



**CATOLICA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA**

---

PORTO

**GESTÃO DOS PROCESSOS INERENTES À  
IMPLEMENTAÇÃO E CONDUÇÃO DE  
ESTUDOS CLÍNICOS**

por

Matilde Alexandra Oliveira da Silva

setembro, 2023





**CATÓLICA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA**

---

PORTO

# **GESTÃO DOS PROCESSOS INERENTES À IMPLEMENTAÇÃO E CONDUÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS**

Relatório de Estágio apresentado à Escola Superior de Biotecnologia da Universidade  
Católica Portuguesa para obtenção do grau de Mestre em  
Engenharia Biomédica

por

Matilde Alexandra Oliveira da Silva

Orientadora (Empresa): PharmD Pia Garrett

Coorientadora (Empresa): MSc Ana Filipa Silva

Tutora (Universidade): PhD Ana Leite Oliveira

setembro, 2023



## Resumo

Ao abrigo do Mestrado em Engenharia Biomédica da Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica Portuguesa, o presente relatório pretende detalhar as atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular, tanto como Assistente de Ensaio Clínicos na BlueClinical Phase I, como também na função de Coordenadora de Investigação Clínica na BlueClinical CRP, em particular na parceria firmada com a Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.

Com uma duração de seis meses – fevereiro de 2023 a julho de 2023 –, o estágio curricular teve como objetivos a aquisição de conhecimentos e competências para a execução das funções relacionadas com a atividade de assistência a ensaios e coordenação clínica, num ambiente real de trabalho, mas também o desenvolvimento de *soft skills*, como comunicação, organização e pensamento crítico, focando-se na gestão e condução de estudos clínicos – inicialmente, ensaios clínicos de Fase I e, *à posteriori*, estudos observacionais e ensaios clínicos de Fase II, III e IV.

Este documento apresenta a caracterização das instituições parceiras, assim como uma contextualização teórica relacionada com a investigação clínica, com especial enfoque nos ensaios clínicos, seguida das diferentes tarefas realizadas ao longo do estágio e de uma conclusão acerca do trabalho desenvolvido.

Durante o estágio curricular, além de aumentar a minha compreensão dos processos relacionados com a investigação clínica e de alcançar a autonomia em todas as funções que me foram atribuídas, senti uma melhoria significativa das minhas competências pessoais, particularmente ao nível da organização de tarefas e tempo e da capacidade de comunicação, pelo que a avaliação global da experiência foi positiva.

**Palavras-chave:** Assistente de Ensaio Clínicos; BlueClinical; Coordenadora de Investigação Clínica; Ensaio Clínicos; Estudos Observacionais.



## **Abstract**

Under the scope of the Master's Degree in Biomedical Engineering of the Faculty of Biotechnology of the Universidade Católica Portuguesa, this report aims to detail the activities developed during the curricular internship as Clinical Trial Assistant, at BlueClinical Phase I, as well as Clinical Research Coordinator at BlueClinical CRP, particularly in partnership with the Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.

With a duration of six months – February 2023 to July 2023 –, the curricular internship main goal was to acquire knowledge and skills for the execution of functions related to the activity of trial assistance and clinical coordination, in a real work environment, but also to develop soft skills, such as communication, organization, and critical thinking, focusing on the management and conduct of clinical studies – initially Phase I clinical trials and, subsequently, observational studies and Phase II, III, and IV clinical trials.

This document contains the characterization of the partner institutions, a theoretical contextualization related to clinical research, with special focus on clinical trials, followed by the different tasks performed throughout the internship and a conclusion about the work developed.

During the curricular internship, besides increasing my understanding of the processes related to clinical research and achieving autonomy in all the functions assigned to me, I felt a significant improvement in my personal skills, mainly in task and time organization and communication skills, therefore the overall assessment of the experience was positive.

**Keywords:** BlueClinical; Clinical Research Coordinator; Clinical Trial; Clinical Trial Assistant; Observational Studies.



## **Agradecimentos**

A realização deste estágio curricular que tanto me enriqueceu e a escrita do presente relatório constituíram um desafio, tanto a nível pessoal como profissional, pelo que gostaria de manifestar a minha sentida gratidão a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a sua concretização.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Luís Almeida por me conceder a oportunidade de realizar estágio na BlueClinical. À Doutora Pia Garrett e Ana Filipa Silva, minhas orientadoras de estágio, e também à Ana Maia apreço por todo o apoio prestado, acessibilidade, constante transmissão de conhecimentos e, acima de tudo, pela confiança.

Em seguida, agradeço profundamente a toda a equipa da BlueClinical com quem colaborei pelo modo como me acolheram e guiaram ao longo dos seis meses de estágio, mostrando disponibilidade, prontidão e simpatia, esclarecendo todas as dúvidas que me foram surgindo e contribuindo para o meu crescimento profissional e pessoal.

À Professora Doutora Ana Leite Oliveira gratulo a disponibilidade que sempre demonstrou para auxiliar e orientar na escrita do presente relatório.

Posteriormente, não poderia deixar de agradecer à minha família, em especial aos meus pais, pelos valores transmitidos, carinho, paciência e esforço para que eu seguisse o percurso académico que ambicionava. Ao meu namorado, Diogo Carvalho, agradeço pelo amor e incentivo demonstrado, fazendo-me acreditar no meu potencial. Sem tal apoio, tudo seria mais difícil.

Por fim, às minhas amigas, principalmente à Catarina Teixeira e Patrícia Sá, que de alguma forma estiveram presentes, agradeço a presença nos bons e maus momentos, a interajuda e o carinho.

A todos, o meu sincero: obrigada!



# Índice

Resumo.....	III
Abstract .....	V
Agradecimentos.....	VII
Índice de Figuras .....	XIII
Índice de Anexos .....	XV
Índice de Apêndices.....	XVII
Lista de Abreviaturas.....	XIX
1. Introdução.....	1
1.1. Caracterização das Instituições Parceiras.....	2
1.1.1. BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda.....	2
1.1.2. Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.....	4
1.2. Objetivos .....	4
1.3. Estrutura do Relatório .....	6
2. Contextualização Teórica .....	7
2.1. Investigação Clínica .....	7
2.1.1. Consentimento Informado Livre e Esclarecido.....	8
2.1.2. Ensaio Clínicos .....	8
2.1.2.1. Boas Práticas Clínicas.....	13
2.1.2.2. Principais Intervenientes na Condução de Ensaio Clínicos .....	14
2.1.2.3. Ensaio Clínicos em Portugal .....	17
2.1.2.3.1. Obstáculos à Condução de Ensaio Clínicos em Portugal.....	20
3. Descrição das Atividades Realizadas ao Longo do Estágio Curricular .....	22
3.1. Treino Específico para a Função .....	22
3.2. BlueClinical Phase I – Assistente de Ensaio Clínicos .....	23
3.2.1. Participação na Reunião de Operacionalização.....	23
3.2.2. Preparação e Gestão dos Dossiers de um Ensaio Clínico .....	24

3.2.3.	Desenho de Formulários de Registo para Recolha de Dados.....	25
3.2.4.	Verificação dos SD .....	25
3.2.5.	Preenchimento do eCRF.....	26
3.2.6.	Acompanhamento das Visitas de Monitorização .....	26
3.3.	BlueClinical CRP, Parceria ULSM – Coordenadora de Investigação Clínica .....	27
3.3.1.	Processo de <i>Feasibility</i> .....	27
3.3.2.	Submissão do Estudo às Entidades Competentes .....	29
3.3.3.	Visita de Início.....	32
3.3.4.	Preparação das Visitas dos Participantes.....	34
3.3.5.	Visita de <i>Screening</i> .....	35
3.3.6.	Visita de Randomização .....	37
3.3.7.	Visitas de Acompanhamento .....	38
3.3.8.	Dispensa de Medicação.....	39
3.3.9.	Envio das Amostras Biológicas.....	40
3.3.10.	Preenchimento do eCRF .....	40
3.3.11.	Reporte de AE e SAE .....	41
3.3.12.	Gestão das Despesas dos Participantes.....	42
3.3.13.	Manutenção do ISF Atualizado .....	42
3.3.14.	Visitas de Monitorização .....	42
3.3.15.	Visita de Fim de Tratamento, de Fim de Estudo e de <i>Follow-up</i> .....	43
3.3.16.	Visita de Encerramento.....	44
3.3.17.	Atualização do Mapa de Produção .....	45
4.	Conclusão .....	46
5.	Bibliografia.....	48
6.	Anexos.....	52
6.1.	Anexo I.....	52

7.	Apêndices.....	53
7.1.	Apêndice I.....	53
7.2.	Apêndice II.....	54



## Índice de Figuras

Figura 2.1 – Fases dos Ensaio Clínicos (FDA, 2018) (PwC, 2013). .....	10
Figura 2.2 – Pedidos de autorização de ensaio clínico, segundo o INFARMED. Número de pedidos submetidos e autorizados e tempo médio de decisão. Adaptado de (INFARMED, 2022a).....	17
Figura 2.3 – Pedidos de autorização de ensaio clínico submetidos ao INFARMED por fases de desenvolvimento clínico. Adaptado de (INFARMED, 2022a).....	18
Figura 2.4 – Pedidos de autorização de ensaio clínico submetidos ao INFARMED por tipo de promotor. Adaptado de (INFARMED, 2022a). .....	19
Figura 2.5 – Rácio de ensaios clínicos (EC) por milhão (m) de habitantes em alguns países europeus. Valores relativos a ensaios intervencionais submetidos e referentes ao ano de 2016, com exceção de Portugal, Suécia e Holanda que facultam dados referentes a 2017. Retirado de (PwC, 2019). .....	20
Figura 3.1 – Etapas do processo de seleção de um centro de investigação para a condução de um estudo clínico (Medeiros, 2022).....	29
Figura 3.2 – Processo de submissão de um estudo ao CA da instituição. ....	32
Figura 3.3 – Tarefas relacionadas com a preparação de uma visita (Medeiros, 2022).....	34
Figura 3.4 – Principais atividades a realizar antes, durante e após uma visita presencial de um participante ao centro de investigação.....	39



## **Índice de Anexos**

Anexo I – Organograma simplificado da BlueClinical. Retirado de (BlueClinical, 2022b)... 52



## **Índice de Apêndices**

Apêndice I – Tabela que resume os ensaios clínicos em que exerci atividade ao longo do estágio curricular na BlueClinical Phase I, mencionando a fase e tipo de ensaio clínico, a área de estudo e as respectivas tarefas executadas..... 53

Apêndice II – Tabela que contempla as principais atividades realizadas no decorrer do estágio curricular na BlueClinical CRP, em específico na parceria com a ULSM, por estudo clínico. Inclui a área clínica, indicação terapêutica, tipo e fase do estudo. EC – Ensaio Clínico; EO – Estudo Observacional; NA – Não Aplicável. .... 54



## Lista de Abreviaturas

AE	<i>Adverse Event (Evento Adverso)</i>
AICIB	<i>Agência De Investigação Clínica e Inovação Biomédica</i>
BA	<i>Bioavailability (Biodisponibilidade)</i>
BE	<i>Bioequivalence (Bioequivalência)</i>
CA	<i>Conselho de Administração</i>
CDA	<i>Confidential Disclosure Agreement (Acordo de Confidencialidade)</i>
CEIC	<i>Comissão de Ética para a Investigação Clínica</i>
COV	<i>Close-out Visit (Visita de Encerramento)</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019 (Doença por Coronavírus 2019)</i>
CRC	<i>Clinical Research Coordinator (Coordenador de Investigação Clínica)</i>
CRO	<i>Contract Research Organization (Organização de Investigação Contratada)</i>
CRP	<i>Clinical Research Partnership (Parceria de Investigação Clínica)</i>
CSP	<i>Clinical Study Protocol (Protocolo do Estudo Clínico)</i>
CTA	<i>Clinical Trial Assistant (Assistente de Ensaio Clínicos)</i>
CTC	<i>Clinical Trial Coordinator (Coordenador de Ensaio Clínicos)</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System (Sistema de Informação de Ensaio Clínicos)</i>
DCC	<i>Declaração de Condições do Centro</i>
E.P.E.	<i>Entidade Pública Empresarial</i>
eCRF	<i>Electronic Case Report Form (Caderno de Registo de Dados Eletrónico)</i>
ECTS	<i>European Credits Transfer System</i>
EMA	<i>European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)</i>
EOS	<i>End Of Study (Fim de Estudo)</i>
EOT	<i>End Of Treatment (Fim de Tratamento)</i>
ERS	<i>Entidade Reguladora da Saúde</i>
ESB	<i>Escola Superior de Biotecnologia</i>
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (Base de Dados dos Ensaio Clínicos com Medicamentos da União Europeia)</i>

FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice (Boas Práticas Clínicas)</i>
I.P.	<i>Instituto Público</i>
IATA	<i>International Air Transport Association (Associação Internacional de Transporte Aéreo)</i>
ICF	<i>Informed Consent Form (Formulário de Consentimento Informado)</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano)</i>
IMP	<i>Investigational Medicinal Product (Medicamento Experimental)</i>
INFARMED	<i>Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.</i>
ISF	<i>Investigator Site File</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System (Sistema Interativo de Resposta por Web)</i>
MV	<i>Monitoring Visit (Visita de Monitorização)</i>
PAEC	<i>Pedido de Autorização de Ensaio Clínico</i>
PI	<i>Principal Investigator (Investigador Principal)</i>
R&D	<i>Research and Development (Investigação e Desenvolvimento)</i>
RNEC	<i>Registo Nacional de Estudos Clínicos</i>
SAE	<i>Serious Adverse Event (Evento Adverso Grave)</i>
SARS-CoV-2	<i>Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2</i>
SD	<i>Source Document (Documento Fonte)</i>
SIV	<i>Site Initiation Visit (Visita de Início)</i>
SNS	<i>Serviço Nacional de Saúde</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure (Procedimento Operacional Normalizado)</i>
SQV	<i>Site Qualification Visit (Visita de Qualificação do Centro)</i>
SuDoc	<i>Supporting Document (Documento de Suporte)</i>
TMF	<i>Trial Master File</i>
UCP	<i>Universidade Católica Portuguesa</i>
UE	<i>União Europeia</i>
ULSM	<i>Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.</i>

# 1. Introdução

No âmbito da Unidade Curricular de Estágio/Tese em Engenharia Biomédica do Mestrado em Engenharia Biomédica da Escola Superior de Biotecnologia (ESB) da Universidade Católica Portuguesa (UCP), e de forma a obter 30 ECTS no segundo semestre do ano letivo 2022/2023, realizei um estágio curricular de seis meses na BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda., normalmente designada apenas por BlueClinical (nome comercial).

