotor e a CRO prepararam uma resposta para cada uma das questões levantadas e adaptaram os documentos, consoante os requisitos das entidades. Foi então preparado um requerimento

com a resposta a cada questão, listando as alterações realizadas e os documentos a submeter. Todos estes documentos foram organizados na estrutura de pastas disponibilizada pelas entidades.

Caso a resposta do promotor às questões levantadas seja considerada satisfatória, o estudo é dado como aprovado. Neste seguimento, o INFARMED emite uma autorização para a realização do ensaio clínico e a CEIC emite o seu Parecer Favorável.

Submissão ao Conselho de Administração

Após a aprovação de ambas as entidades (CEIC e INFARMED), procede-se com a submissão do estudo aos centros de investigação, para assinatura dos contratos financeiros pelo respetivo PI e CA.

Desta forma, o monitor deverá contactar cada centro de investigação para confirmar:

1. A lista de documentos a submeter;
2. Formato de submissão (físico ou digital);
3. Morada/ email para onde deverá ser enviada a documentação, bem como a pessoa a quem a mesma deverá ser dirigida.

Após a confirmação de todos estes aspetos, o monitor deverá preparar as pastas de submissão para cada centro, com base *checklist* disponibilizada:

- Pedido de autorização ao CA
- Declaração das Condições do Centro
- Declaração dos Serviços Farmacêuticos
- Protocolo do estudo
- Sinopse do estudo
- ICF
- CRF
- CV do PI
- Apólice e Certificado de Seguro
- Contratos Financeiros
- Autorizações externas (CEIC e INFARMED)

Nota: A *checklist* de documentos varia consoante o centro de investigação. Aqui é apresentada uma lista de documentos que geralmente são solicitados pelos centros.

O monitor deve confirmar se entre a data de submissão inicial às entidades regulamentares e a atualidade existiram alterações à equipa, de forma a recolher os documentos aplicáveis atualizados, tais como a declaração de condições do centro, CVs, declaração do SC, etc.

Adicionalmente, o monitor deve customizar os documentos aplicáveis para cada centro, como por exemplo a carta de pedido de autorização ao CA. Deve ser questionado ao centro se o mesmo dispõe de *templates* específicos e se os mesmos são obrigatórios para a submissão.

Após a confirmação de que todos os documentos requisitados na *checklist* de submissão estão disponíveis, atualizados e devidamente preenchidos, o monitor deve construir um dossier de submissão, segundo o índice da *checklist* e arquivar cada um dos documentos no respetivo separador. Este dossier deverá ser enviado para o centro, juntamente com um acuso de receção, para a morada e a pessoa responsável indicadas para fins de submissão. Caso a submissão seja em formato digital, a pasta de submissão deverá ser eletrónica, zipada e enviada para o email e pessoa indicados.

Os contratos financeiros são enviados para o centro num dossier em separado, tendo em conta que é necessária a assinatura do PI antes da sua submissão ao CA. Este processo irá ser descrito na próxima secção relativa ao processo de revisão, negociação e assinatura dos contratos financeiros.

É importante ressaltar que, dependendo do procedimento interno, há centros que permitem que o estudo seja submetido e aprovado pelo respetivo CA antes da autorização e parecer por parte do INFARMED e CEIC serem obtidos. Neste caso, o centro aceita avaliar o estudo com base na apresentação de um comprovativo da submissão às entidades regulamentares e uma declaração de compromisso por parte do promotor, onde o mesmo se compromete a iniciar o estudo no centro apenas após a obtenção de todas as autorizações e pareceres aplicáveis e necessários para a realização do estudo. É importante fazer o levantamento desta informação para todos os centros participantes, no início do processo de submissão às entidades regulamentares.

Contratos Financeiros

No âmbito do **Estudo E**, a CRO atuou como facilitadora na comunicação entre o promotor e o centro durante a elaboração e negociação dos contratos financeiros do estudo.

Numa primeira fase, o monitor deve recolher determinadas informações e documentos para a submissão às entidades regulamentares. Desta forma, o centro deverá ser contactado para averiguar se o mesmo possui modelo próprio de contrato financeiro e se a sua utilização é obrigatória. Neste caso, o promotor terá sempre de utilizar o *template* do centro para elaborar os contratos financeiros, podendo ser utilizados 2 *templates* (um do centro e outro do promotor). Além disso, é necessário que seja verificado como é feita a distribuição de verba (chamados de *overheads*) pelo hospital, pelo serviço, pela equipa de investigação e por entidades externas com as quais o hospital possua um protocolo de colaboração.

O monitor deve recolher o contacto da pessoa responsável pela pré-aprovação/revisão dos contratos no centro e confirmar se a farmácia ou laboratório de patologia clínica, se aplicável, devem constar na distribuição de verba, que percentagem deve ser alocada e se a mesma deve ser atribuída por pessoa ou por serviço.

Todas estas informações deverão ser enviadas ao promotor, bem como o modelo do contrato financeiro do centro (se aplicável), para que o promotor possa prosseguir com a elaboração dos contratos.

Nesta fase, o monitor deverá contactar o PI (ou o SC) para solicitar a indicação da equipa de investigação, nº mecanográfico e distribuição de verba para cada elemento. Adicionalmente, deverá ser pedido ao centro outros documentos, tais como:

- Declaração de condições do centro
- Declaração de SC
- Declaração dos serviços farmacêuticos
- Página de assinaturas do protocolo

Assim que o monitor receba os *drafts* dos contratos do promotor, estes devem ser incorporados no pacote de submissão à CEIC para o pedido de autorização de realização do ensaio clínico.

Ao mesmo tempo, os contratos deverão ser enviados à pessoa responsável pela revisão dos mesmos no centro, para o pedido de pré-aprovação. O monitor é responsável por enviar todas as alterações solicitadas pelo centro, identificadas em *track changes* no documento, ao promotor para sua revisão e aprovação, e vice-versa. Todas as alterações realizadas aos contratos financeiros inicialmente submetidos e aprovados pela CEIC, deverão ser registadas e compiladas de forma contínua no documento “Quadro Sinótico” disponibilizado pela CEIC.

Assim que a pré-aprovação dos contratos por parte do centro é obtida, bem como o parecer favorável do estudo por parte da CEIC, o monitor deve finalizar os contratos para assinatura, confirmando os seguintes pontos:

- Constituição da Equipa, nº mecanográfico e distribuição de verbas
- Nome do Presidente do CA em vigor
- Se a legislação se mantém aplicável (incluindo Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica)

Após esta confirmação, o monitor envia a versão final dos contratos ao promotor e dá indicação ao mesmo para iniciar o processo de recolha de assinaturas. A versão final dos contratos é também enviada para o respetivo centro de investigação para referência.

Os contratos financeiros envolvem no mínimo 3 partes: o Promotor, o PI e o CA do Hospital. Os exemplares dos contratos a imprimir devem ser tantos, quanto o número de partes envolvidas. Todas as partes devem assinar o respetivo campo de assinatura e rubricar todas as páginas do contrato, repetindo este processo para cada exemplar. Por norma, o promotor é o primeiro a assinar os contratos. Seguidamente, estes são enviados para a CRO, que por sua vez irá reencaminhá-los para o centro, após verificar que todos os exemplares foram devidamente assinados e rubricados.

Tal como referido anteriormente, os contratos financeiros são enviados para o centro num dossier próprio, separados dos restantes documentos de submissão, visto que devem ser primeiramente assinados pelo PI. Após esta

assinatura, os contratos são arquivados no dossier de submissão e submetidos ao CA, para completar o processo de assinaturas.

Cada uma das partes envolvidas deverá possuir um exemplar completamente assinado (1 para o CA, 1 para o PI e 1 para o promotor). O exemplar do promotor é enviado diretamente para o mesmo, ou para a CRO, para arquivo no TMF do estudo. Adicionalmente, deve ser realizada uma digitalização do contrato assinado por todas as partes, de forma a proceder com a respetiva submissão à CEIC para a obtenção do Parecer Exequível.⁽³⁴⁾

Para esta submissão deverá ser apresentado:

- Contrato inicial aprovado pela CEIC
- Contrato assinado por todas as partes
- Contrato com as *track changes* relativas às alterações realizadas entre o contrato inicial e o contrato assinado (se aplicável)
- Declaração de compromisso do Promotor (se aplicável)
- Quadro sinótico – onde são descritas e justificadas as alterações realizadas entre as duas versões dos contratos (se aplicável)
- Lista de Verificação – onde são assinalados os documentos incluídos no pacote de submissão
- Requerimento – onde são listadas, descritas e justificadas todas as alterações realizadas, bem como listados todos os documentos do pacote de submissão, organizados de acordo com a estrutura de pastas CEIC.