Como será detalhado em 1.1.1, a BlueClinical é composta por três unidades de negócio – *Phase I, Clinical Research Partnership* (Parceria de Investigação Clínica, CRP) e *Research and Development* (Investigação e Desenvolvimento, R&D) –, tendo o estágio em questão decorrido na BlueClinical Phase I, localizada no piso 3 e ala nascente do piso 4 do Hospital da Prelada, Porto, Portugal, e na BlueClinical CRP, mais concretamente no Hospital Pedro Hispano que integra a Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM), E.P.E. (Entidade Pública Empresarial), Senhora da Hora, Matosinhos, Portugal, uma instituição de saúde parceira da empresa.

Orientado pela Doutora Pia Garrett, Chefe do Departamento de Gestão de Ensaios Clínicos de Fase I, pela Ana Filipa Silva, Coordenadora do Departamento de Gestão de Ensaios Clínicos de Fase I, e pela Professora Doutora Ana Leite Oliveira, Coordenadora do Mestrado em Engenharia Biomédica da ESB, o estágio curricular decorreu entre 8 de fevereiro de 2023 e 30 de julho de 2023. O *job role* atribuído e desempenhado durante os primeiros quatro meses de estágio – de 8 de fevereiro de 2023 até 31 de maio de 2023 –, foi Assistente de Ensaios Clínicos (*Clinical Trial Assistant*, CTA) na BlueClinical Phase I; nos restantes dois meses – desde 1 de junho de 2023 a 30 de julho de 2023 –, o mesmo alterou para Coordenadora de Investigação Clínica (*Clinical Research Coordinator*, CRC) na BlueClinical CRP.

O presente relatório aborda não só a investigação clínica e as tarefas desenvolvidas no decorrer do estágio, como também toda a experiência adquirida a nível profissional e pessoal. Representa, então, o culminar de uma etapa que se reflete na aquisição e consolidação de conhecimentos teóricos, valores humanos e experiência, uma etapa crucial na formação.

## **1.1. Caracterização das Instituições Parceiras**

Nesta secção encontra-se uma breve descrição acerca da BlueClinical, incidindo sobretudo nas unidades de negócio *Phase I* e CRP, e de uma entidade parceira, a ULSM.

### **1.1.1. BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda.**

A BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda. é uma empresa portuguesa, privada e independente que foi fundada a 8 de maio de 2012 com o intuito de proporcionar um serviço completo de *Contract Research Organization* (Organização de Investigação Contratada, CRO), nomeadamente através de consultoria científica e atividades de investigação e desenvolvimento em saúde em diversas vertentes, como medicamentos, meios de diagnóstico e dispositivos médicos (BlueClinical, 2023) (Medeiros, 2022).

Em dezembro de 2012, a BlueClinical, em parceria com instituições de saúde do Sistema Nacional de Saúde, criou a BlueClinical CRP, tendo como foco os estudos clínicos em doentes e o apoio e promoção da investigação clínica nas instituições parceiras (BlueClinical, 2022a). Atualmente, possui parceria com onze entidades de saúde, sendo uma delas a ULSM. Esta rede de investigação permite à BlueClinical estar envolvida em mais de quatrocentos ensaios clínicos conduzidos em doentes (BlueClinical, 2023).

Em junho de 2013, a BlueClinical inaugurou a BlueClinical Phase I. Trata-se de uma Unidade de Farmacologia Clínica onde são conduzidos ensaios clínicos de Fase I em sujeitos saudáveis e populações selecionadas de doentes, em estrita conformidade com os requisitos éticos e as normas regulamentares aplicáveis (BlueClinical, 2023) (Leite, 2014). Esta Unidade apresenta como vantagem a sua localização no hospital, permitindo um melhor acesso a serviços e apoio de emergência. Pouco tempo depois, a empresa abriu os seus escritórios (sede) localizados na Senhora da Hora, Matosinhos, Portugal (BlueClinical, 2022a) (Valente, 2015).

Em julho de 2019 e 2021, a BlueClinical instituiu um acordo com a ULSM e o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E., respetivamente, para a preparação e operacionalização das *Early Phase Clinical Trials Units*, localizadas nesses hospitais para a realização de ensaios clínicos precoces (Fase I e IIa) em voluntários doentes (BlueClinical, 2022a) (Medeiros, 2022).

Assim sendo, a BlueClinical é composta por três unidades de negócio – R&D, CRP e *Phase I* –, estando o seu organograma simplificado representado no Anexo I. Apesar de

funcionalmente independentes, estas unidades operam de forma sinérgica e orientam a sua conduta com o propósito de garantir a qualidade e credibilidade dos seus resultados.

A missão da BlueClinical encontra-se adaptada a cada unidade de negócio, como detalhado de seguida (BlueClinical, 2022a) (BlueClinical, 2023):

- BlueClinical R&D: fornecimento de serviços de consultoria em desenvolvimento clínico de medicamentos e atuação como CRO em ensaios clínicos, maioritariamente de fase precoce, em doentes;
- BlueClinical Phase I: condução de ensaios clínicos de Fase I em voluntários saudáveis e populações selecionadas de doentes, em *compliance* com os padrões éticos e as normas regulamentares aplicáveis;
- BlueClinical CRP: apoio operacional da atividade de investigação clínica nas instituições de saúde parceiras, propiciando o seu desenvolvimento e excelência.

No cumprimento da sua missão, a BlueClinical e os seus colaboradores aplicam os seguintes valores: competência, integridade, consistência, inovação, conformidade, motivação e pensamento positivo (BlueClinical, 2022a) (BlueClinical, 2023).

Relativamente à visão da BlueClinical, esta passa por se tornar “um participante líder em serviços de desenvolvimento clínico de medicamentos” (BlueClinical, 2022a, p. 4) e, portanto, uma referência como fonte de inovação inteligente na área da investigação clínica.

Os procedimentos da BlueClinical encontram-se estruturados em três níveis: (1) Manual da Qualidade e Código de Conduta – documento que esclarece as políticas de qualidade e a organização da empresa e documento que define os princípios éticos e as obrigações dos seus colaboradores, respetivamente; (2) Procedimentos Operacionais Normalizados (*Standard Operating Procedure*, SOP) – procedimentos documentados que uma organização adota para assegurar a uniformidade na realização de uma tarefa em específico; e (3) Documentos de Suporte (*Supporting Document*, SuDoc) – documentos utilizados para apoiar ou registar uma ação descrita num SOP ao qual se encontram associados, ou como documentos *stand-alone* para uma determinada atividade (BlueClinical, 2022a) (EMA, 2016).

Com o objetivo de assegurar a qualidade e o desempenho de todas as atividades desenvolvidas e tendo sempre em vista a melhoria contínua, a BlueClinical conduz um processo de monitorização que é realizada durante atividades de controlo e garantia da qualidade

(BlueClinical, 2022a). O controlo de qualidade cuja responsabilidade é partilhada por todos os colaboradores é uma atividade contínua. A garantia da qualidade é um ato destacado no tempo que é realizado por um auditor independente das operações.

### **1.1.2. Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.**

Criada em 1999, a ULSM caracteriza-se como uma referência na região Norte de Portugal e a sua missão assenta “na promoção da saúde, na prevenção da doença e na prestação de cuidados de saúde integrados, centrados na pessoa e na comunidade” (SNS, 2023c), englobando o Hospital Pedro Hispano, o Agrupamento dos Centros de Saúde de Matosinhos e a Unidade de Convalescença (Ministério da Saúde, 1999).

O Serviço de Investigação, Epidemiologia Clínica e Saúde Pública Hospitalar da ULSM, atualmente coordenado pela Professora Doutora Cristina Gavina, foi criado em 2014 com o propósito de promover a investigação clínica na referida Unidade (SNS, 2023a). O Centro de Ensaio Clínicos da ULSM opera no Hospital Pedro Hispano e resulta de uma parceria de colaboração firmada com a BlueClinical (Medeiros, 2022) (SNS, 2023a). Assim, este Serviço viabiliza um maior envolvimento dos profissionais de saúde no que diz respeito à investigação clínica, aumentando o seu conhecimento e formação e ainda possibilita aos utentes o acesso a novos tratamentos que podem, eventualmente, responder às suas necessidades (SNS, 2023a).

## **1.2. Objetivos**

O estágio curricular, com duração de seis meses, teve como objetivos gerais a aquisição de experiência prática e de competências técnicas e científicas relativas às áreas da investigação clínica e gestão, essencialmente, e o desenvolvimento de competências transversais, como comunicação, organização, pensamento crítico e atenção ao detalhe.

Entre fevereiro e maio de 2023, enquanto atuava como CTA no Departamento de Gestão de Ensaio Clínicos de Fase I da BlueClinical Phase I, os objetivos específicos foram os seguintes:

- Preparação dos dossiers de um ensaio clínico, como *Trial Master File* (TMF), *Investigator Site File* (ISF) e processo do participante;
- Gestão dos dossiers de um ensaio clínico, arquivando toda a documentação necessária e relacionada com o estudo e mantendo-os atualizados;

- Desenho de formulários de registo clínico para recolha de dados de um ensaio clínico;
- Manutenção dos documentos fonte (*Source Document, SD*) preenchidos organizados;
- Verificação dos SD, garantindo que estão completos e que cumprem com os princípios ALCOA++ ICH GCP;
- Realização atempada das correções requeridas nos SD;
- Manutenção de toda a documentação sob a sua responsabilidade, sempre pronta para visitas de monitorização (*Monitoring Visit, MV*)/auditoria/inspeção;
- Preenchimento atempado do caderno de registo de dados eletrónico (*electronic Case Report Form, eCRF*) específico do estudo e em cumprimento com os princípios ALCOA++ ICH GCP;
- Acompanhamento das MV de um ensaio clínico.

Posteriormente, entre junho e julho de 2023, foi assumido o cargo de CRC na BlueClinical CRP, em específico na parceria com a ULSM –, tendo apresentado os seguintes objetivos:

- Interpretação do protocolo do estudo (*Clinical Study Protocol, CSP*);
- Coordenação das atividades relacionadas com o estudo clínico a nível local, incluindo o agendamento, preparação e acompanhamento das visitas dos doentes e a gestão de materiais (*kits*) e de amostras biológicas;
- Preenchimento atempado do eCRF específico do estudo e em cumprimento com os princípios ALCOA++ ICH GCP;
- Resolução de *queries* relativas ao eCRF;
- Reportar eventos adversos (*Adverse Event, AE*) e eventos adversos graves (*Serious Adverse Event, SAE*);
- Arquivo de toda a documentação necessária e relacionada com o estudo no ISF, mantendo-o atualizado;
- Manutenção de toda a documentação sob a sua responsabilidade sempre pronta para MV/auditoria/inspeção;
- Gestão e auxílio no preenchimento de questionários de exequibilidade (ou *feasibility*) de projetos de investigação clínica;

- Preparação e acompanhamento das visitas de um estudo clínico – visita de qualificação do centro (*Site Qualification Visit, SQV*), visita de início (*Site Initiation Visit, SIV*), MV e visita de encerramento (*Close-out Visit, COV*);
- Elaboração dos documentos de submissão e submissão de pedidos de autorização de novos estudos clínicos à Comissão de Ética Local e ao Conselho de Administração (CA);
- Gestão das despesas associadas aos participantes;
- Atualização regular do mapa de produção.

### **1.3. Estrutura do Relatório**

Com o objetivo de obter uma sequenciação lógica dos vários tópicos abordados ao longo do presente relatório, este foi dividido em quatro capítulos. O primeiro capítulo contém uma breve introdução acerca do estágio, a caracterização das entidades parceiras, a BlueClinical e a ULSM, passando ainda pelos objetivos definidos para o mesmo e a forma como o presente documento se encontra organizado. No segundo capítulo é abordada a investigação clínica, com especial atenção aos ensaios clínicos e o estado das submissões dos mesmos em Portugal, segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), I.P. (Instituto Público). Ainda neste capítulo encontra-se um tópico relativo aos principais intervenientes na condução de ensaios clínicos e aos obstáculos existentes à sua realização no território português. No capítulo seguinte são relatadas, detalhadamente, todas as atividades desenvolvidas no decorrer do período de estágio. De seguida, no quarto capítulo são apresentadas as reflexões e conclusões gerais acerca de todo o trabalho desenvolvido, identificando dificuldades sentidas e resultados de aprendizagem adquiridos. Nos Anexos encontra-se o organograma simplificado da empresa e, nos Apêndices, organizadas por tabelas, informações sobre os diferentes estudos em que foi possível participar ativamente.

## 2. Contextualização Teórica

Neste capítulo constam os principais conceitos teóricos necessários para uma melhor compreensão dos vários tópicos abordados ao longo do estágio, essencialmente a investigação clínica, os ensaios clínicos e o estado dos mesmos em Portugal.

### 2.1. Investigação Clínica

A investigação clínica refere-se a qualquer investigação que seja desenvolvida em humanos, quer saudáveis quer doentes, cujo foco assenta na melhoria do conhecimento das doenças e no desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e tratamento ou dispositivos médicos (AICIB, 2023) (Medeiros, 2022). Desta forma, a investigação clínica constitui um pilar essencial no desenvolvimento do conhecimento e compreensão da saúde, assim como contribui para o avanço seguro e eficaz da mesma, possibilitando um melhor cuidado aos doentes (AICIB, 2023) (Kubiak et al., 2009).