Tal como nas submissões anteriores, todos os documentos devem ser organizados de acordo com a estrutura de pastas disponibilizada pela CEIC. Caso existam alterações à equipa de investigação, a Declaração de Condições do Centro atualizada deve ser adicionada ao pacote de submissão, e ainda a Declaração dos SC, caso estas alterações envolvam a equipa de coordenação.⁽³⁴⁾

Caso o contrato inicial aprovado pela CEIC não tenha sofrido qualquer modificação, ao invés do quadro sinótico, o promotor deve apresentar uma declaração de compromisso, onde declara que a versão final do contrato

assinado por todas as partes não sofreu alterações relativamente à versão aprovada pela CEIC.

Após a submissão dos contratos assinados por todas as partes à CEIC, e caso esta entidade considere o pedido válido, será concedido o Parecer Exequível, que significa que se pode proceder à ativação do respetivo centro de investigação e que as atividades do estudo podem ser iniciadas.

4.2.2.2. Submissão de uma alteração substancial

Uma alteração substancial consiste em qualquer alteração a qualquer aspeto do ensaio clínico e que seja suscetível de ter um impacto substancial na segurança ou nos direitos dos participantes do ensaio ou na fiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico.⁽²⁾ Estas alterações podem ocorrer devido a mudanças:

- Segurança e integridade dos participantes do estudo;
- Interpretação de documentos ou valor científico do estudo;
- Qualidade do IMP;
- Condução ou gestão do ensaio;
- Relativamente à alteração ou adição de um ou mais Investigadores Principais ou do Investigador Coordenador;
- Relativamente à alteração ou adição de um ou mais centros de Investigação.

Durante o estágio, houve a oportunidade de acompanhar a realização de uma adenda substancial à qualidade e segurança dos medicamentos do ensaio, no âmbito do **Estudo E**, e ao prolongamento do estudo e atualização do Dispositivo Médico, no âmbito do **Estudo D**.

A notificação de uma alteração substancial deve incluir os seguintes documentos^(32,33):

- Requerimento, que contém:
 - Identificação do estudo (Nº EudraCT, nº do protocolo, título do ensaio);
 - Identificação do requerente;
 - Identificação da alteração (nº código atribuído pelo promotor);

- Descrição e justificação das alterações realizadas (incluindo a identificação dos documentos afetados);
- Lista dos documentos a submeter, organizados consoante a estrutura de pastas disponibilizada.
- Formulário de notificação de alteração;
- Documentos alterados (versão *track changes* e nova versão alterada);
- Documentos de apoio (se aplicável).

Se a alteração substancial envolver modificações dos dados inseridos no Formulário de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico, deverá ser incluída no pacote de submissão, uma cópia revista do ficheiro XML, com os dados modificados, e duas cópias em pdf (uma com as alterações assinaladas e outra com a nova versão alterada).

No caso da alteração do **Estudo E**, relativa à qualidade e segurança dos medicamentos do estudo, foram preparadas as pastas digitais para a CEIC e INFARMED, com todos os documentos referidos acima. Neste caso em concreto, tendo em conta que a alteração dizia respeito a aspetos da qualidade e segurança do medicamento do estudo, avaliados pelo INFARMED, foi feito um pedido de alteração substancial ao mesmo e para a CEIC foi realizada apenas uma notificação da alteração substancial.

No **Estudo D**, considerando que as alterações eram relativas ao prolongamento do estudo e atualização do dispositivo médico, houve a necessidade de alterar e apresentar novas versões dos seguintes documentos: protocolo e sinopse do estudo, ICF, CRF e contratos financeiros. Para estes documentos foram apresentadas duas cópias, uma com as alterações assinaladas e outra com a nova versão alterada. Adicionalmente, foram submetidos documentos atualizados, nomeadamente as declarações de condições do centro, bem como a declaração de conformidade, certificado CE e as instruções do dispositivo médico.

Os documentos, em ambas as notificações, foram organizados de acordo com a estrutura de pastas disponibilizada pelas entidades regulamentares. Para o **Estudo D**, a submissão foi feita através do envio da pasta zipada por email, a cada uma das entidades. No **Estudo E**, a notificação de alteração substancial foi realizada através da submissão da pasta zipada via RNEC.

4.2.3. Projeto *ALL SITES*

No contexto da submissão de um novo estudo, foi realizado um projeto que consistia no levantamento de informações sobre o processo de submissão de estudos (com e sem intervenção) para cada centro com o qual a CRO colabora, colaborou ou irá colaborar.

Este levantamento englobava a recolha da seguinte informação:

- Unidades hospitalares para qual o processo de submissão se aplica
- Serviços para os quais o processo descrito se aplica
- Registo RNEC da CES (caso seja um estudo com intervenção)
- Contactos da CES e do CA
- Ponto de contacto para a submissão de estudos no centro
- Formato de submissão (físico ou digital)
- Morada/email para onde o dossier/pasta de submissão deve ser enviada, bem como a pessoa a quem deverá ser dirigida
- *Checklist* de submissão (para estudos com intervenção e sem intervenção, respetivamente)
- Contacto para revisão dos contratos financeiros no centro
- Apoio na coordenação de estudos no centro (se é aplicável, entidade que presta o apoio, ponto de contacto, fases do estudo e serviços englobados)
- Observações adicionais
- Documentos a receber após aprovação do estudo
- Lista de documentos *template* disponibilizados pelo centro

Para centros novos, foi realizada uma pequena pesquisa no respetivo *website*, de forma a averiguar se o mesmo continha as informações supramencionadas, nomeadamente o processo de submissão e os documentos necessários submeter. Quando não era possível recolher toda a informação pretendida através do *website*, era iniciado o contacto com o centro, via email ou por telefone (preferencialmente com a SC ou com o secretariado da CES ou CA).

Toda a informação recolhida era depois compilada num formulário, desenvolvido para este efeito, com o propósito de vir a ser consultado para possíveis colaborações futuras com o respetivo centro.

Para centros com os quais a CRO já tinha colaborado e, portanto, continha informação sobre o processo e documentos de submissão, foram realizados alguns contactos com os centros prioritários, de forma a garantir que toda a informação se mantinha atualizada. Caso existisse nova informação, o formulário deveria ser posteriormente atualizado e registada a data da última atualização, bem como pessoa responsável, de forma a facilitar a perceção da atualidade da informação descrita no formulário, e para a eventualidade da mesma necessitar de ser verificada ou atualizada.

Para além da recolha de informação supramencionada, foram criadas duas Instruções de Trabalho (WIs, do inglês *Work Instruction*), de forma a facilitar a recolha e atualização de informação. Uma para os centros novos e outra para os centros já com colaborações prévias. Ambas as WIs foram elaboradas com base no processo descrito anteriormente. Após ter sido executada a recolha de informação em ambas as situações, estas atividades foram transcritas de forma pormenorizada para dar origem a duas WIs, ambas revistas e testadas por uma pessoa independente. Desta forma, é garantido que qualquer pessoa consegue realizar as atividades mencionadas com qualidade e de forma consistente.

4.2.4. Gestão dos dossiers do estudo: *Trial Master File e Investigator Site File*

Ao longo do estágio, no âmbito da colaboração nos **Estudos A, B e C**, foi realizada gestão e atualização dos dossiers dos estudos clínicos – TMF e ISF.