De acordo com a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, que aprova a Lei da Investigação Clínica, estudo clínico, ou estudo, define-se como:

qualquer estudo sistemático, conduzido no ser humano ou a partir de dados de saúde individuais, destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou serviços de saúde, através de aspetos biológicos, comportamentais, sociais ou organizacionais (...). (Assembleia da República, 2014, p. 2450-2451)

Existem diferentes tipos de estudos, salientando-se dois grandes grupos: estudos observacionais e estudos intervencionais. Nos estudos observacionais, não existe qualquer alteração ou manipulação dos comportamentos ou cuidados de saúde dos participantes, sendo que apenas se observa a relação natural entre diferentes fatores e os *outcomes* num determinado conjunto de sujeitos. Assim, o objetivo consiste em observar a evolução do doente ao tomar o medicamento que já faz parte da sua medicação habitual (Medeiros, 2022). Por sua vez, os estudos experimentais, ou intervencionais, onde se enquadram os ensaios clínicos, envolvem uma intervenção por parte do investigador nos cuidados de saúde dos voluntários, sendo estes

expostos a alterações da sua rotina, quer a nível terapêutico, quer comportamental (Thiese, 2014).

### **2.1.1. Consentimento Informado Livre e Esclarecido**

O Formulário de Consentimento Informado (*Informed Consent Form*, ICF) é um documento escrito que serve para prestar informação acerca de um estudo clínico no qual são convidados voluntários a participar e que, quando assinado pelos mesmos, confirma que deram o seu consentimento informado, livre e esclarecido para tal (CEIC, 2015). O documento contém informação acerca dos objetivos do estudo, dos procedimentos envolvidos, dos possíveis riscos e benefícios, entre outras informações relevantes (ERS, 2009).

A obtenção do ICF assinado por parte de um voluntário acontece no local da consulta, antes de se iniciar qualquer procedimento relacionado com o estudo, e engloba três etapas: a leitura da informação, a compreensão e discussão da mesma com o médico ou alguém por ele delegado, e a formalização da aceitação. Note-se que, além da assinatura por parte do voluntário, é necessário que a pessoa que conduziu a discussão também assine o documento. Posteriormente, deve ser arquivado, na sua versão original, no processo do participante. Assim, pode constituir-se uma garantia de que a assinatura do ICF foi suportada numa informação esclarecida e num exercício livre de autonomia (CEIC, 2015).

A participação é sempre voluntária e a decisão é tomada livremente por uma pessoa dotada de capacidade para dar o seu consentimento ou, na ausência dessa capacidade, pelo seu representante legal. Excecionalmente, se o sujeito não possuir condições de dar o seu consentimento por escrito, pode dá-lo oralmente, na presença de duas testemunhas imparciais (ERS, 2009).

A importância do ICF passa pela proteção dos direitos e segurança dos participantes no estudo, possibilitando-lhes a liberdade de recusar e/ou interromper a sua participação mesmo após ter assinado o documento, sem receios de repercussão nos cuidados de saúde que possam necessitar, nem interferência no relacionamento médico-doente e mantendo a sua identidade preservada (ERS, 2009).

### **2.1.2. Ensaios Clínicos**

Um ensaio clínico corresponde a qualquer investigação conduzida em humanos onde se avaliam ou verificam os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos, os efeitos

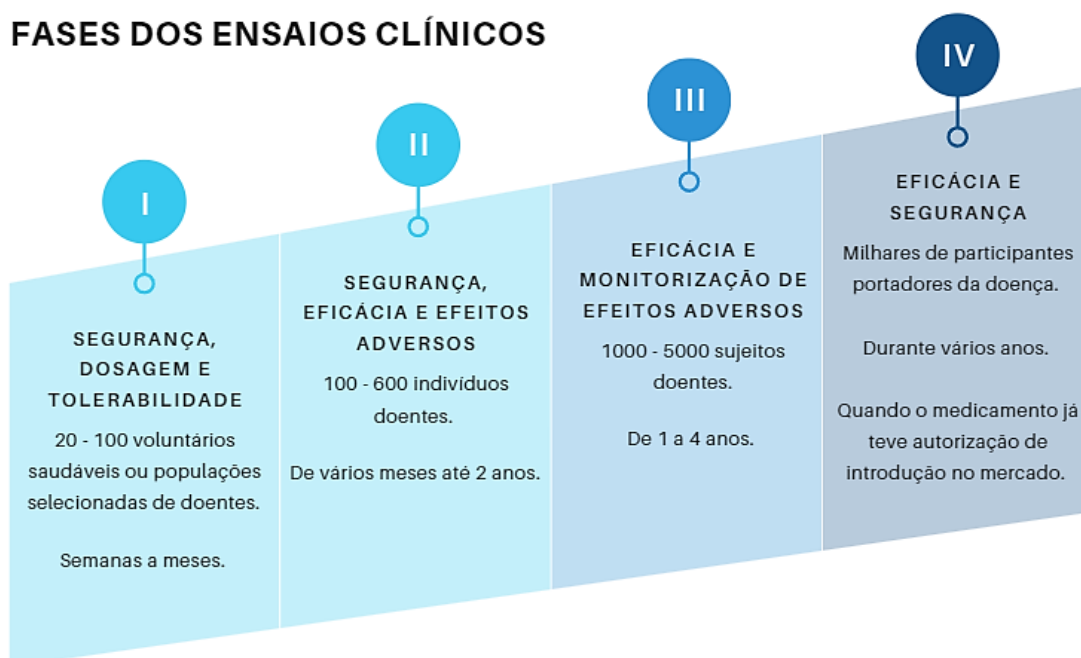
adversos e o processo de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um ou mais medicamentos experimentais (*Investigational Medicinal Product*, IMP), de forma a apurar a sua segurança e eficácia (Assembleia da República, 2014). Como referido em 2.1, os ensaios clínicos são estudos experimentais de investigação clínica, pois envolvem uma intervenção no voluntário, sendo-lhe administrada uma medicação experimental, fornecida pelo promotor do estudo. Os dados fornecidos pelos ensaios clínicos permitem determinar se os IMP são eficazes e seguros para uso rotineiro na área da saúde, bem como perceber quais as melhores abordagens médicas para certos tipos de pessoas e/ou doenças, apresentando extrema importância para o progresso da saúde (Brandão, 2021) (Silva, 2021).

Existem diversos tipos de desenhos de ensaios clínicos, cada um com características específicas, sendo que os mais comuns são ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos em dupla ocultação. Para a primeira condição, os voluntários são distribuídos aleatoriamente por grupos, sendo que um grupo de sujeitos recebe o IMP (grupo investigacional), enquanto outro recebe um placebo ou, em alternativa, um já disponível no mercado (grupo controlo) (Luz, 2016). Por sua vez, para a segunda, nem os participantes nem a equipa de investigação sabe quem recebe cada medicamento, assegurando-se a imparcialidade (Brandão, 2021) (Silva, 2021). Quando os ensaios clínicos são randomizados, destaca-se a importância da recolha de dados demográficos e outros dados raciais relevantes, no sentido de identificar possíveis diferenças na resposta à terapia (Thiese, 2014).

Em conformidade com a classificação proposta pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, ICH) na *guideline* ICH E8(R1), os ensaios clínicos são divididos em quatro fases que se diferenciam quer pelos seus objetivos, quer pelo desenho do estudo, conforme esquematizado na Figura 2.1 (FDA, 2018) (ICH, 2022).

As fases iniciais dos ensaios incluem populações mais restritas e revelam informação acerca da segurança e tolerabilidade a curto prazo da molécula em estudo, facultando dados sobre a sua farmacocinética e farmacodinâmica, enquanto as fases com maior duração englobam grupos maiores e mais heterogéneos, fornecendo informações adicionais sobre eficácia, riscos, benefícios, entre outros (Brandão, 2021) (Silva, 2021).

## FASES DOS ENSAIOS CLÍNICOS



**Figura 2.1 – Fases dos Ensaios Clínicos (FDA, 2018) (PwC, 2013).**

As diferentes fases dos ensaios clínicos caracterizam-se da seguinte forma:

### ○ **Fase I – Ensaios de Farmacologia Humana**

Os ensaios de Fase I são os primeiros estudos farmacológicos a serem realizados em seres humanos e apresentam como objetivos principais a avaliação inicial da segurança e tolerabilidade do IMP – não apresentam objetivos terapêuticos (Medeiros, 2022) (Silva, 2021). Decorrem num curto período de tempo – desde algumas semanas a meses – e envolvem uma população bastante reduzida de voluntários, entre 20 e 100 sujeitos (FDA, 2018) (Leite, 2014). Habitualmente, a maioria dos estudos de Fase I realizam-se em voluntários saudáveis, com exceção de alguns estudos nas áreas da Oncologia e Infeciologia, por exemplo, nos quais são avaliados compostos com um potencial de toxicidade considerável, sendo os sujeitos portadores da patologia em estudo (Brandão, 2021) (Luz, 2016).

Além dos objetivos previamente mencionados, nesta fase também pode ser analisado o perfil farmacocinético da molécula em estudo, fornecendo uma estimativa inicial acerca da eficácia do composto e da dosagem a utilizar em testes subsequentes, que corresponde àquela que apresenta um melhor relação risco-benefício – escalonamento de dose (FDA, 2018) (Luz, 2016).

Podem incluir-se nesta fase os estudos de bioequivalência<sup>1</sup> (*bioequivalence*, BE), e biodisponibilidade<sup>2</sup> (*bioavailability*, BA) entre um medicamento de referência e um novo medicamento genérico que apresenta a mesma composição de substância(s) ativa(s) e forma farmacêutica do primeiro (Brandão, 2021) (INFARMED, 2016). Este tipo de estudos possibilita que o genérico não seja sujeito aos ensaios destinados à avaliação da eficácia terapêutica, pois esta já havia sido comprovada pelo medicamento de referência (Brandão, 2021). Ao estabelecer BE e BA entre dois medicamentos, assegura-se que os seus efeitos serão praticamente os mesmos e que os medicamentos genéricos serão tão eficazes quanto os medicamentos de referência.

Ademais, através de ensaios de Fase I também se pode avaliar a interação medicamento-alimento – entender se o alimento interfere nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos de um medicamento, ou seja, se deve ou não ser tomado com alimentos – e medicamento-medicamento – determinar se os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de outro (Horta, 2018) (Leite, 2014).

Geralmente, os voluntários são internados num centro de ensaios ou hospital para possibilitar a vigilância clínica e a realização de procedimentos com frequência, como medição de sinais vitais, colheitas de sangue e eletrocardiogramas, assegurando, ainda, que os mesmos cumprem todos os requisitos e restrições do CSP (Fisher et al., 2018) (Silva, 2021).

Segundo a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), cerca de 70% dos medicamentos passam para a Fase II (FDA, 2018).

#### ○ **Fase II – Ensaios de Terapêutica Exploratória**

Os ensaios de Fase II, além de continuarem a estudar a segurança do IMP, envolvem também a avaliação da eficácia terapêutica e da toxicidade da nova molécula em sujeitos portadores da patologia em estudo e que, como tal, o IMP possa revelar-se benéfico (Brandão, 2021) (Luz, 2016). A duração destes ensaios vai de vários meses até dois anos, sendo conduzidos num grupo com centena(s) de participantes – de 100 a 600 sujeitos doentes – selecionados através de critérios de inclusão rigorosos, dando origem a um grupo relativamente homogêneo (Luz, 2016) (PwC, 2013).

---

<sup>1</sup> Diz respeito à equivalência de duas formulações diferentes de um mesmo medicamento (INFARMED, 2016).

<sup>2</sup> Refere-se à velocidade e grau com que a porção ativa é absorvida a partir de um medicamento e atinge a circulação sistêmica, chegando ao seu local de ação (Brandão, 2021) (INFARMED, 2016).

Esta fase pode ser subdividida em duas: Fase IIa (*Proof of concept*) e Fase IIb (*Dose finding*). A primeira engloba um número reduzido de sujeitos e apresenta uma curta duração, destinando-se à avaliação da eficácia terapêutica do IMP (Luz, 2016). Por sua vez, a Fase IIb encontra-se dependente do sucesso da IIa e já envolve um maior número de participantes, tendo como foco a determinação da dose terapêutica ótima (Brandão, 2021).

De acordo com a FDA, aproximadamente 33% dos medicamentos passam para a fase seguinte (FDA, 2018).

#### ○ **Fase III – Ensaios de Terapêutica Confirmatória**

No que concerne aos ensaios de Fase III, estes permitem demonstrar e validar o benefício terapêutico e a segurança do IMP, implicando um grupo alargado de participantes em diferentes estádios da doença – população heterogénea –, entre 1000 e 5000 (Brandão, 2021) (PwC, 2013). Os voluntários são acompanhados durante longos períodos, que podem ir de vários meses a alguns anos – comumente, de um a quatro anos –, viabilizando a identificação e monitorização de AE menos comuns que só são perceptíveis quando o medicamento é usado num grupo alargado de sujeitos e/ou durante um longo período (FDA, 2018) (Luz, 2016).

Por norma, os ensaios desta fase são multicêntricos, isto é, envolvem a participação de vários centros de ensaios, guiando-se por um único CSP (PwC, 2013). Sendo os voluntários sujeitos a randomização, comparando o IMP com o tratamento *standard* ou com o placebo, é possível avaliar a relação risco-benefício e estabelecer o valor terapêutico do IMP (Luz, 2016).

Os ensaios de Fase III são frequentemente a fase final dos testes antes da obtenção da autorização de introdução do medicamento no mercado. Ou seja, após a fase clínica (Fases I, II e III), segue-se a análise dos resultados do ensaio e a avaliação do processo pelas autoridades competentes, que validam a eficácia, segurança e qualidade do medicamento, visando a angariação da autorização de comercialização ao público (PwC, 2013).

Em concordância com dados fornecidos pela FDA, aproximadamente 25-30% dos medicamentos seguem para a fase posterior (FDA, 2018).