O TMF consiste na compilação dos documentos essenciais usados pelo promotor, CROs e investigadores/instituições para a gestão do ensaio, e pelos monitores, auditores e inspetores para a revisão e verificação se o promotor e o investigador/instituição conduziram o ensaio de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis e com os princípios e padrões GCP. ⁽³⁵⁾

O TMF deve ser completo, legível e preciso e deve ser estabelecido no início do estudo. Os documentos que constituem o TMF devem permitir reconstruir as atividades realizadas ao longo do ensaio, bem como as decisões

tomadas e respetivas justificações, de forma a confirmar que a condução do ensaio cumpriu com o protocolo e com as GCP e se os dados do estudo são íntegros, sem necessidade de explicações adicionais por parte do promotor, CRO ou investigador/instituição. ⁽³⁵⁾

Por norma, o TMF é composto pelo TMF do promotor e pelo TMF do investigador, também referido como ISF. Deve existir apenas um TMF por estudo, englobando ambas as partes do promotor e investigador. No entanto aquando da sua organização é importante que os documentos criados ou mantidos apenas pelo promotor, sejam separados daqueles criados ou mantidos apenas pelo investigador. O conteúdo do TMF do investigador é diferente do TMF mantido pelo promotor, devido à diferença das responsabilidades de cada uma das partes. ⁽³⁵⁾

O promotor pode escolher subcontratar uma CRO para realizar algumas das suas funções e deveres, no entanto, este permanece o responsável máximo pelo TMF, devendo supervisionar o mesmo, quer seja através de acesso remoto a um eTMF mantido pela CRO, ou acesso regular a documentos relevantes. ⁽³⁵⁾

Durante o estágio, a CRO foi a responsável por criar e manter o TMF desenvolvido para o **Estudo A** e para o **Estudo C**. Primeiramente, foi criada uma tabela de conteúdos, de forma a ser possível localizar os documentos essenciais nas várias secções. Na tabela abaixo, é apresentado um exemplo de tabela de conteúdos do TMF e ISF de um estudo sem intervenção/ observacional e assinalado os documentos que devem estar arquivados em cada um dos dossiers:

Tabela 7 Exemplo de índice de um TMF e ISF de um estudo sem intervenção/observacional.

Lista de Documentos	TMF	ISF
1. Informação geral		
1.1. Lista de centros	X	
1.2. Lista de contactos do promotor/CRO/Coordenador Nacional	X	X
2. Documentos técnicos		
2.1. Versão Inicial do Protocolo do estudo	X	X
2.2. Adendas ao Protocolo do Estudo	X	X
2.3. Versão inicial da Sinopse do Estudo e adendas	X	X

3. Documentação regulamentar – Submissões Locais		
3.1. Cartas da submissão inicial	X	X
3.2. Aprovação da submissão/notificação inicial	X	X
3.3. Carta/aprovação da submissão de adendas/notificações	X	X
3.4. Relatórios do estudo (relatórios interinos e anuais)	X	X
4. Informação do participante		
4.1. Primeira versão aprovada do modelo do ICF	X	X
4.2. Versões alteradas do ICF aprovadas	X	X
4.3. Versões aprovadas do ICF específicas do centro	X	X
4.4. Versões do ICF aprovadas (inicial e alteradas) – exemplares assinados		X
5. Formulário de Recolha de Dados		
5.1. Primeira versão aprovada do CRF	X	X
5.2. Versão alterada e aprovada do CRF	X	X
5.3. Instruções de trabalho para o preenchimento da plataforma do estudo	X	X
6. Organização do centro		
6.1. Registo de Delegação de Responsabilidades do centro	X	X
6.2. Equipa de Investigação (convite inicial, CV, GCP, outros)	X	X
6.3. Registo de Treino do centro	X	X
6.4. Registo de inclusão e ID de participantes	X	X
6.5. Registo de Desvios ao Protocolo	X	X
7. Contract research Organization (CRO)		
7.1. Versão inicial e aprovada do Plano de Monitorização	X	
7.2. Versão alterada e aprovada do Plano de Monitorização	X	
7.3. Lista dos membros da CRO envolvidos	X	
7.4. Treino dos membros da CRO (CV, GCP, registo de treino)	X	
7.5. Reuniões internas do progresso do estudo (lista de presenças, agenda, minutas, apresentações)	X	
7.6. Outros	X	
8. Monitorização		
8.1. Visitas de Início do Estudo (email pré-SIV, agenda, apresentações, registo de presenças da SIV, carta da SIV e email pós-SIV)	X	X
8.2. Visitas de Monitorização (email pré-MOV, relatório da MOV, carta pós-MOV e email pós-MOV)	X	X
8.3. Visitas de Encerramento	X	X
8.4. Registo de Visitas ao Centro	X	X
9. Correspondência		

9.1. Correspondência geral (centro-monitor)	X	X
9.2. Correspondência geral com o Coordenador Nacional, sub-contratados, financiador e outros	X	
9.3. <i>Newsletters</i> Nacionais	X	X

Visita de Início do Estudo = SIV (do inglês *Site Initiation Visit*); Visita de Monitorização = MOV (do inglês *Monitoring Visit*)

Antes do estudo ser iniciado, o índice do TMF é revisto pela gestora de projeto (PM, do inglês *Project Manager*), de forma a verificar se as secções do mesmo são adequadas, tendo em conta o tipo de estudo, e para assegurar que todos os requisitos do estudo, GCP e da regulamentação específica do país são cumpridos. O índice do TMF pode ser atualizado/alterado durante o estudo, caso seja necessário, devendo ser realizado o controlo de versão.

Tal como referido anteriormente, as secções dos centros do TMF podem ser mantidas em dossiers físicos separados, constituindo o ISF. Desta forma, ambos os índices devem ser o mais semelhantes possível, para facilitar a harmonização entre o TMF e o ISF.

Após a validação do índice, o TMF deve ser construído no formato físico, digital ou ambos, e organizado de acordo com as secções do índice. De seguida, devem ser recolhidos e arquivados todos os documentos finais e versões finais aplicáveis solicitados no índice.

Todos os documentos *draft* elaborados antes da versão final aprovada não devem ser arquivados no TMF e devem ser destruídos, assim como os documentos de trabalho internos, por exemplo correspondência interna não relevante.

A atualização do TMF deve ser realizada continuamente, sendo que idealmente os documentos requisitados devem ser arquivados no dossier até 30 dias após a sua criação ou recolha.

Antes de serem arquivados no TMF, deve ser feita uma verificação de qualidade a todos os documentos, de forma a garantir que:

- A versão correta do documento tem sido utilizada.
- Detalhes do rodapé e cabeçalho estão exatos e completos (p.e. número do protocolo, número da versão, etc.).
- O documento está completo – estão presentes todo o conteúdo e páginas, bem como os anexos aplicáveis.
- Todos os campos estão preenchidos, como requisitado.

- A informação descrita no documento está correta.
- Todas as traduções aplicáveis estão disponíveis.
- O documento não contém informação confidencial do participante.
- O documento é original, sempre que requerido.

Todos os documentos devem ser arquivados no TMF por ordem cronológica, ficando o documento mais recente em cima. Sempre que seja realizada uma alteração a um documento, esta deve ser rastreável, aplicando um sistema de controlo do histórico de versões.

Caso existam documentos arquivados temporariamente ou permanentemente fora do TMF, deverá ser elaborada uma Nota de Arquivo, com a localização do respetivo documento, e arquivada na secção indicada do TMF.

Por fim, deve ser realizada uma revisão contínua ao TMF (p.e. de 6 em 6 meses, no mínimo), de forma a avaliar a sua qualidade e se o mesmo está completo. Esta revisão deve ser documentada e tem como intuito assegurar que todos os documentos relevantes estão completos, corretos e arquivados adequadamente.

4.2.4.1. Dossier do Doente

Durante o estágio foram construídos dossiers do doente para serem enviados para os centros, para os **Estudos A e B**. Nestes dossiers devem ser arquivados todos os documentos fonte do participante, recolhidos ao longo do estudo. É responsabilidade do monitor elaborar os documentos globais do estudo necessários arquivar nestes dossiers (por exemplo, o ICF, CRF, folha de contactos do doente) e agendar o seu envio para os centros.

Para a construção de um dossier do doente, devem ser elaborados os seguintes documentos:

- Capa e lombada (identificação do estudo, promotor e centro de investigação);
- Separadores (separadores das visitas e dos doentes)
- *Checklists* de apoio dos procedimentos de cada visita

Adicionalmente, devem ser incluídos outros documentos como o ICF, CRF em papel (se aplicável) e questionários do doente (se aplicável). O conteúdo do dossier do doente e de cada uma das secções varia de estudo para estudo, consoante o tipo de procedimentos a realizar em cada visita. No caso do ICF, o mesmo deve ser adaptado a cada centro e devem ser arquivados no dossier 2 exemplares (um exemplar para o doente e outro exemplar para arquivo no ISF), para cada doente.

Cada dossier inclui um X número de participantes, sendo que todas as secções (separadores e respetivas *checklists* e documentos) devem ser replicadas para cada participante. Desta forma, durante a construção do dossier, o monitor deve imprimir todos os documentos necessários, considerando o número de participantes a incluir por dossier, organizá-los com a ordem correta e enviar o dossier para o centro.