#### ○ **Fase IV – Ensaios de Uso Terapêutico**

Os ensaios de Fase IV são estudos de longo prazo – decorrem durante anos – e envolvem milhares de participantes portadores da condição (FDA, 2018) (PwC, 2013). Realizam-se após

a aprovação de introdução do medicamento no mercado e comercialização do mesmo, sendo essenciais para a recolha de informações adicionais acerca da segurança, eficácia terapêutica e utilização do medicamento, otimizando o seu uso na prática clínica (Brandão, 2021) (Silva, 2021). Assim, através destes ensaios é possível estudar o fármaco em condições reais de prática clínica, aprofundando o conhecimento acerca do mesmo e permitindo, ainda, o estudo de interações medicamentosas e da relação dose-resposta (Costa, 2021).

### **2.1.2.1. Boas Práticas Clínicas**

O ICH foi criado em 1990 com a missão de harmonizar mundialmente o desenvolvimento e registo de medicamentos, isto é, de auxiliar a eliminar diferenças existentes nos requisitos necessários ao desenvolvimento e aprovação de medicamentos nos três principais mercados farmacêuticos: a União Europeia (UE), os Estados Unidos e o Japão (Luz, 2016). As diferenças significativas que existiam ao nível da regulamentação nos diferentes países dificultavam a condução eficiente de ensaios clínicos e o registo de medicamentos nos mesmos. Para que a harmonização seja possível, o ICH possui diretrizes que são a base para a aprovação de novos medicamentos, sendo elas de qualidade, eficácia, segurança e multidisciplinares (ICH, 2023).

Em 1996, o ICH instituiu a primeira versão das Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practices*, GCP) – dentro das *guidelines* relacionadas com a eficácia, existe um tópico direcionado às GCP, o ICH E6 –, normas internacionais de ética e qualidade científica para desenhar, conduzir, registar e reportar ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos (EMA, 2016) (Luz, 2016). As mesmas têm vindo a ser atualizadas, sendo que, atualmente, se encontram em fase de transição da versão R2 para a R3 (ICH, 2023).

O cumprimento das ICH GCP constitui uma garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio estão protegidos e de que os dados são credíveis (Luz, 2016).

Os dados fonte, contidos nos SD, referem-se a todas as informações disponíveis em registos originais e em cópias certificadas de registos originais de atividades de um ensaio clínico, sendo essenciais para a reconstrução e avaliação do mesmo (EMA, 2016). Por isso, os dados fonte de um ensaio, tanto de origem em papel como em registos eletrónicos, devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, precisos, completos, consistentes, duradouros, disponíveis e rastreáveis – princípio ALCOA++ ICH GCP (Bargaje, 2011). Qualquer alteração

aos dados fonte deve ser rastreável, não deve ocultar a entrada original e deve ser explicada (por exemplo, “*typo*”).

### **2.1.2.2. Principais Intervenientes na Condução de Ensaio Clínicos**

Com o objetivo de atender à complexidade e exigência dos ensaios clínicos, é necessário o envolvimento de um conjunto diversificado de intervenientes, também denominados de *stakeholders* (Brandão, 2021). Os principais *stakeholders* envolvidos num ensaio clínico são as autoridades regulamentares, os centros de ensaios clínicos, a CRO, a equipa de investigação, os participantes e o promotor, encontrando-se brevemente descritos abaixo.

#### **○ Autoridades Regulamentares**

As autoridades regulamentares são responsáveis pela revisão e aprovação do CSP submetido, assegurando o cumprimento da legislação nacional e das orientações internacionais (EMA, 2016). Adicionalmente ao Governo que define a política do setor e o quadro regulamentar, incluem-se nas entidades reguladoras as responsáveis pela regulação do setor sendo que, em Portugal, nomeiam-se INFARMED<sup>3</sup> e Comissão de Ética para a Investigação Clínica<sup>4</sup> (CEIC) (Luz, 2016) (PwC, 2019). A nível europeu é a Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA) que regula o processo e nos Estados Unidos é a FDA (Silva, 2021).

#### **○ Centros de Ensaio Clínicos**

Os centros de ensaios clínicos integram-se em unidades de saúde, públicas ou privadas, ou outras entidades que apresentem os requisitos necessários à sua condução, essencialmente ao nível de recursos técnicos e humanos (Brandão, 2021). Dado que a maioria dos centros de ensaios são hospitais, as administrações hospitalares também representam um importante *stakeholder*, assumindo a responsabilidade de negociar o contrato financeiro e de aprovar a realização dos estudos nas respetivas unidades (PwC, 2019).

---

<sup>3</sup> Autoridade responsável pela regulação e supervisão dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde em território português (INFARMED, 2016).

<sup>4</sup> Autoridade incumbida de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, pelo meio da emissão de um parecer ético previsto na lei portuguesa sobre os CSP submetidos (CEIC, 2023).

- **CRO**

As CROs não são um interveniente obrigatório na condução de um ensaio clínico e, dependendo das funções atribuídas pelo promotor, funcionam de forma muito diversificada: desde assegurar todas as atividades de desenvolvimento, a serem delegadas apenas para a execução de algumas funções, como monitorização do ensaio, gestão de dados, atividades regulamentares, entre outros (Jonvallen, 2009) (Luz, 2016).

- **Equipa de Investigação**

A equipa de investigação é composta por um grupo multidisciplinar de profissionais qualificados e treinados adequadamente para o exercício da atividade de investigação, estando encarregues pela condução do ensaio (Brandão, 2021). Assim, é dotada da responsabilidade de garantir a segurança e bem-estar dos participantes durante todo o período, bem como de assegurar a qualidade dos dados obtidos, seguindo as indicações do CSP ou outros documentos específicos do estudo, das GCP e de regulamentos nacionais e/ou internacionais relacionados (Karlberg & Speers, 2010) (Luz, 2016).

O investigador principal (*Principal Investigator*, PI) é um médico ou outro profissional reconhecido para o desempenho da atividade de investigação (PwC, 2013). É da sua responsabilidade certificar-se que o centro de ensaios possui as infraestruturas e equipamentos necessários à implementação e condução do ensaio clínico e que a equipa é qualificada, podendo delegar as suas responsabilidades noutros elementos da equipa (Brandão, 2021). A equipa de investigação é ainda composta por enfermeiros, farmacêuticos e outros colaboradores encarregues por atividades laboratoriais e administrativas.

- **Participantes**

Os participantes de um ensaio clínico são indivíduos que, de forma voluntária e liberta de qualquer coação, aceitam participar no mesmo (PwC, 2019). Poderão ser voluntários saudáveis, como no caso de ensaios de Fase I, ou doentes: os primeiros, para além do *check-up* e cuidados médicos, não obterão benefício próprio e direto da sua participação, apenas poderão ajudar a que, futuramente, outras pessoas beneficiem do conhecimento obtido através do ensaio; os últimos poderão beneficiar do acesso precoce a novos medicamentos (Luz, 2016) (Silva, 2021).

A seleção dos participantes baseia-se em critérios de elegibilidade específicos e estabelecidos no CSP – critérios de inclusão e exclusão –, como idade, sexo, história médica, entre outros fatores relevantes para os objetivos do estudo (Brandão, 2021) (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE ClinicalTrials.gov, 2019). A partir do momento que seja identificado um critério de exclusão ou que um critério de inclusão não seja cumprido, os procedimentos de *screening* (triagem) do participante são interrompidos e o mesmo é excluído (Silva, 2021).

A participação dos voluntários no estudo não lhes confere direito a salário ou remuneração (ganho material); tal não é permitido por Lei (Assembleia da República, 2014). No entanto, tendo em conta que a inclusão num ensaio pode acarretar despesas aos seus participantes, é permitido que lhes possa ser ressarcido os gastos e eventuais perdas sofridas em função da sua participação, como despesas de deslocação. Todos os casos são devidamente fundamentados pelo promotor e investigadores e avaliados pela CEIC (CEIC, 2011).

- **Promotor**

O promotor de um ensaio clínico corresponde, de acordo com a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, à entidade responsável pela “conceção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico” (Assembleia da República, 2014, p. 2451). Por norma, esta entidade é uma instituição académica, uma empresa farmacêutica ou uma CRO (PwC, 2019). A condução dos ensaios clínicos pode, no entanto, ser subcontratada.

Compete ao promotor obter a autorização de realização de ensaio clínico por parte da autoridade reguladora e de um parecer favorável pela Comissão de Ética competente, assim como assegurar que o CSP é cumprido durante toda a condução do ensaio, que a qualidade e integridade dos dados do estudo são salvaguardados e que o ensaio clínico respeita toda a regulamentação aplicável à investigação clínica (Brandão, 2021) (Karlberg & Speers, 2010).

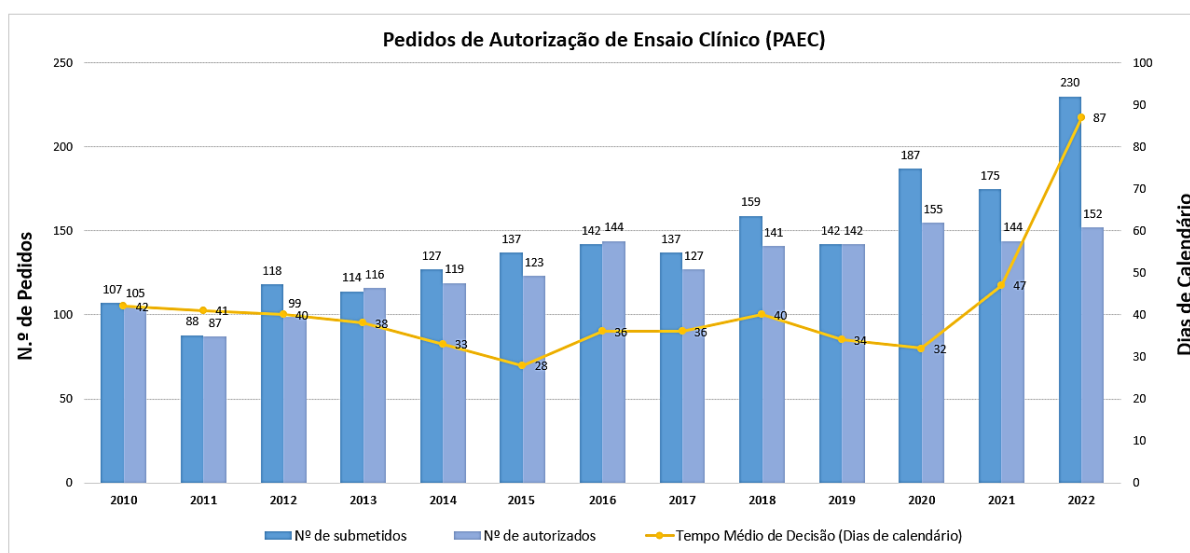
Até 30 de janeiro de 2023, o pedido de autorização para a condução de um ensaio clínico podia ser feito ao abrigo da Diretiva 2001/20/CE por processos nacionais que, em Portugal, era através do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC), pelo promotor (European Parliament and the Council of the European Union, 2001) (Medeiros, 2022). A partir dessa data, entrou em vigor pleno o Regulamento (UE) n.º 536/2014 que reitera que todos os novos pedidos de submissão relativos a ensaios clínicos na UE devem ser solicitados através do Sistema de Informação de Ensaio Clínicos (*Clinical Trials Information System*, CTIS) (European

Parliament and the Council of the European Union, 2014). Por isso, atualmente, o CTIS é o único meio, na UE, através do qual os promotores submetem ensaios clínicos para aprovação. Com esta mudança espera-se que o processo de submissão e aprovação dos ensaios clínicos seja harmonizado, que o tempo de aprovação dos mesmos diminua e que a condução de ensaios multicêntricos seja facilitada (INFARMED, 2022b).

### 2.1.2.3. Ensaios Clínicos em Portugal

De acordo com dados disponibilizados pelo INFARMED e evidenciados na Figura 2.2, de um modo geral, desde 2011 que o número de ensaios clínicos submetidos e aprovados em Portugal tem aumentado. No último ano (2022) foram submetidos ao INFARMED 230 pedidos de autorização de ensaio clínico (PAEC), valor consideravelmente superior ao ano de 2020 e 2018 em que ocorreram 187 e 159 submissões, respetivamente (INFARMED, 2022a).

Ademais, e ainda analisando a Figura 2.2, também o tempo de decisão de aprovação de um ensaio clínico<sup>5</sup> tem aumentado (PwC, 2013). Por exemplo, no ano de 2018 o tempo médio de decisão era 40 dias, sendo bastante díspar do ano de 2022, em que esse tempo foi de 87 dias.

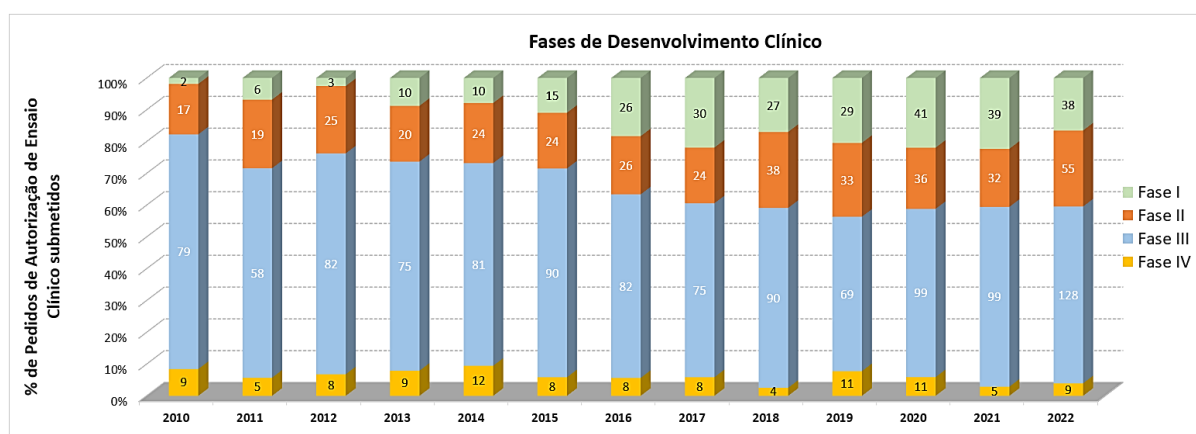


**Figura 2.2 – Pedidos de autorização de ensaio clínico, segundo o INFARMED. Número de pedidos submetidos e autorizados e tempo médio de decisão. Adaptado de (INFARMED, 2022a).**

<sup>5</sup> Período entre a submissão do pedido de aprovação inicial e a receção da permissão pela última entidade reguladora. Não engloba a aprovação por parte da administração do centro de ensaios onde o mesmo se vai realizar (PwC, 2013).

É de realçar que, como em todas as áreas profissionais, também a área da investigação clínica foi afetada pela COVID-19<sup>6</sup>, nomeadamente ao nível do encerramento dos centros de ensaios perante visitas presenciais dos voluntários. A realização de consultas ficou bastante condicionada, obrigando os promotores a implementar medidas imediatas que assegurassem não só a continuidade dos ensaios clínicos e a segurança dos sujeitos envolvidos, como também o cumprimento das restrições impostas pelas autoridades (Carvalho, 2021). Assim sendo, pode julgar-se que, caso o Mundo não tivesse atravessado a crise pandémica, o aumento dos PAEC poderia ter sido ainda mais significativo (Medeiros, 2022).

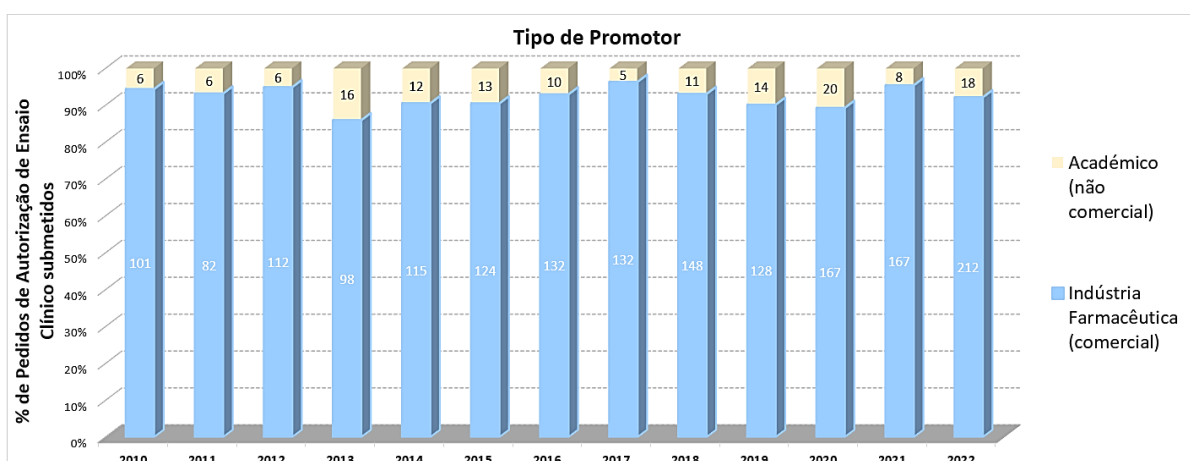
Observando a Figura 2.3, é possível constatar a evolução dos PAEC submetidos ao INFARMED entre 2010 e 2022, por fase de desenvolvimento clínico (INFARMED, 2022a). Neste sentido, é possível afirmar que os ensaios clínicos que têm maior expressão no território português são os de Fase III, representando cerca de 56% do número de ensaios submetidos em 2022. Apesar disso, os ensaios clínicos de Fase I estão a conquistar terreno e a atingir um nível semelhante aos de Fase II. Tal pode relacionar-se com o aumento das capacidades (recursos humanos e físicos) de execução de tais ensaios e, conseqüentemente, da confiança dos promotores para a condução desses ensaios no país (Medeiros, 2022). Quanto aos ensaios de uso terapêutico, estes apresentam um número deveras reduzido: por exemplo, em 2022 foram submetidos apenas 9 ensaios de Fase IV, equivalentes a 4% do total de submissões nesse mesmo ano (INFARMED, 2022a).



**Figura 2.3 – Pedidos de autorização de ensaio clínico submetidos ao INFARMED por fases de desenvolvimento clínico. Adaptado de (INFARMED, 2022a).**

<sup>6</sup> Nome atribuído pela Organização Mundial da Saúde à doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2. Foi declarada como pandemia mundial em 11 de março de 2020 (SNS, 2023b).

Consoante o tipo de promotor, os estudos podem diferenciar-se em estudos de iniciativa académica ou de iniciativa da indústria farmacêutica (Carvalho, 2021). No gráfico que se segue – Figura 2.4 – encontra-se detalhada, por tipo de promotor, a evolução dos PAEC submetidos ao INFARMED entre 2010 e 2022 (INFARMED, 2022a). Observando-o, constata-se que, no território português, a expressão dos estudos de iniciativa académica é, sem dúvida, mínima em comparação à dos de iniciativa da indústria farmacêutica. Tomando o ano de 2022 como exemplo, num total de 230 ensaios clínicos submetidos ao INFARMED, 212 foram de iniciativa da indústria farmacêutica – sensivelmente 92% – e apenas 18 foram de iniciativa académica – 8%. Esta discrepância pode associar-se à dificuldade em obter fontes de apoio e financiamento para a condução dos ensaios por parte das faculdades, o que não acontece nos estudos de iniciativa da indústria farmacêutica, pois são custeados por fundos de investigação (Costa, 2021).

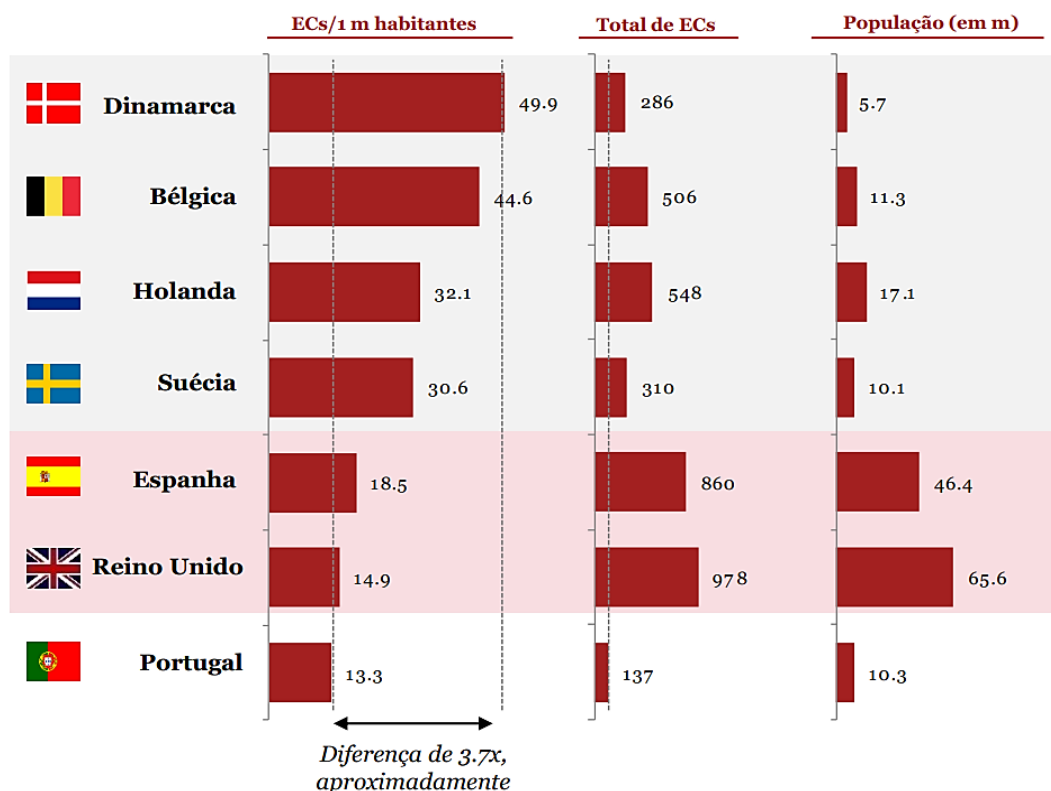


**Figura 2.4 – Pedidos de autorização de ensaio clínico submetidos ao INFARMED por tipo de promotor. Adaptado de (INFARMED, 2022a).**

Ambos os tipos de promotores evidenciam vantagens claras: se, por um lado, os estudos de iniciativa da indústria farmacêutica constituem uma fonte de financiamento para o sistema de saúde, por outro os estudos de iniciativa académica resultam em publicações científicas que contribuem para o aumento da visibilidade do centro (Costa, 2021).

De acordo com o estudo “Ensaio Clínicos em Portugal” conduzido pela Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica em parceria com a PwC, de entre vários países europeus, Portugal é o país com menor número de ensaios clínicos submetidos por milhão de habitantes, apresentando uma discrepância com os demais de até 3.7 vezes, como se observa na Figura 2.5

(PwC, 2019). Assim, Portugal ainda tem um longo caminho a percorrer na esfera da investigação clínica.



**Figura 2.5 – Rácio de ensaios clínicos (EC) por milhão (m) de habitantes em alguns países europeus. Valores relativos a ensaios intervencionais submetidos e referentes ao ano de 2016, com exceção de Portugal, Suécia e Holanda que facultam dados referentes a 2017. Retirado de (PwC, 2019).**

### 2.1.2.3.1. Obstáculos à Condução de Ensaios Clínicos em Portugal

A área da investigação clínica encara, resultante da sua crescente complexidade, diversos obstáculos na implementação e condução de ensaios clínicos, como falta de financiamento e voluntários, complexidade das regulamentações aplicáveis, entre outros, condicionando a sua atividade (Brandão, 2021).

Em Portugal, apesar de a investigação clínica receber um considerável investimento por parte de promotores internacionais, os fundos nacionais destinados a esta área são bastante limitados, levando a que muitas empresas optem por países mais competitivos financeiramente para a condução de ensaios clínicos (Medeiros, 2022).

Além disso, o recrutamento de voluntários e a sua retenção nos ensaios clínicos é desafiante, encontrando-se em níveis abaixo de outros países. Esta situação pode relacionar-se com a escassez de divulgação e de literacia em relação à área da investigação clínica. Apesar de, no presente, existirem plataformas, como o RNEC, que viabilizam o acesso a informação sobre ensaios clínicos decorrentes em Portugal, tal não é de conhecimento da população em geral (Medeiros, 2022). A falta de consciencialização e compreensão por parte dos sujeitos acerca da importância da participação em ensaios clínicos e a existência de dúvidas relacionadas com a segurança, benefícios e/ou riscos que podem advir da sua participação pode levar a uma certa relutância em participarem nos estudos.

Ademais, a demora na aprovação de ensaios clínicos limita o número de estudos realizados em Portugal em comparação com outros países, resultando numa menor competitividade internacional (Brandão, 2021) (Medeiros, 2022). Espera-se que com o Regulamento (UE) n.º 536/2014 sejam harmonizados os prazos de aprovação entre todos os países constituintes da UE, contribuindo de forma positiva para esta lacuna (European Parliament and the Council of the European Union, 2014).

O impacto que o exercício da atividade de investigação clínica apresenta na carreira dos profissionais de saúde é baixo, sendo subvalorizada a dedicação a esta vertente. No território português, a investigação clínica ainda é vista como algo a ser desempenhado no tempo livre, verificando-se não só uma escassez de tempo destinado exclusivamente a esta atividade, como uma falta de formação e treino específico por parte dos profissionais de saúde para assumirem um papel ativo nos ensaios clínicos (Brandão, 2021). Realça-se ainda que o facto de as compensações serem processadas com meses e meses de atraso influencia negativamente a motivação dos profissionais em se envolverem nos estudos.

### **3. Descrição das Atividades Realizadas ao Longo do Estágio Curricular**

No presente capítulo serão apresentadas e detalhadas todas as tarefas desenvolvidas durante o período de estágio curricular. Tal como mencionado em 1, o estágio realizou-se em duas unidades de negócio da BlueClinical. Inicialmente, decorreu na BlueClinical Phase I e, *à posteriori*, na BlueClinical CRP, em específico na parceria estabelecida com a ULSM. A abordagem do plano de integração e formação para cada uma das funções assumidas é descrita, para ambos os locais de estágio, em 3.1.

#### **3.1. Treino Específico para a Função**

O estágio curricular iniciou no dia 8 de fevereiro de 2023 e, durante a primeira semana, como processo de integração, assisti a diversas sessões de *Welcome Training* relacionadas com a empresa, entre elas: “*Introduction to the Company*”, “*Information & Technologies*”, “*Quality Assurance & Quality Management System*” e “*General Regulation on Data Protection*”.

Uma vez que a BlueClinical é alvo de monitorizações, auditorias e inspeções constantes, é fundamental o cumprimento de todos os treinos que sejam indicados pela empresa. Por isso, procedi à leitura e compreensão dos SOP aplicáveis à função de CTA, bem como da legislação associada à área de atividade, e à realização da certificação GCP ICH E6(R2). Enquanto isto, presenciei várias formações relacionadas com as tarefas do dia-a-dia de um CTA que permitiram a aquisição de um *know-how* que levou à autonomia em todas as funções concedidas. Em adição, para cada ensaio clínico em que fosse exercer atividade era imperativa a realização de um treino, o chamado “*Investigator's Meeting*”, seguido de um exame de aprovação.

Perante uma mudança de função é ativado um plano de treino que visa a preparação para a nova posição. Neste sentido, nos primeiros dias de junho, aquando da passagem de CTA para CRC, foi essencial a leitura e compreensão dos SOP relacionados com as novas responsabilidades e a realização das formações “*Transporting Dangerous Goods Training*” e “*Healthy and Safety at Work*”. Tal como sucedido na integração na unidade de Phase I, também na CRP tive oportunidade de acompanhar as várias atividades que viria a desempenhar de forma independente. O contacto inicial com os estudos clínicos ocorreu, maioritariamente, nas áreas de Endocrinologia e Imunoalergologia.