Para o envio do dossier, o monitor deve elaborar um acuso de receção, que deverá ser posteriormente assinado e enviado pelo centro para comprovar a receção do dossier, e deve agendar o envio para o centro com a transportadora definida.

4.2.5. Visitas do Estudo

Ao longo do estágio foi acompanhada a preparação e realização de visitas do estudo - Visitas de Início (SIV, do inglês *Site Initiation Visit*) e Visitas de Monitorização (MOV, do inglês *Monitoring Visit*) presenciais e remotas.

Agendamento da visita

O agendamento das visitas de início, de monitorização ou de encerramento é realizado de forma semelhante. Estas começam por ser agendadas informalmente com o PI ou outro membro da equipa, como o SC. Assim que a data da visita é acordada, o monitor deve enviar para o centro um email oficial de confirmação da visita, até 2 dias antes da mesma, que deve incluir:

- Data, horas e a duração planeada da visita,
- Membros da equipa a estarem disponíveis,
- Lista de participantes a ser monitorizada (se aplicável),

- Documentos a serem disponibilizados ao monitor,
- Recursos a estarem disponíveis (p.e. sala/secretária para o monitor),
- Membros da equipa da CRO que irão estar presentes na visita.

Este email de confirmação deve ser impresso duas vezes, para arquivo no ISF do centro e para arquivo no TMF.

4.2.5.1. Visitas de Início

Após todas as autorizações e requisitos relevantes para a realização do estudo serem obtidos, é realizada uma visita de início do centro. Esta visita marca o arranque das atividades do estudo no centro de investigação, nomeadamente o início do recrutamento de participantes.

Durante o estágio foi preparada e acompanhada 1 visita de início do centro, no âmbito do **Estudo A**. Considerando que o estudo era realizado em unidades de cuidados de saúde primários por todo o país, as visitas eram realizadas remotamente.

Desta forma, antes da data da visita de início, o monitor deve preparar e enviar para o centro 3 dossiers do doente e o ISF, de forma a permitir que a equipa de investigação tenha acesso a documentos importantes, tais como o Registo de Delegação de Responsabilidades (DL, do inglês *Delegation Log*) e o Registo de Treino (TL, do inglês *Training Log*), e que o recrutamento possa ser iniciado logo a seguir ao início do centro.

No dia da visita, o TL e DL foram preenchidos pelos respetivos indivíduos, consoante as responsabilidades definidas para cada membro da equipa. Uma cópia de ambos os documentos foi enviada para o monitor para arquivo no TMF e a outra arquivada na respetiva secção do ISF. Adicionalmente, foi preenchido e assinado o registo de presenças da visita, primeiro pelos membros da CRO e, de seguida, enviado para o centro de forma a ser completado com as assinaturas dos membros da equipa de investigação presentes e arquivado no ISF.

A visita foi dirigida pelo monitor e pelo coordenador nacional do estudo. Inicialmente, foi feita uma apresentação de ambas as equipas, da CRO e do centro, e foi trocada a informação de contactos de ambas as partes. De seguida, realizou-se uma breve introdução do estudo, onde foi abordada a patologia em

causa e a intervenção do estudo (se aplicável), os objetivos, os *endpoints*, critérios de elegibilidade, procedimentos e as análises do estudo.

Durante a SIV, a equipa do centro recebeu treino em GCP e no protocolo do estudo, com especial enfoque nos processos críticos do estudo, como por exemplo o recrutamento de participantes. Neste ponto, deve ser discutido o *target* de participantes para o centro, o processo de obtenção do consentimento informado, a avaliação da elegibilidade do doente e os requisitos de informação a serem incluídos no processo clínico do doente.

Adicionalmente, foi dada formação à equipa de investigação para a recolha de dados do estudo, nomeadamente a sua inserção no eCRF, e explicado como os dados serão geridos e monitorizados. A equipa e o PI foram informados das suas responsabilidades no estudo, segundo as GCP, recebendo treino no processo de identificação e manutenção de desvios ao protocolo que ocorram no centro, e ainda na manutenção dos dossiers do estudo (ISF e dossier do doente) e documentos essenciais (formulários e registos da conduta do estudo, adendas, controlo de versões). Por fim, durante a visita, é recolhida outra documentação necessária, como os CVs dos membros da equipa de investigação e os certificados GCP, que devem ser arquivados no ISF, e uma cópia dos mesmos deve ser enviada para a CRO para arquivo no TMF.

Após a visita de início, é elaborada pelo monitor uma carta com um resumo de todos os assuntos discutidos durante a SIV. Após a revisão e aprovação da mesma pelo PM, a carta deve ser assinada pelo PM ou monitor do estudo e enviada para o centro por email. A carta original deve ser arquivada no TMF e a cópia enviada para o centro arquivada na respetiva secção do ISF.

4.2.5.2. Visitas de Monitorização

As MOVs são realizadas no âmbito do controlo da qualidade de um estudo, com o propósito de verificar se os direitos e bem-estar do participante são protegidos, se os dados do estudo são exatos, completos e verificáveis a partir dos documentos fonte e se a condução do ensaio é realizada em conformidade com o protocolo do estudo/ adendas em vigor, com as GCP e com os requisitos regulamentares aplicáveis.⁽⁵⁾

As visitas de monitorização podem ser presenciais, onde o monitor se desloca até ao respetivo centro e realiza a visita presencialmente, ou podem ser

remotas, sendo realizadas normalmente por vídeo chamada entre o monitor e o SC ou PI, por exemplo.

A extensão, frequência e formato das visitas é definida no plano de monitorização, e deve ser proporcional ao objetivo, propósito, desenho, extensão, complexidade, *endpoints* e riscos associados ao estudo. O nível de monitorização pode variar ao longo do estudo, consoante o estado do centro relativamente ao recrutamento de participantes, qualidade de dados e desvios ao protocolo do estudo.

4.2.5.2.1. Visitas remotas

No âmbito do **Estudo A**, foram preparadas três visitas de monitorização remotas, sendo que apenas uma delas foi acompanhada. Estas visitas foram feitas por meio de videochamada com o monitor e com a equipa de investigação.

Antes da visita, o monitor reviu o eCRF, de forma a verificar se todos os campos de dados estavam preenchidos ou se existiam anomalias nos valores inseridos. Sempre que são detetados dados em falta ou possivelmente incorretos deve ser aberta uma *query* no eCRF a solicitar a verificação do respetivo campo pela equipa de investigação ou esclarecimento do valor introduzido. Para além disso, o monitor confirma as métricas de recrutamento do centro, reporte de SAEs e *compliance* com o protocolo.

Tratando-se de uma visita remota, o monitor deve rever os documentos do ISF, de forma a confirmar quais necessitam de ser enviados do centro para a CRO para arquivo no TMF, ou da CRO para o centro para arquivo no ISF. Adicionalmente, o monitor deve rever a lista de pendências do centro, desde a última visita, e notificar o SC ou PI sobre quais os dossiers e registos médicos que devem estar disponíveis para consulta na visita.

Durante a visita remota, o monitor confirma com a equipa do estudo:

- As métricas do recrutamento: número de participantes incluídos até ao momento no estudo, assim como o número de *screening failures* e *lost to follow-up*;
- Ocorrência de desvios ao protocolo;
- Processo de obtenção do consentimento informado e confirmação dos critérios de elegibilidade dos participantes incluídos, bem como o respetivo registo desta informação no processo clínicos dos participantes;

- Arquivo, assinatura e datação dos documentos fonte;
- Atualização do ISF.

No final da visita, o monitor deve falar com o PI ou SC relativamente aos principais *findings* e dificuldades, e destacar os pontos de ação para a equipa de investigação e para o monitor. É ainda preenchido e assinado o registo de visitas de monitorização pelo monitor e enviado para o centro, para arquivo no ISF.

Após a visita de monitorização, é elaborado um relatório da visita de monitorização e uma carta, onde são descritas as atividades de monitorização realizadas, bem como os *findings* e planos de ação para cada uma das partes. O relatório e a carta são validados pela PM, assinados e arquivados no TMF do estudo, sendo que uma cópia assinada da carta deverá ser enviada para o centro, anexado ao email pós-visita de monitorização.

4.2.5.2.2. Visitas presenciais

Durante o estágio, foi possível preparar e realizar visitas de monitorização presenciais no âmbito dos **Estudos B e C**, ambos registos. No **Estudo C** foram realizadas 4 visita de monitorização e no **Estudo B** 1 visita. Tendo em conta que ambos são estudos do tipo *registry*, a preparação e o decorrer das visitas foi feita de forma semelhante.