Não obstante toda a formação inicial e suporte fornecidos aos novos membros da empresa, ao longo de todo o período de estágio curricular a BlueClinical ia proporcionando novas formações, tanto internas como externas, aos seus colaboradores, como por exemplo “*Clinical Study Process*”, “*Privacy and Confidentiality of Clinical Trial Participants*”, “*Clinical Research Operations for Study Coordinators*” e as necessárias para o exercício de atividade nas plataformas de inserção de dados.

### **3.2. BlueClinical Phase I – Assistente de Ensaio Clínicos**

Um CTA tem ao seu encargo diversas responsabilidades e funções associadas à condução de ensaios clínicos, desde a participação em reuniões de implementação, à preparação e gestão dos dossiers necessários aos estudos, verificação dos SD, preenchimento do eCRF, acompanhamento das MV, entre outros. Sendo assim, enquanto CTA na BlueClinical Phase I forneci apoio operacional à equipa do Departamento de Gestão de Ensaio Clínicos de Fase I. No Apêndice I consta uma tabela que apresenta os diferentes ensaios clínicos nos quais participei, identificando a sua fase e tipo, a área de estudo e as atividades que foram realizadas no âmbito de cada um deles.

#### **3.2.1. Participação na Reunião de Operacionalização**

A reunião de operacionalização de um ensaio clínico ocorre numa fase avançada do processo de preparação do ensaio, mais concretamente após a aprovação regulatória e ética do mesmo e antes do início efetivo das atividades de recrutamento de voluntários (por norma, uma a duas semanas antes). Geralmente, realiza-se em formato presencial no próprio centro de ensaios e procura-se que estejam presentes membros das várias equipas, nomeadamente PI, Coordenação, Recrutamento, Enfermagem, Laboratório, Farmácia e Operações.

Ao longo dos quatro meses de estágio curricular na BlueClinical Phase I presenciei três reuniões de operacionalização, onde, para além de participar, procedi à escrita da sua minuta, um documento em que são detalhados todos os assuntos discutidos durante a reunião. Nestas, foram debatidos inúmeros tópicos, entre eles a organização da equipa para a realização dos procedimentos exigidos no CSP, a logística, a estimativa do número de consultas de *screening* a realizar e a data de início de recrutamento. Tal permitiu entender o contexto e finalidade de cada ensaio, o papel de um CTA, a colaboração e interação esperadas com outros membros da equipa, bem como a importância da coordenação num centro de ensaios, algo que se revelou extremamente útil aquando da mudança de *job role* durante o estágio.

### 3.2.2. Preparação e Gestão dos Dossiers de um Ensaio Clínico

Segundo as autoridades regulamentares e as GCP, toda a documentação relacionada com os ensaios – desde o processo de seleção do centro até ao fecho do estudo –, deve ser arquivada e armazenada nos dossiers dos mesmos, sendo eles o TMF e o ISF (EMA, 2016). O TMF é cuidado pelo promotor ou pelo responsável pela condução do estudo, conforme definido em contrato, e concentra-se na documentação como um todo, enquanto o ISF é sempre mantido pela equipa de investigação do centro de ensaios e foca-se nas informações específicas desse centro.

Durante o estágio curricular na BlueClinical Phase I fui responsável pela preparação e manutenção do TMF e ISF de quatro ensaios clínicos. A empresa possui SuDoc que detalham as secções que cada um dos dossiers deve conter. Por isso, a criação da estrutura dos mesmos foi algo relativamente acessível; no entanto, completar cada uma delas não foi tão simples. A maior dificuldade assentou nos tópicos referentes ao laboratório e à farmácia, pois não estava tão familiarizada com a documentação associada. Sempre que existisse documentação em falta nos dossiers era vital solicitá-la aos colegas responsáveis por a fornecer e/ou imprimi-la. Com a experiência, o processo foi-se tornando mais acessível.

Além do mencionado, é fundamental a montagem do processo do participante para cada um dos voluntários que realize consulta de *screening*, isto é, de uma capa contendo vários formulários, elaborados pelos coordenadores de ensaios clínicos (*Clinical Trial Coordinator*, CTC), a serem preenchidos ao longo do estudo. Esta capa é uma forma de organizar e manter os SD relacionados com cada sujeito individualmente e organizados. De entre os vários elementos que nela constam, destaca-se a informação do participante, história médica, registo das visitas ao centro de ensaios, medicação concomitante, AE e registo de ocorrências. Dado o considerável número de voluntários necessários para os ensaios a decorrer na BlueClinical Phase I entre fevereiro e final de maio, procedi à montagem de inúmeros processos do participante – mais de trezentos –, ocupando um tempo bastante significativo. Apesar de, à primeira vista, a montagem dos processos do participante aparentar ser uma tarefa trivial e rotineira, é essencial enfatizar que requer cuidado, atenção e tempo, assegurando que não faltará nada, nem constará a mais, em nenhum processo.

### **3.2.3. Desenho de Formulários de Registo para Recolha de Dados**

Os formulários de registo clínico para a recolha de dados de um ensaio são projetados para reunir, conforme solicitado no CSP, todas as informações necessárias de cada participante. Existem diferentes tipos de formulários, mas na BlueClinical Phase I os incluídos nas tarefas de CTA são os chamados “Logs”, sendo que os mais comuns são os seguintes: “Entrega de Refeições”, “Registo de Colheita de Sangue” e “Registo de Colheita de Urina”. Para cada ação a ser registada num Log devem ser definidos os campos necessários para captar as informações relevantes, entre elas identificação do participante, descrição do evento, data, hora e assinatura da pessoa responsável pelo registo. Uma vez que a empresa possui SuDoc relativos à recolha de dados, a criação dos Logs para cada ensaio, ou grupo de participantes de um ensaio, passa pela adequação da informação contida nos *templates* já disponíveis e aprovados pela organização, aumentando a produtividade. Estes formulários utilizam-se nos internamentos e/ou visitas dos participantes à Unidade.

### **3.2.4. Verificação dos SD**

Após o registo dos dados, e de forma a garantir que os mesmos cumprem com os princípios ALCOA++ ICH GCP, é essencial proceder à sua verificação.

Aquando da revisão aos SD, deve certificar-se que os campos obrigatórios dos mesmos estão corretamente preenchidos, que não há informações em falta e que as mesmas são consistentes. É provável que sejam identificados erros, inconsistências ou ilegibilidades que poderão esclarecer-se e corrigir-se, assegurando-se a qualidade dos dados. Para efetuar alterações ou correções nos SD devem ser realizadas, junto do profissional responsável pelo registo, correções GCP. Com esse propósito, é necessário traçar com uma linha única, não obstruindo a entrada inicial, registar o dado correto, comentar a alteração, assinar e datar, atestando-se a rastreabilidade e transparência dos dados do estudo.

Exercendo funções de CTA, foi-me delegada a tarefa acima descrita, sendo que os erros mais comuns encontrados nos SD foram: omissão da data de registo ou da assinatura do responsável pelo mesmo, dados ilegíveis devido a uma caligrafia ruim, erros de escrita ou incongruências em respostas relacionadas.

### 3.2.5. Preenchimento do eCRF

Um eCRF é, em congruência com a interpretação das GCP, um formulário eletrônico concebido para recolher as informações sobre cada participante do estudo a serem comunicadas ao promotor (EMA, 2016). Finda cada visita de um voluntário ao centro de ensaios, os dados obtidos devem ser inseridos, de acordo com os SD, no eCRF específico do estudo. A plataforma utilizada para inserir os dados pode variar de promotor para promotor, ou mesmo de estudo para estudo, sendo necessária, antes de se ter acesso a um dado eCRF, uma formação específica acerca de como funcionar com cada uma delas. Durante o período de estágio na BlueClinical Phase I, todos os ensaios clínicos em que exerci funções utilizaram a plataforma Viedoc™.

O número máximo de dias permitido após cada visita para a colocação da informação no eCRF varia consoante o estipulado no CSP, sendo, na maioria das vezes, cinco dias úteis. Os dados a preencher variam de visita para visita, mas, de modo geral, são demografia, história médica, tratamentos administrados, AE, medicação concomitante e resultados médicos e laboratoriais.

Posteriormente à inserção de dados, os mesmos são revistos pelos monitores do estudo, durante as MV, e por gestores de dados, remotamente. Quando os dados inseridos não coincidem com o que consta nos SD ou não estão reportados conforme estipulado, são abertas as chamadas *queries*. Enquanto CTA, estava apenas habilitada para resolver *queries* relacionadas com erros de transcrição ou falta de introdução de algum dado presente nos SD e solicitado no eCRF; as restantes *queries*, como qualquer inconformidade ou pedido de esclarecimento, eram respondidas pelos CTC delegados. Normalmente, todas as *queries* devem ser respondidas até cinco dias úteis após a sua abertura.

### 3.2.6. Acompanhamento das Visitas de Monitorização

As MV são realizadas pelos monitores e vão ocorrendo ao longo de todo o estudo, podendo ser presenciais ou remotas, consoante estabelecido no contrato. Durante as MV, os monitores são responsáveis por atestar se os dossiers se encontram atualizados e organizados, rever os ICF, analisar se os dados introduzidos no eCRF refletem os dados originais incluídos nos SD, verificar a ocorrência e/ou reporte de AE e SAE, fazer *follow-up* de *findings* previamente identificados, entre outros. Assim, garante-se que os estudos são conduzidos de acordo com o CSP, as GCP e a regulamentação aplicável, assegurando-se a proteção e bem-estar dos participantes e a qualidade e integridade dos dados.

Anteriormente a cada visita, o monitor costuma enviar ao centro o plano de monitorização que lhe está associada. Assim, o aviso prévio permite organizar a equipa de forma que os dados recolhidos sejam, atempadamente, introduzidos no eCRF e que toda a documentação necessária esteja atualizada, arquivada e à disposição do monitor.

Com base na verificação realizada pelos monitores, é expectável que os mesmos careçam de ver respondidas algumas questões que surjam, ou que seja necessário efetuar alguma alteração aos dados inseridos no eCRF. Neste sentido, no final da MV os monitores reúnem com os CTC e, por vezes, com os CTA, e discutem sobre determinadas inconformidades ou dúvidas existentes. Após a MV, o monitor envia ao centro a carta de *follow-up* onde constam os tópicos abordados durante a visita e todas as questões que ficaram por resolver, de forma que a equipa de investigação possa dar seguimento e esclarecer/corrigir da melhor forma possível os pendentes.

Durante o período de estágio curricular na BlueClinical Phase I, tive oportunidade de preparar e participar em, aproximadamente, dezoito MV de vários ensaios, tendo todas elas sido presenciais. Não decorreu nenhuma MV remota entre fevereiro e final de maio.

### **3.3. BlueClinical CRP, Parceria ULSM – Coordenadora de Investigação Clínica**

Um CRC desempenha um papel fundamental na gestão e condução de estudos clínicos, atuando desde a qualificação do centro de investigação para um dado estudo até à implementação e encerramento do mesmo. Neste sentido, exercendo atividade de CRC na BlueClinical CRP, em particular na parceria com a ULSM, prestei total apoio à equipa de Coordenação local, garantindo a qualidade e conformidade na condução dos estudos. Uma vez que o estágio curricular nesta Unidade durou apenas dois meses, não tive oportunidade de atuar como coordenadora principal de nenhum estudo em particular, mas sim como coordenadora assistente de vários. No Apêndice II é apresentada uma tabela síntese das principais atividades realizadas ao longo do estágio, por estudos, sendo identificado o seu tipo, área clínica e indicação terapêutica.

#### **3.3.1. Processo de *Feasibility***

O processo de feasibility – Figura 3.1 – ocorre desde a tomada de conhecimento, por parte de um CRC ou investigador, acerca de um potencial novo estudo no centro de

investigação, até à decisão de seleção/rejeição do mesmo para a realização do estudo (Carvalho, 2021).

Em primeira instância, o promotor ou uma CRO designada envia, por norma, via *email*, uma proposta para a condução de um novo estudo no centro de investigação. Tal pode direccionar-se a um PI pré-designado ou não possuir destinatário específico, sendo que, neste caso, a equipa de Coordenação reencaminha o referido *email* a um PI possivelmente interessado (Costa, 2021). Ainda que englobe informações escassas, a proposta inclui o título do estudo, a especialidade médica, os critérios de elegibilidade e, em anexo, o Acordo de Confidencialidade (*Confidential Disclosure Agreement, CDA*). Caso o PI pretenda obter mais informações sobre o estudo, deve assinar e enviar ao promotor o CDA, comprometendo-se a manter confidencial todos os dados que possa vir a receber, como o CSP. Este processo ocorre, pois, apesar do possível interesse do PI no estudo, existe a possibilidade de o centro de investigação não ser selecionado (Carvalho, 2021).

Quando o promotor recebe o CDA assinado, liberta o questionário de *feasibility*. Elaborado pelo promotor para ser respondido pelo potencial PI, este questionário procura perceber, entre outros aspetos, a experiência e qualificação do potencial PI, as condições do centro, o recrutamento previsto e a existência de estudos competitivos no centro, avaliando se é, ou não, exequível a condução do estudo nesse centro. O promotor analisará as respostas e, caso o centro de investigação reúna todos os requisitos necessários, é pré-selecionado e é agendada uma SQV.

Na maioria das vezes, o CRC apoia os investigadores no preenchimento dos questionários de *feasibility*, pois, apesar de muitas questões se relacionarem com dados clínicos, existem assuntos não-clínicos que o CRC está mais familiarizado, garantindo-se a qualidade das respostas fornecidas ao promotor. Durante o período de estágio contribuí no preenchimento de um *feasibility*, conjuntamente com o respetivo PI e um elemento da equipa de Coordenação e relacionado com a área de Infeciologia.