Preparação da visita

Antes da data agendada, o monitor deve preparar e planear a visita, estabelecendo quais os assuntos ou ações prioritárias e quais as atividades de monitorização a serem realizadas.

Para tal, o monitor deverá rever o eCRF e todos os relatórios relevantes, como as taxas de recrutamento e conformidade com o protocolo. Deverá ainda rever a lista de pendências do centro até à data e confirmar os assuntos que ainda se encontram pendentes. Esta lista deve ser ainda enviada para o centro, de forma a possibilitar que a equipa resolva algumas das pendências listadas antes da ida do monitor ao centro, sendo que o mesmo deve confirmar durante a visita se efetivamente todos os assuntos pendentes foram resolvidos de forma adequada.

Da mesma forma, o monitor deve rever os documentos do ISF do centro para confirmar se existem documentos que necessitam de ser recolhidos do centro e enviados para arquivo no TMF e/ou se existem documentos que necessitam de ser enviados/ levados para o centro para serem arquivados no ISF. Se este último caso se verificar, o monitor deve imprimir os documentos necessários e levá-los para o centro no dia da visita, para proceder ao seu arquivo na respetiva secção do ISF.

Antes da visita, deve ainda ser verificado se houve a inclusão de novos participantes desde a última visita ao centro, desvios ao protocolo ou reportes de segurança.

Durante a Visita

No decorrer da visita ao centro, o monitor irá verificar aspetos-chave e prioritários, consoante as orientações do plano de monitorização e as prioridades e assuntos pendentes identificados durante o planeamento da visita.

Ao ser realizada uma visita presencial no centro pretende-se:

- Confirmar se o participante existe (através dos registos clínicos do hospital);
- Confirmar se todos os participantes incluídos no estudo cumprem com todos os critérios de elegibilidade;
- Averiguar o processo de obtenção do consentimento informado;
- Verificar a *compliance* da equipa de investigação com os procedimentos descritos no protocolo do estudo, assim como com os princípios das GCP e requisitos regulamentares aplicáveis;
- Treinar a equipa de investigação, fazendo uma revisão do protocolo e procedimentos do estudo;
- Confirmar se os dados introduzidos no eCRF estão de acordo com os dados registados nos documentos fonte e se são suportados pelos mesmos, e se existem erros ou incongruências ou omissões.

Tal como solicitado no email de confirmação da MOV, no início da visita deverão ser disponibilizados ao monitor todos os documentos para os quais foi

requisitado acesso, nomeadamente os dossiers do estudo (ISF e dossier do doente) e os processos clínicos dos doentes, de forma a proceder à verificação dos documentos fonte. No caso do **Estudo B**, deverá ser ainda solicitado acesso aos questionários dos doentes e relatórios do laboratório relativos às condições de armazenamento das amostras e inventário das mesmas.

Ao longo da visita de monitorização, o monitor realiza várias atividades relativas à verificação de dados, revisão dos documentos arquivados nos dossiers do estudo e *compliance* da equipa de investigação para com os procedimentos do protocolo do estudo e com as orientações e requisitos regulamentares aplicáveis. Apesar das atividades serem semelhantes, cada estudo aplica uma estratégia diferente para realizar a monitorização da condução do estudo, de acordo com os objetivos do mesmo.

Durante a visita, é importante proceder à revisão dos documentos essenciais arquivados no ISF, incluindo:

- A confirmação de que todos os documentos essenciais (p.e. protocolo, CRF, ICF), de acordo com os requisitos das GCP, bem como todas as suas versões aprovadas, estão arquivadas no ISF, na respetiva secção.
- DL e TL, de forma a garantir que todos os profissionais que realizam atividades do estudo foram delegados pelo PI para tal e receberam o treino adequado nos procedimentos do estudo;
- CVs (assinados, datados e atualizados) e certificados GCP de todos os elementos da equipa;
- *Subject registry log* e o *Deviation Log*, de forma a confirmar que estão devidamente preenchidos;
- Correspondência monitor-centro, para confirmar se todas as comunicações realizadas entre o monitor e o centro, desde a última visita de monitorização, se encontram arquivadas.

Caso o monitor tenha identificado alguns documentos em falta, durante a preparação da visita, este deve atualizar o ISF respetivamente. Caso sejam identificados durante a visita documentos em falta, desatualizados ou preenchidos de forma indevida, o monitor deve incluir estes assuntos na sua lista de *findings* e falar com o PI, de forma a resolver os mesmos.

Tanto no **Estudo B** como no **Estudo C** é realizada a confirmação do processo de obtenção do consentimento informado e dos critérios de elegibilidade do estudo para todos participantes incluídos. Neste seguimento, o monitor deve rever o processo clínico de todos os doentes para confirmar que são elegíveis para o estudo e rever o ICF de todos os participantes, confirmando:

- Se foi utilizada a versão correta do formulário;
- Se um dos exemplares assinado se encontra arquivado no centro e o outro entregue ao doente;
- Se os membros da equipa que realizaram o processo de obtenção do consentimento informado estavam devidamente delegados pelo PI, à data do consentimento;
- Se o consentimento foi obtido antes da realização de qualquer procedimento do estudo;
- Se o consentimento se encontra completa e corretamente preenchido.

Adicionalmente, o monitor deve verificar se o processo de obtenção do consentimento informado, bem como a elegibilidade do participante e a sua inclusão no estudo foram devidamente documentados no processo clínico do doente e correspondem aos dados inseridos no eCRF.

No **Estudo C**, é realizado *full* SDV a uma amostra de 15 participantes, com a sequência de 001, 005, 010, 015, ..., tal como descrito no plano de monitorização. Para esta amostra de participantes é feita a comparação de todos os dados inseridos no eCRF com os dados registados nos documentos fonte do respetivo participante. Para os restantes participantes, é apenas feita a SDR onde é verificado se todos os documentos fonte estão arquivados e se são adequados e de qualidade para o estudo.

No **Estudo B**, é utilizada uma estratégia ligeiramente diferente, sendo o *full* SDV aplicado apenas aos dois primeiros participantes incluídos no estudo, onde são verificados e comparados ao eCRF, 100% dos dados dos documentos fonte, como relatórios de visita, questionários, relatório das análises clínicas e inventário das amostras. Para os restantes participantes, é feita apenas a verificação do arquivo de todos os documentos obrigatórios no dossier do

doente, se as visitas de seguimento foram registadas no processo clínico do doente e se os números de identificação dos doentes estão corretamente preenchidos nos questionários.

Em alguns estudos, como é o caso do **Estudo B**, é requerida a verificação dos relatórios do laboratório relativos ao armazenamento das amostras recolhidas no âmbito do estudo. Neste caso o monitor verifica se os procedimentos e condições de armazenamento (p.e. temperatura) foram executados de acordo com o protocolo do estudo, e se o inventário de amostras bate certo com o número e tipo de amostras recolhidas aos participantes e registadas no eCRF.

No decorrer de uma visita de monitorização, o monitor deve confirmar se o centro completou todos os pendentes identificados anteriormente e listar todas as incongruências e erros detetados nos dados e documentos do estudo, durante a visita.

No final, é habitual que o monitor reúna com o PI do centro para discutir as atividades realizadas durante a visita, os *findings*/ desvios ao protocolo identificados e os pontos de ação de cada uma das partes (centro e CRO). Caso sejam verificados desvios ao protocolo, o monitor deve informar o PI e, caso se justifique, a equipa deve ser re-treinada naquela atividade específica. O *Site Visit Log* deve ser preenchido e assinado pelo PI e pelo monitor e arquivado no ISF.

Após a Visita de Monitorização

Após a visita de monitorização, o monitor realiza um relatório onde descreve:

- Atividades realizadas ao longo da visita;
- Estado do recrutamento (participantes incluídos, *screening failures* e *lost to follow-up*);
- Lista de *findings*/desvios ao protocolo identificados ao longo da visita, bem como os pontos de ação da equipa de investigação e da CRO;
- Documentos recolhidos na visita e os anexos ao respetivo relatório.

O relatório da visita de monitorização deve ser elaborado no prazo de 5 dias úteis, após a data da visita. Após a sua revisão e aprovação pelo PM, o

mesmo deve ser assinado e datado pelo respetivo monitor e pelo PM, e arquivado no TMF na respetiva secção.