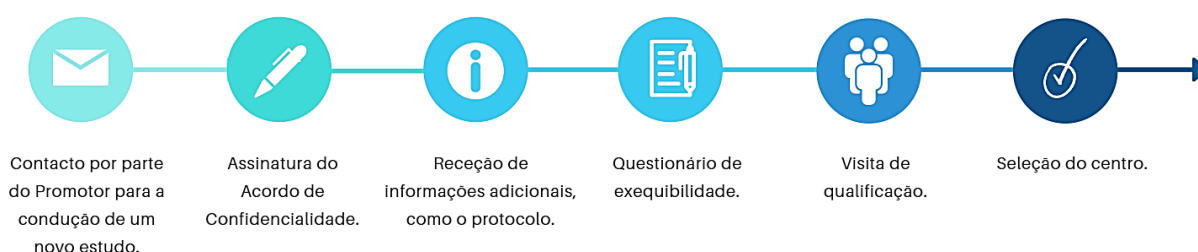
A SQV apresenta como objetivo a avaliação das condições do centro, quer a nível de infraestruturas e equipamentos, como também de recursos humanos, para a condução de um estudo clínico. O agendamento da visita encontra-se a cargo dos CRC, que articulam as disponibilidades dos elementos necessários, em especial o monitor, em representação do promotor, o PI, um elemento da equipa de Coordenação e, no caso dos ensaios clínicos, os

Serviços Farmacêuticos. Pode ser presencial ou remota, embora, na maior parte das vezes, decorra em formato presencial no próprio centro de investigação.

Ao longo do estágio curricular na ULSM, pode presenciar uma SQV presencial e relacionada com um estudo intervencional. Foram atestadas as respostas fornecidas no questionário de *feasibility* e abordados os objetivos do estudo, os critérios de elegibilidade, o compromisso de recrutamento e os requisitos regulamentares.

Por vezes, o centro pode não conter nem ter intenções de adquirir um determinado equipamento necessário ao estudo, existindo, neste caso, duas opções: o promotor disponibiliza o material ao centro, ou o mesmo será excluído do processo de seleção.

Concluída a SQV, o promotor decide se o centro de investigação é, ou não, selecionado para a realização do estudo. Em qualquer dos casos, o centro é notificado: se não for selecionado, nada mais é requerido; se for, inicia-se o processo de submissão do estudo às autoridades competentes (Costa, 2021). Pode ainda ocasionar o centro ficar como *backup*, isto é, vir a ser selecionado caso seja necessário substituir algum.



**Figura 3.1 – Etapas do processo de seleção de um centro de investigação para a condução de um estudo clínico (Medeiros, 2022).**

### 3.3.2. Submissão do Estudo às Entidades Competentes

Após a seleção do centro de investigação para a condução de um novo estudo, o monitor solicita à equipa de Coordenação os documentos necessários por parte do centro para efetuar o pedido de aprovação junto das entidades competentes, sendo que na ULSM são:

- **Circuito do Medicamento** – Aplicável apenas a ensaios clínicos, este documento detalha o circuito da medicação experimental e/ou não-experimental associada ao ensaio no centro, desde a sua receção, armazenamento, preparação, dispensa, administração e devolução ou destruição. Inclui ainda os responsáveis por exercer cada uma destas tarefas. Requer assinatura do PI, Serviços Farmacêuticos e CRC.

- **Compensação aos Participantes** – Documento a ser assinado pelo PI que determina a compensação atribuída aos participantes. Esclarece que não é permitido o pagamento de qualquer incentivo ou benefício financeiro, mas que apenas se poderá reembolsar despesas decorrentes da participação no estudo (CEIC, 2011). A participação em estudos observacionais não obriga o sujeito a incorrer em despesas extra, que de outra forma não tivesse de contrair, pelo que este documento só se aplica a ensaios clínicos.
- **Declaração de Condições do Centro (DCC)** – Declaração que especifica todos os Serviços associados à condução do estudo, assim como as atividades que competem a cada um deles e os recursos humanos envolvidos. Inclui também os equipamentos necessários, tanto os disponíveis no centro como os facultados pelo promotor, e as entidades externas parceiras onde serão realizados procedimentos requeridos por CSP, como exames imagiológicos (CEIC, 2022). Deve ser assinado pelo Diretor de Serviço da área clínica em que o estudo se enquadra, pelo PI e por todos os Diretores de Serviço associados ao estudo, como Serviços Farmacêuticos, Serviço de Patologia Clínica, entre outros, e conforme aplicável. Desta forma, define que os Serviços mencionados dispõem de todas as condições necessárias para a condução do estudo.
- **Declaração de Coordenadores do Centro de Investigação** – Declaração que atesta que a equipa de Coordenação é composta por elementos qualificados e competentes para assumir as suas responsabilidades no centro de investigação. É assinada pelo *Head* da entidade responsável pela condução do estudo.
- **Distribuição de Verbas** – Documento que estabelece a compensação monetária que será atribuída a cada elemento da equipa de investigação, de acordo com as suas funções. Tal é determinado pelo PI e, em seguida, comunicado ao CRC que elaborará o documento.
- **Modalidade de Recrutamento** – Documento que descreve o modo como os participantes serão recrutados para o estudo. Carece de assinatura do PI.

É competência do CRC desenvolver e recolher as assinaturas dos documentos acima mencionados. Adicionalmente, caso se trate de um ensaio clínico, é responsável por recolher a assinatura do PI na Declaração de Interesses do PI, um documento essencial para a submissão

através do CTIS. Por norma, o prazo de entrega dos documentos é curto, pelo que o CRC deve realizá-los o mais célere possível. Quando finalizados, são enviados ao monitor. Enquanto estagiei na ULSM tive oportunidade de efetuar o descrito num estudo observacional relacionado à área de Neurologia, tendo, para tal, consultado o CSP e contactado com a equipa de investigação.

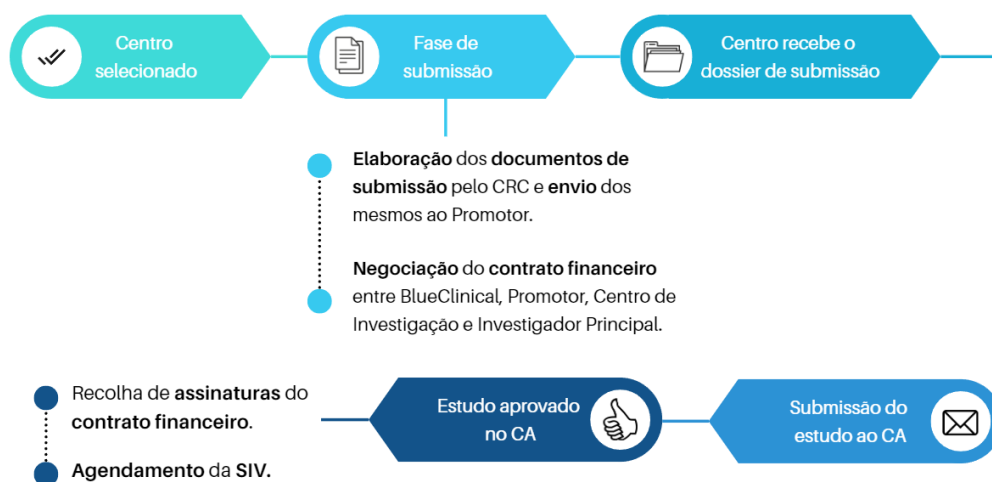
Simultaneamente à preparação dos documentos de submissão, decorre a negociação do contrato financeiro entre a BlueClinical, o promotor, o centro de investigação e o PI.

Os procedimentos a realizar diferem consoante se trate de estudos observacionais ou de ensaios clínicos. Nos primeiros, o pedido de aprovação é submetido às entidades locais da instituição que irá receber o estudo, sendo elas Comissão de Ética Local e CA – primeiro remete-se à aprovação da Comissão de Ética Local e só após a emissão do parecer positivo desta é que se prossegue para a aprovação do CA. Caso a instituição não possua Comissão de Ética Local, o estudo deve receber um parecer positivo por parte da CEIC. No caso dos ensaios clínicos é necessário submeter os mesmos no CTIS, na CEIC, mas também no CA. A submissão às entidades locais encontra-se a cargo do CRC, enquanto a submissão à entidade europeia compete ao promotor.

Entretanto, o centro aguarda o envio do dossier de submissão por parte do promotor que, geralmente, inclui: CSP e respetiva sinopse, ICF, documentos de submissão supramencionados, contrato financeiro, certificado de seguro de responsabilidade civil do estudo, acordo com entidades externas (se aplicável), carta de pedido de autorização para a realização de ensaio clínico ao CA, informações acerca do promotor e seu representante e comprovativo de validação ou pedido de parecer pela CEIC e pelo CTIS (se aplicável).

Quando o centro receciona o dossier de submissão do estudo, procede ao pedido de aprovação interno pelo CA. Para tal, na ULSM preenche-se um ofício que inclui informações como o título e código do CSP, nome do PI e, no caso de ensaios clínicos, o número EudraCT. Este número é atribuído pela base de dados dos ensaios clínicos com medicamentos da UE (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*, EudraCT) e funciona como um identificador único do ensaio (EMA, 2023). Acompanhei a equipa de Coordenação local no pedido de aprovação de dois ensaios clínicos ao CA, relativos a Dermatologia e Neurologia.

Assim que o CA aprova a condução do estudo, o CRC é responsável por notificar o monitor de que se pode avançar com a recolha de assinaturas do contrato financeiro e agendamento da SIV. Na Figura 3.2 encontram-se representados os passos descritos e acompanhados na submissão de um estudo ao CA da ULSM.



**Figura 3.2 – Processo de submissão de um estudo ao CA da instituição.**

### 3.3.3. Visita de Início

A SIV ocorre após a obtenção de todas as aprovações pelas entidades competentes e envolve a presença do PI e de, pelo menos, um elemento de cada departamento da equipa de investigação. Nos ensaios clínicos, inclui a Coordenação, Enfermagem, Investigadores, Serviços Farmacêuticos, Serviço de Patologia Clínica, entre outros, e consoante aplicável. Nos estudos observacionais, a equipa de investigação não engloba os Serviços Farmacêuticos e, dependendo do estudo, pode, ou não, abarcar Enfermagem e Serviço de Patologia Clínica.

É competência do CRC agilizar, com alguma antecedência, com os vários membros da equipa e o monitor uma data adequada para a SIV, assegurando a disponibilidade de todos os intervenientes e a receção prévia de todo o material referente ao estudo no centro (Costa, 2021) (Medeiros, 2022).

Independentemente do estudo em causa, o principal objetivo da SIV passa pelo treino da equipa de investigação, alinhando os seus membros em relação aos principais aspetos do estudo, essencialmente critérios de elegibilidade, processo de obtenção do ICF assinado, procedimentos a serem realizados e responsabilidades de cada elemento. Conforme as responsabilidades que cada equipa assume, a formação pode diferenciar-se (Costa, 2021). Em

relação à Coordenação, destaca-se também a discussão sobre os seguintes tópicos: plano de monitorização do estudo, plataformas e equipamentos utilizados, preenchimento de eCRF e reporte de AE e SAE.

Ademais, na SIV pode recolher-se documentação essencial, como *curriculum vitae* e certificado GCP dos vários elementos da equipa de investigação. Estes documentos devem estar o mais atualizados possível, pois, por exemplo, o GCP possui uma validade de três anos.

No final, todos os presentes assinam os Formulários de Delegação de Responsabilidades e de Treino, nomeando-se *Delegation of Authority Log* e *Training Log*, respetivamente. O *Delegation of Authority Log* serve para contemplar a lista de todos os elementos da equipa de investigação, assim como as responsabilidades delegadas pelo PI a cada um deles, enquanto o *Training Log* apresenta como foco o registo de todos os treinos assistidos no âmbito do estudo por cada elemento da equipa. No decorrer do estudo podem ser incluídos – desde que, anteriormente à realização de qualquer tarefa relacionada com o estudo, sejam devidamente treinados e delegados – e/ou excluídos membros da equipa de investigação. Estes documentos devem ser arquivados no ISF e atualizados sempre que necessário, sendo, por isso, documentos dinâmicos (Costa, 2021).

Frequentemente, finda a SIV, o centro fica ativo e, portanto, apto para iniciar o processo de recrutamento e incluir participantes no estudo. No entanto, caso existam documentos pendentes, como certificados de calibração dos equipamentos a utilizar, é necessário resolvê-los e aguardar um *email* por parte do monitor a notificar que o centro se encontra então ativo.

Durante o período de estágio curricular na ULSM não ocorreu nenhuma SIV, pelo que apenas fui formada teoricamente, não tendo atuado efetivamente ao nível do descrito. Não obstante, tive oportunidade de, interpretando cada CSP, elaborar diversas *worksheets* para a recolha de dados do doente tanto em estudos em que já havia decorrido SIV, mas que as *worksheets* não estavam ainda finalizadas, como em estudos em que se previa a SIV para breve. Assim que o centro seja ativado e que surjam doentes, o material encontra-se pronto a utilizar. Desenvolvi, essencialmente, folhas de critérios de elegibilidade, folhas de enfermagem e *checklists* associadas a comorbilidades, sempre adequado a cada visita e estudo em questão. Estas folhas de trabalho irão funcionar como SD, aumentando a qualidade dos dados recolhidos, facilitando a inserção de dados no eCRF e evitando posteriores aditamentos aos diários clínicos.

Considero esta tarefa desafiante, pois exige não só um investimento de tempo considerável, como também uma minuciosa atenção ao detalhe.

### 3.3.4. Preparação das Visitas dos Participantes

A preparação das visitas dos participantes é essencial para assegurar o sucesso dos estudos, pois garante que todos os procedimentos exigidos por CSP são realizados de maneira organizada e que todos os envolvidos na visita em causa estão ao dispor para desempenharem as suas tarefas (Medeiros, 2022).