Para além do relatório, é também redigida uma carta pós-visita de monitorização, onde são descritas as atividades realizadas durante a visita, os *findings* identificados e os assuntos pendentes. Após a revisão, esta carta é assinada pelo monitor responsável e enviada aos centros, anexada ao email Pós-Visita de Monitorização.

Relativamente ao **Estudo B**, os relatórios das visitas de monitorização seguem o modelo do consórcio do estudo. Este relatório é dividido em três secções:

- Primeira secção – são abordados os tópicos relativos ao estado do recrutamento no centro, revisão do ISF e documentos essenciais (como o ICF), amostras do estudo e desvios ao protocolo;
- Segunda secção – *findings* de cada um dos dois primeiros participantes, a quem foi realizado *full SDV*;
- Terceira secção – *findings* identificados para os restantes participantes do centro.

Após finalizar o relatório, as diferentes partes são assinadas pelo monitor responsável, pelo PI do centro e pelo coordenador nacional, e são enviadas para o consórcio para arquivo no TMF. A secção relativa aos *findings* gerais do centro é arquivada no ISF do centro.

4.2.6. Contacto com o promotor e com as equipas de investigação

O monitor é o ponto de contacto entre o promotor e a equipa de investigação do centro. Enquanto representante do promotor, o monitor deve reportar toda a informação relativa ao desempenho do centro, estado do recrutamento, segurança e bem-estar do participante da investigação, qualidade dos dados do estudo e desvios ao protocolo. Por outro lado, é o responsável por informar o centro relativamente a novas informações do estudo ou requisitos por parte do promotor.

A comunicação entre o monitor e o centro é especialmente importante para fazer o seguimento dos assuntos pendentes que requerem ação do centro,

entre as visitas de monitorização. O monitor deve contactar regularmente com o centro e prestar o apoio e assistência necessários aos problemas apresentados pelas equipas de investigação. É importante que exista uma boa comunicação entre o monitor e o centro de investigação, de forma a incentivar à colaboração e empenho da equipa no estudo, no cumprimento do protocolo do estudo e GCP, recrutamento de participantes e resolução de assuntos pendentes.

Todas as comunicações relevantes (telefónicas e/ou por email) realizadas entre o monitor e o centro, devem ser registadas por meio de emails ou por *contact reports*. Desta forma, é possível garantir o *tracking* da condução do estudo no centro, e justificar todas as decisões tomadas.

4.3. Atividades de Gestão da Qualidade

No âmbito do estágio, foi ainda possível participar na gestão da qualidade da CRO, importante para garantir a qualidade e consistência de serviços prestados e atividades desenvolvidas, internas ou externas, pela CRO.

O trabalho desenvolvido consistiu na revisão de Procedimentos Operacionais Padronizados (SOPs, do inglês *Standard Operating Procedures*), WIs, formulários e *templates* já desenvolvidos e aplicados na CRO, de forma a verificar a sua aplicabilidade e a necessidade de serem atualizados. Esta revisão tinha ainda o propósito de averiguar a necessidade de desenvolver documentos orientadores para procedimentos ou atividades específicas, para as quais estes documentos ainda não existiam.

Adicionalmente, foi feita a revisão da SOP das SOPs da organização, de forma a estabelecer a base para os restantes documentos a serem revistos ou criados. A SOP mencionada foi atualizada tendo em conta o novo planeamento para a gestão da qualidade na organização, nomeadamente a codificação de documentos e arquivo físico e digital. Foi ainda criada uma SOP relativa à gestão documental interna da CRO, onde era descrito o que era cada um dos documentos internos: SOP, WI e formulários, bem como o procedimento para elaborar, aprovar, codificar, rever e arquivar cada um destes documentos. Foi ainda desenvolvido um *template* geral para a elaboração de uma SOP e WI, bem como instruções de trabalho para a elaboração de um formulário.

Após a elaboração destes documentos, passou-se à revisão de todos os documentos orientadores para cada departamento dentro da organização: administrativo, regulamentar, gestão e monitorização de estudos, coordenação de estudos, formação e redes sociais. O levantamento iniciou-se pelas WIs e pelos formulários/*templates* de cada departamento. Após o levantamento inicial, foi feita uma nova revisão, desta vez acompanhada pelo responsável de cada departamento, de forma a definir melhor quais os documentos aplicáveis e as necessidades de cada um.

5. Desvios ao plano de atividades e respetivas

justificações

No decorrer do estágio não foi possível cumprir totalmente com o plano de atividades definido inicialmente.

Ao nível das atividades de coordenação, não houve a oportunidade de realizar: a inserção de dados no CRF; organização logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos; acompanhamento de visitas de início e de encerramento; e organização e manutenção do ISF. No entanto, realizei a gestão de arquivo da documentação dos estudos do centro, o que também não estava definido inicialmente.

No plano inicial do estágio estaria previsto iniciar o acompanhamento de estudos na parte da monitorização e, posteriormente, trocar para a componente de coordenação, no entanto acabou por não ser possível realizar esta troca. Considerando que acabei por adquirir algumas responsabilidades nos estudos aos quais fui alocada na parte de monitorização, tornou-se difícil dispensar algum tempo para dedicar ao acompanhamento das atividades enquanto SC. Por isso mesmo, acabou por não ser possível realizar todas as atividades de coordenação de estudos planeadas inicialmente. A Gestão do arquivo dos estudos acabou por surgir, considerando que era uma necessidade urgente do centro.

Ao nível da monitorização de estudos, não houve a oportunidade de: elaborar documentos essenciais do estudo, tais como a sinopse ou o ICF; acompanhar a submissão de estudos sem intervenção à CES local; atingir o número de 10 visitas de monitorização, tal como previsto. Por outro lado, foram realizadas algumas atividades não incluídas no plano inicial, tais como: submissão de um novo estudo para aprovação do INFARMED e CEIC; submissão de uma alteração substancial; submissão de um novo estudo aos CAs; revisão de contratos financeiros; e submissão de contratos financeiros finais à CEIC para obtenção do parecer exequível.

Estes desvios estão relacionados à fase dos projetos onde fui alocada. Por um lado, não foi possível realizar atividades como a submissão de um estudo

sem intervenção à CES Local ou elaborar documentos essenciais, considerando que os estudos sem intervenção aos quais fui alocada se encontravam em fase de seguimento e não em fase de submissão ou *start-up*. Por outro lado, ao ter sido alocada a um estudo com intervenção, surgiu a oportunidade de realizar atividades não previstas inicialmente, como a submissão de um novo estudo às entidades regulamentares.

Por fim, foram ainda realizadas atividades no âmbito da gestão da qualidade, não previstas inicialmente, no seguimento das necessidades das entidades acolhedoras.

6. Discussão crítica das aptidões adquiridas e do seu impacto no contexto nacional da Investigação Clínica

O estágio curricular na AIDFM permitiu aplicar o conhecimento teórico, adquirido durante o primeiro ano de mestrado, a um ambiente de trabalho real na área da Investigação Clínica. De facto, este contacto com o meio empresarial e hospitalar permitiu obter uma perceção real de como a investigação é desenvolvida na prática e enquadrada na realidade portuguesa, isto é, como toda a estrutura funciona.

O facto de ter realizado um estágio misto, nos departamentos GAIC e AIDFM-CETERA, foi uma mais-valia, na medida em que possibilitou o contacto com a perspetiva do centro, no que toca às equipas de investigação e coordenação de estudos, e com a perspetiva de CRO, relativamente à equipa do promotor/ CRO e de monitorização dos estudos. Este conhecimento permitiu, por um lado, posicionar e compreender a logística de um centro de investigação ou de uma CRO na realização de estudos clínicos, bem como os principais desafios e dificuldades que cada uma das partes enfrenta. A empatia entre ambas as partes facilita a criação de boas relações entre o SC e o monitor e a própria condução do estudo. Da mesma forma, o facto de se tratar de um meio académico foi importante para perceber o papel destas organizações no desenvolvimento e apoio a estudos da iniciativa do investigador nas unidades de saúde portuguesas e como as mesmas se enquadram na prática clínica e dia a dia das equipas de investigação.

Adicionalmente, a realização de um estágio numa CRO académica com uma oferta de serviços diversa, permitiu o acompanhamento, de modo geral, de todas as fases relativas à implementação e desenvolvimento de estudos clínicos, em especial a estudos da iniciativa do investigador. O facto de se tratar de um meio mais pequeno possibilitou a participação em várias atividades inerentes ao funcionamento de uma CRO, tais como a gestão da qualidade e redes sociais.

Ainda neste seguimento, ao longo do estágio foram adquiridas e desenvolvidas *soft skills*, muitas delas como consequência da maior responsabilidade e participação ativa nas atividades dos estudos alocados, tais como autonomia, gestão de tempo e prioridades, proatividade, atenção ao

detalhe, espírito crítico, trabalho de equipa e desenvolvimento das capacidades de comunicação com os diferentes intervenientes.

Focando agora nas atividades desenvolvidas ao longo do estágio, houve a oportunidade de contactar com vários tipos de estudos, com e sem intervenção, e foi acompanhada a importância de cada tipo para a prática clínica em Portugal e para o tratamento dos doentes, bem como a forma como cada tipo se enquadra no dia a dia dos profissionais de saúde e dos próprios participantes. Os estudos com intervenção são, por norma, associados à indústria farmacêutica com o objetivo de descobrir ou verificar os efeitos na saúde de uma nova intervenção terapêutica, como por exemplo um medicamento ou dispositivo médico. Estes estudos são realizados num ambiente controlado, onde são aplicados procedimentos específicos, diferentes ou adicionais à prática clínica habitual. Portanto, implicam uma alteração, influência ou programação dos cuidados de saúde ou comportamentos dos participantes ou cuidadores.^(2,3)

Por outro lado, os estudos sem intervenção são associados a estudos da iniciativa do investigador com o propósito de avaliar a utilização de um produto ou procedimento clínico em condições de vida real, incluindo por exemplo, a avaliação de benefício/risco ou utilização de recursos de saúde. Neste tipo de estudos as intervenções em estudos são prescritas independentemente da participação do doente no estudo, considerando que estão incluídas na estratégia terapêutica, de acordo com a prática clínica habitual (não são definidas por um protocolo de estudo).^(2,3)

No que toca à coordenação de estudos, os principais desafios sentidos devem-se, por um lado, à falta de disponibilidade das equipas de investigação para desempenharem as atividades planeadas do estudo. A maioria dos profissionais que se dedica à Investigação Clínica fá-lo como um extra ao seu horário de trabalho, utilizando o seu tempo livre para desenvolver as atividades dos estudos.⁽³⁶⁾ Desta forma, devido à falta de tempo e sobrecarga exercida sobre os mesmos, os profissionais acabam muitas vezes por adiar e desvalorizar algumas tarefas, como por exemplo as correções GCP, envio de documentos e o registo dos relatórios de visita no processo clínico do doente. Por outro lado, é verificada falta de conhecimento e formação dos profissionais em GCP. A falta de familiaridade com as práticas GCP leva a que ocorram erros, como correções

de documentos incorretas ou campos do ICF em falta, que acabam por atrasar alguns processos do estudo e ficar na lista de pendências do centro, quando identificados pelo monitor. Este tipo de erros poderia ser facilmente evitado se existisse uma sensibilização dos profissionais para a importância de seguir as práticas GCP. Para além disso, é sentida uma desvalorização do papel do SC pelas equipas de investigação, que não compreendem as funções que o mesmo desempenha ou a importância das mesmas para a execução e gestão do estudo clínico no centro.

Relativamente às atividades de monitorização, no que diz respeito à preparação, realização e seguimento de visitas aos centros, estas foram realizadas no âmbito de estudos sem intervenção/observacionais. Este tipo de estudos são, por norma, estudos com uma complexidade menor e, portanto, constituem um bom ponto de partida para quem inicia a sua carreira em Investigação Clínica. Uma das maiores dificuldades encontradas na monitorização de estudos sem intervenção/observacionais era, por um lado, a falta de resposta e por vezes motivação das equipas de investigação, ao nível do recrutamento e cumprimento com os requisitos GCP, bem como no envio de documentos solicitados ou resolução de pendentes.

Por outro lado, durante as visitas de monitorização uma grande percentagem dos documentos necessários não estava devidamente assinada e arquivada no dossier do doente. Por vezes, era ainda verificado um grande intervalo de tempo entre a realização das visitas de seguimento e a inserção de dados no eCRF. Além disso, ao longo das visitas de monitorização, existia alguma dificuldade na realização de SDV, tendo em conta que os estudos observacionais conduzidos eram do tipo *registry*, com um elevado número de participantes, existindo uma grande quantidade de dados fonte para comparar aos dados no eCRF.

No que toca aos estudos com intervenção, na submissão de um novo estudo e de uma alteração substancial às entidades regulamentares, CEIC e INFARMED, a principal dificuldade encontrada prende-se com o tempo de resposta das mesmas aos pedidos para a realização de estudos com intervenção ou de alterações substanciais, que ultrapassa largamente o período estipulado de 30 dias. Este período de resposta alargado é um dos principais entraves ao

cumprimento dos prazos estabelecidos pelo promotor para a abertura dos centros de investigação e o início do recrutamento de participantes nos mesmos.

Adicionalmente, verifica-se falta de resposta por parte das equipas de investigação, no que diz respeito ao envio de informação ou documentos requisitados e necessários para a submissão do estudo, como por exemplo, a declaração de condições do centro e dos serviços farmacêuticos.

Da mesma forma, a negociação dos contratos financeiros foi também um desafio, no sentido em que em Portugal cada centro apresenta um *template* de contrato e procedimentos diferentes para a negociação. Desta forma, o processo de negociação acaba por se tornar mais trabalhoso e demorado pelo esforço necessário para satisfazer as condições que cada centro apresenta, quer seja na revisão, pedido de novas cláusulas ou informação ou no ajuste da distribuição da verba do estudo pelos elementos da equipa de investigação. Adicionalmente, verifica-se ainda um tempo elevado de resposta por parte das equipas dos centros, que faz com que o processo se torne ainda mais demorado. O próprio processo de assinaturas dos contratos financeiros finais pelo CA poderá também ser demorado, dependendo dos procedimentos internos dos centros de investigação.

A falta de resposta sentida, de forma geral, por parte das equipas de investigação nos centros, pode ser explicada em grande parte pela falta de disponibilidade e sobrecarga dos profissionais de saúde, que tentam conciliar as suas atividades profissionais e o desenvolvimento de estudos clínicos, no seu dia a dia.

A um nível mais pessoal, um dos principais desafios sentidos no início do estágio foi o choque entre a expectativa teórica e a realidade da Investigação Clínica. De facto, o plano curricular do primeiro ano de mestrado permitiu-me ter boas bases teóricas dos fundamentos da Investigação Clínica, no entanto as expectativas geradas muitas vezes não correspondiam bem à realidade que se passava, por exemplo, nos hospitais portugueses. Foi, de facto, muito enriquecedor e importante ter tido o contacto e entender como as coisas se desenvolviam na prática em Portugal.

Da mesma forma, foi igualmente um desafio contactar com as equipas de investigação, pois era necessário juntar duas perspetivas diferentes, a do promotor e a do centro. Era necessário tentar passar ao investigador a importância de um certo procedimento ou exigência do promotor, como por exemplo uma correção GCP ou relatório, ou fazer pressão para que fossem cumpridos determinados prazos ou entregues documentos, por exemplo para a submissão inicial. Por outro lado, era necessário fazer chegar a perspetiva e dificuldades das equipas de investigação ao promotor e ajustar determinados aspetos do estudo, de forma a facilitar o trabalho de ambas as partes.

Por fim, considerando que o GAIC e a AIDFM-CETERA se tratavam de meios académicos, as tarefas eram distribuídas por um número reduzido de recursos humanos. Desta forma, a gestão de tempo e tarefas era um desafio diário, onde tinha de ser conjugada a prioridade de cada tarefa, de acordo com os prazos exigidos pelos promotores, com os atrasos dos centros de investigação ou das entidades regulamentares, que não podiam ser controlados diretamente pela equipa da CRO. Nestas situações, cabia ao monitor pressionar o centro ou entidade, tentando passar a mensagem de urgência na resolução de um determinado pendente, como por exemplo a entrega de um documento ou aprovação do estudo. Por outro lado, a CRO também tinha de passar ao promotor que estavam a ser feitos todos os possíveis para agilizar os processos e comunicar os aspetos menos bons, por exemplo através de reuniões periódicas e registos de contactos com os centros. Trabalhar em Investigação Clínica é um equilíbrio constante entre organização e imprevistos que não conseguimos prever ou controlar. O importante é saber encontrar caminhos alternativos e soluções por meio dos imprevistos, e conjugar as pressões externas do promotor ou equipa de investigação.

7. Conclusões

A realização do estágio curricular do segundo ano do MEGIC foi uma oportunidade única para aplicar o conhecimento teórico, abordado ao longo do primeiro ano de mestrado, e ter conhecimento de causa sobre o enquadramento nacional da Investigação Clínica e dos seus vários intervenientes. Realmente, a experiência no terreno foi muito importante para elucidar relativamente ao contexto em que a Investigação Clínica é desenvolvida e perceber realmente como todos os processos abordados teoricamente se desenrolam na realidade.

O facto de ter tido a oportunidade de realizar um estágio misto, permitiu conhecer as duas perspetivas diferentes de um SC e de um monitor de estudos. Estes dois intervenientes, apesar de se apresentarem de lados opostos no decorrer de um estudo, estão em contacto constante e por isso mesmo é fundamental que exista compreensão e entreajuda de ambos os lados. Esta perspetiva dupla foi muito importante para o meu desenvolvimento profissional, no sentido em que me permitiu compreender como cada um dos contextos funciona, facilitando a criação de boas relações e estratégias para ultrapassar determinadas dificuldades no decorrer de um estudo.

Bibliografia

1. Salber PR. The Role of Purchasers in the Clinical Research Enterprise. *Journal of Investigative Medicine* [Internet]. 2002 May;50(3):170–2. doi:10.2310/6650.2002.33429
2. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014 da Investigação Clínica, alterada pela Lei n.º 73/2015. *Diário da República*. 2014;pags. 2450-2465.
3. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) n.º 536/2014 de 16 de abril de 2014. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. 2014;L158(4):1–79.
4. Honari S, Caceres M, Romo M, Gibran NS, Gamelli RL. The Role of a Burn Research Coordinator. *Journal of Burn Care & Research* [Internet]. 2016;37(2):127–34. doi:10.2310/6650.2002.33429
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline Good Clinical Practice E6(R2). Committee for Human Medicinal Products [Internet]. 2018;6(December 2016):1–68.
6. Knepper D, Fenske C, Nadolny P, Bedding A, Gribkova E, Polzer J, et al. Detecting Data Quality Issues in Clinical Trials: Current Practices and Recommendations. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* [Internet]. 2016 Jan 30;50(1):15–21. doi:10.2310/6650.2002.33429
7. Nielsen E, Hyder D, Deng C. A Data-Driven Approach to Risk-Based Source Data Verification. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* [Internet]. 2014 Mar 30;48(2):173–80. doi:10.1177/2168479013496245
8. Fougerou-Leurent C, Laviolle B, Tual C, Visseiche V, Veislinger A, Danjou H, et al. Impact of a targeted monitoring on data-quality and data-management workload of randomized controlled trials: A prospective comparative study. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2019 Dec 14;85(12):2784–92. doi:10.1111/bcp.14108
9. Arndt S, Tyrrell G, Woolson RF, Flaum M, Andreasen NC. Effects of errors in a multicenter medical study: Preventing misinterpreted data. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 1994 Sep;28(5):447–59. doi:10.1111/bcp.14108
10. Batini C, Scannapieco M. Data Quality Concepts, Methodologies and Techniques - Chapter 2 - Data Quality Dimensions.
11. Houston L, Martin A, Yu P, Probst Y. Time-consuming and expensive data quality monitoring procedures persist in clinical trials: A national survey. *Contemporary Clinical Trials* [Internet]. 2021 Apr;103(January):106290. doi:10.1016/j.cct.2021.106290
12. Andersen JR, Byrjalsen I, Bihlet A, Kalakou F, Hoeck HC, Hansen G, et al. Impact of source data verification on data quality in clinical trials: an empirical post hoc analysis of three phase 3 randomized clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2015 Apr;79(4):660–8. doi:10.1111/bcp.12531
13. Sheetz N, Wilson B, Benedict J, Huffman E, Lawton A, Travers M, et al. Evaluating Source Data Verification as a Quality Control Measure in Clinical Trials. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* [Internet]. 2014 Nov 30;48(6):671–80. doi:10.1177/2168479014554400

14. Butala NM, Song Y, Shen C, Cohen DJ, Yeh RW. Effect of intensive versus limited monitoring on clinical trial conduct and outcomes: A randomized trial. *American Heart Journal* [Internet]. 2022 Jan;243:77–86. doi:10.1016/j.ahj.2021.09.002
15. Yamada O, Chiu S-W, Takata M, Abe M, Shoji M, Kyotani E, et al. Clinical trial monitoring effectiveness: Remote risk-based monitoring versus on-site monitoring with 100% source data verification. *Clinical Trials* [Internet]. 2021 Apr 1;18(2):158–67. doi:10.1177/1740774520971254
16. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. *Compliance and Inspection*. 2013;44(November):1–15.
17. Barnes B, Stansbury N, Brown D, Garson L, Gerard G, Piccoli N, et al. Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: Past, Present, and Future. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* [Internet]. 2021 Jul 29;55(4):899–906. doi:10.1007/s43441-021-00295-8
18. Food and Drug Administration (FDA). Oversight of clinical investigations — A risk-based approach to monitoring. *Guidance for Industry*. 2018;2019(0910).
19. Le Marsney R, Williams T, Johnson K, George S, Gibbons KS. Research monitoring practices in critical care research: a survey of current state and attitudes. *BMC Medical Research Methodology* [Internet]. 2022 Dec 21;22(1):74. doi:10.1186/s12874-022-01551-7
20. Houston L, Yu P, Martin A, Probst Y. Clinical researchers' lived experiences with data quality monitoring in clinical trials: a qualitative study. *BMC Medical Research Methodology* [Internet]. 2021 Dec 20;21(1):187. doi:10.1186/s12874-021-01385-9
21. Stansbury N, Barnes B, Adams A, Berlien R, Branco D, Brown D, et al. Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: Increased Adoption Throughout 2020. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* [Internet]. 2022 May 2;56(3):415–22. doi:10.1007/s43441-022-00387-z
22. Kondo H, Kamiyoshihara T, Fujisawa K, Nojima T, Tanigawa R, Fujiwara H, et al. Evaluation of Data Errors and Monitoring Activities in a Trial in Japan Using a Risk-Based Approach Including Central Monitoring and Site Risk Assessment. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* [Internet]. 2021 Jul 19;55(4):841–9. doi:10.1007/s43441-021-00286-9
23. CEIC. Informação CEIC sobre Ensaio Clínicos ou Estudos de intervenção com DM face à conjuntura atual da Covid-19. 2020;19.
24. Afroz MA, Schwarber G, Bhuiyan MAN. Risk-based centralized data monitoring of clinical trials at the time of COVID-19 pandemic. *Contemporary Clinical Trials* [Internet]. 2021 May;104(January):106368. doi:10.1016/j.cct.2021.106368
25. von Niederhäusern B, Orleth A, Schädelin S, Rawi N, Velkopolszky M, Becherer C, et al. Generating evidence on a risk-based monitoring approach in the academic setting – lessons learned. *BMC Medical Research Methodology* [Internet]. 2017 Dec 14;17(1):26. doi:10.1186/s12874-017-0308-6

26. AIDFM [Internet]. [cited 2022 Mar 18]. Available from: <http://www.aidfm.pt/>
27. GAIC [Internet]. [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://gaic.caml-cardiologia.pt/pt>
28. AIDFM-CETERA [Internet]. [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://aidfm-cetera.com/>
29. CEIC. Lista de verificação PP 2021 (2). 2021.
30. Ministério das Finanças e da Saúde. Portaria nº 63/2015 de 5 de Março. Diário da República, 1ª série - Nº45 - 5 de Março de 2015. 2015;Nº 45:1-2.
31. CEIC. Organização do dossier de submissão. 2021;3-4. Available from: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57535/Organiza%C3%A7%C3%A3o+do+dossier+de+submiss%C3%A3o/48a7cb72-a23e-4ff4-96f9-d5ec1e0414da>
32. INFARMED IP. Formato da documentação a ser apresentada ao INFARMED, I.P., no âmbito de um pedido de Autorização de Ensaio Clínico. 2019;1-5.
33. CEIC. Nota Informativa relativa aos procedimentos de submissão à CEIC e validação de documentação através do RNEC Enquadramento. 2019;(Dm).
34. CEIC. Nota Informativa relativa ao envio dos contratos financeiros definitivos (assinados entre as partes) à CEIC. 2014;
35. European Medicines Agency. Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file. 2017;44(December):1-17. Available from: www.ema.europa.eu/contact
36. APIFARMA. Ensaios clínicos em Portugal. 2019;