Enquanto CRC, para a preparação das visitas, analisei o *flowchart* do estudo, uma tabela contida no CSP que inclui todos os procedimentos a serem realizados durante cada visita, incluindo não só as visitas ao centro, como também as telefónicas, e, a partir dele, alinhei cada visita. Este processo abrange diversas atividades, nomeadamente as mencionadas na Figura 3.3.



**Figura 3.3 – Tarefas relacionadas com a preparação de uma visita (Medeiros, 2022).**

Cabe ao CRC a responsabilidade de agendar, conforme as *timelines* do CSP, todas as visitas e exames dos participantes no âmbito do estudo. Para isso, deve entrar em contacto com os envolvidos e definir o melhor dia e hora. Geralmente, o participante tem à disposição um serviço de transporte gratuito para o local onde se irão realizar os procedimentos do estudo, estando o CRC encarregue de averiguar se este o deseja e, em caso afirmativo, de agendar tal serviço, quer por *email*, quer através da plataforma específica do estudo em questão, consoante determinado. Ao longo do estágio, o mais recorrente foi o agendamento via *email*. Próximo à data, o CRC deve relembrar os participantes da existência da consulta e de restrições que lhe possam estar associadas, como a necessidade de comparecer em jejum para colheitas sanguíneas.

Se aplicável à visita em causa, o CRC tem de preparar a folha de enfermagem ou outras *worksheets* necessárias, identificando o participante pelo seu número de *screening*, a visita e a data em que será realizada.

Em relação à gestão de *kits* de colheita de amostras biológicas para análise central, o CRC é responsável por manter *stock* dos mesmos no centro, assegurando que existe uma quantidade suficiente de material disponível para a realização das visitas dos participantes. É essencial que no centro de investigação existam sempre *kits Unschedule*, pois, como este contém tudo o que é necessário para preparar qualquer visita de um dado ensaio, caso falte algum *kit*, poderá recorrer-se a este. Além disso, deve confirmar a validade dos mesmos. Sempre que necessário, deve encomendar mais *kits* através da plataforma do ensaio em questão.

Adicionalmente à gestão mencionada, o CRC tem de preparar, para cada doente, o *kit* de cada visita, preenchendo a requisição e identificando os tubos de colheita incluídos em cada um. Por norma, tal é realizado no dia prévio à visita.

O CRC deve ainda perceber, analisando o Manual de Laboratório disponibilizado pelo promotor ou a requisição de cada *kit*, se as amostras biológicas devem ser transportadas à temperatura ambiente ou em gelo seco. Caso as amostras necessitem de ser enviadas congeladas, tem de solicitar o gelo com dois dias de antecedência; no caso de seguirem à temperatura ambiente, deve proceder ao pedido de recolha das mesmas durante a manhã do dia da visita.

### **3.3.5. Visita de *Screening***

A visita de *screening* corresponde ao primeiro contacto que um possível participante tem com o estudo clínico. No início da mesma, decorre o processo de obtenção do ICF assinado e, após decisão voluntária em participar no estudo, pode iniciar-se a realização dos procedimentos exigidos pelo CSP para essa mesma visita, nomeadamente a recolha da história médica, medicação concomitante e análise dos critérios de elegibilidade passíveis de avaliar no momento. É imperativo que, até à data de randomização, todos os critérios sejam avaliados. Por exemplo, poderão existir critérios analíticos ou resultados de exames que não se conseguem avaliar na visita de *screening*, pelo que se tem até à randomização para o fazer (Carvalho, 2021).

No que concerne ao ICF, tive oportunidade de contactar com diferentes modelos, consoante o promotor do estudo. Exemplificando, uns promotores englobam num único ICF

questões relacionadas com investigações futuras com as amostras biológicas do participante, enquanto outros optam por delinear um ICF principal e um opcional dirigido diretamente a investigações futuras – subestudo –, sendo que, neste caso, é necessário dar ambos ao participante que decidirá sobre a sua participação. O CRC é responsável por fornecer a versão aprovada mais recente do ICF e por atestar que a mesma é devidamente assinada e datada, tanto pelo investigador como pelo participante, garantindo ainda que é dada uma cópia ao último.

No dia da visita de *screening*, após assinatura do ICF, o CRC deve realizar a chamada de *screening* no Sistema Interativo de Resposta por Web (*Interactive Web Response System*, IWRS) específico do estudo, sendo atribuído um número de identificação único ao participante. Tal viabiliza a confidencialidade de todos os dados pessoais. Usualmente, os primeiros dígitos identificam o centro, enquanto os últimos diferenciam o doente. A confirmação da chamada de *screening* chega por *email*, tanto aos CRC como a elementos do promotor. Na ULSM, este *email* é impresso, entregue ao investigador para assinar e datar e, posteriormente, arquivado no *Patient File*, um dossier que reúne todos os SD recolhidos em cada visita do doente ao longo do estudo. O IWRS permite a gestão de participantes – registo e sua randomização – e de *stock* de medicação dos ensaios clínicos – dispensa de medicação para doentes randomizados e controlo do inventário existente no centro (Carvalho, 2021).

Geralmente, nos estudos intervencionais, o CSP exige a colheita de amostras biológicas para análise central e/ou local e a realização de exames complementares. Todos estes procedimentos são realizados por profissionais competentes, devidamente treinados e delegados para o estudo em questão. Saliento que, por vezes, se tornava complicado conciliar todos os procedimentos num só dia, pelo que os participantes tinham de se deslocar mais do que uma vez ao Hospital durante o período de *screening*. Comummente, a janela permitida por CSP é reduzida, por isso, de forma a evitar desvios, é essencial que o CRC possua uma elevada capacidade de organização.

Quando os resultados laboratoriais dos participantes se encontram disponíveis na plataforma do estudo, o CRC recebe um *email*. No caso de exames imagiológicos, os mesmos são, maioritariamente, realizados em clínicas externas, e os relatórios chegam ao centro em formato físico. Em ambos os casos, os CRC são responsáveis por fazer chegar os resultados aos investigadores, que os avaliam e verificam se cumprem com os critérios de elegibilidade pendentes.

Na eventualidade de um doente não preencher algum critério de inclusão, ou preencher algum critério de exclusão, é considerado *screening failure* e não pode participar no estudo. Esta informação deve ser registada pelo investigador em diário clínico (um SD da visita) e, conseqüentemente, no IWRS. A confirmação de *screening failure* é, em semelhança à chamada de *screening*, rececionada por *email*, devendo ser impressa, entregue ao investigador para assinatura e, de seguida, arquivada no *Patient File*. Vulgarmente, é o CRC que comunica ao doente que o mesmo não reúne critérios para entrar no estudo. Atendendo a todos os critérios de inclusão e exclusão, o doente pode participar e é agendada a próxima visita, a visita de randomização.

No que concerne a estudos observacionais, as visitas de *screening* não são, por norma, planeadas, pois os investigadores podem convidar sujeitos a participar no estudo através das suas consultas. Nestes, além da assinatura do ICF e avaliação clínica geral decorrente da prática clínica normal, inclui-se a recolha de dados demográficos, história médica, AE e medicação concomitante, não sendo comum a colheita de amostras biológicas (Carvalho, 2021). De um modo geral, as visitas ao centro são mais espaçadas, havendo estudos que requerem apenas uma única visita.

No decorrer do período de estágio na ULSM, acompanhei inúmeras visitas de *screening*, essencialmente em estudos de Endocrinologia, Otorrinolaringologia e Pneumologia. Em todas elas foi essencial a articulação das disponibilidades dos participantes com os enfermeiros, médicos e técnicos que realizam os procedimentos requeridos por CSP, de forma a reunir, em tempo útil, todos os resultados a serem analisados nos critérios de elegibilidade.

### **3.3.6. Visita de Randomização**

A visita de randomização é aplicável apenas a estudos intervencionais e ocorre após a confirmação de todos os critérios de elegibilidade. Nesta visita, através do IWRS do ensaio clínico em questão, o CRC randomiza o doente para um dos braços de tratamento do ensaio. Introduzindo o número do doente, o programa atribui-lhe, aleatoriamente, uma medicação que é placebo, IMP, ou outro tipo, dependendo do desenho do ensaio. A confirmação da randomização, que chega por *email*, é impressa, assinada e datada pelo investigador, sendo posteriormente arquivada no *Patient File*. É recorrente que os participantes e até mesmo a equipa de investigação desconheçam o grupo de tratamento designado a cada um, assegurando-se, desta forma, a qualidade dos resultados.

Consoante o estabelecido no CSP, o tratamento pode iniciar-se no dia da randomização ou noutra data definida. No entanto, em qualquer dos casos, será necessário proceder à dispensa de medicação – relatado em 3.3.8. Ademais, de forma a serem comparados os dados anteriores à administração do medicamento e os recolhidos ao longo do estudo, previamente à primeira administração são realizadas colheitas de amostras biológicas. Acompanhei cerca de sete visitas de randomização relacionadas com ensaios de diferentes áreas terapêuticas, nomeadamente Endocrinologia e Oncologia.

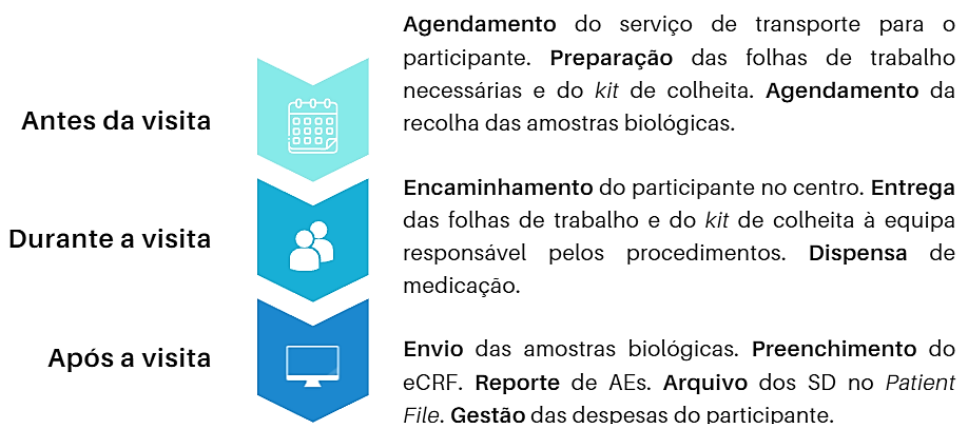
### **3.3.7. Visitas de Acompanhamento**

Geralmente, nas visitas de acompanhamento avalia-se o estado clínico do participante, a evolução da doença e a adesão à terapêutica. Consoante definido no CSP, podem ocorrer em formato telefónico ou presencial. No primeiro caso, no dia estipulado pelo CSP, o investigador entra em contacto com o doente, fazendo uma atualização sobre o seu estado de saúde (Carvalho, 2021). Em relação às visitas presenciais, o participante dirige-se ao centro de investigação, por norma, não só para uma consulta médica, como também para a realização de procedimentos adicionais – sempre determinados no CSP –, como colheita de amostras biológicas e exames médicos complementares, pelos enfermeiros e técnicos delegados, respetivamente. Se aplicável, é também nestas visitas que devolvem as embalagens de medicação anteriormente dispensada e, se não tomada, a própria medicação, levando nova para casa.

No decorrer do estágio em CRC, estive incumbida de, nas visitas presenciais assistidas, entregar ao enfermeiro do estudo o *kit* e a folha de enfermagem respetivos da visita, já previamente preparados, conforme indicado em 3.3.4, mas também de encaminhar o doente nos diferentes procedimentos que o mesmo necessitava de realizar.

É essencial que, após cada visita, o investigador e o enfermeiro forneçam ao CRC o diário clínico e a folha de enfermagem da visita, devidamente impressos, assinados e datados, para que se possa preencher o eCRF e arquivar os documentos no *Patient File*. Em adição, realça-se a importância de incluir nos SD todas as informações solicitadas no CSP; caso contrário, serão necessários aditamentos.

Na Figura 3.4 consta um esquema ilustrativo das principais tarefas que um CRC tem de desempenhar antes, durante e após cada visita presencial de um dado participante ao centro de investigação.



**Figura 3.4 – Principais atividades a realizar antes, durante e após uma visita presencial de um participante ao centro de investigação.**

### 3.3.8. Dispensa de Medicação

Conforme o desenho do ensaio, as visitas podem ou não incluir a atribuição de medicação. Sempre que seja necessária a dispensa de medicação, o CRC é responsável por a realizar no IWRS do ensaio clínico em questão. O documento confirmatório da requisição da medicação é rececionado por *email*, devendo ser impresso e assinado, tanto pelo investigador, como por um farmacêutico delegado. O original deve ser entregue aos Serviços Farmacêuticos para que a medicação seja preparada e uma cópia deve ser arquivada no *Patient File*.

É imperativo que a dispensa de medicação seja realizada apenas após a confirmação por parte do investigador de que o participante irá prosseguir no tratamento. Isto porque, consoante a avaliação médica, poderá ser necessário ajustar a dose, ou até mesmo interromper o tratamento, no caso de AE relacionados, por exemplo. À vista disso, deve-se aguardar pela avaliação e, só depois, proceder à dispensa.

Por norma, na ULSM a medicação é recolhida pelo CRC nos Serviços Farmacêuticos e entregue ao participante. No entanto, quando está associada a quimioterapia realizada por prática clínica, ou a doentes internados na Unidade, a mesma é enviada pelos Serviços Farmacêuticos diretamente para o Hospital de Dia, ou para o Serviço em causa, respetivamente.

Em relação à administração da medicação dispensada, esta pode ocorrer tanto no centro de investigação quanto no domicílio, dependendo do modo de administração e do definido no CSP. Enquanto CRC, tive oportunidade de acompanhar ambas as situações. Contactei com estudos de Endocrinologia, onde a primeira administração da medicação – no caso, injeção

subcutânea – se realizou no centro, pela própria equipa de Enfermagem, treinando o doente acerca de como proceder futuramente em casa. Estes treinos devem ser documentados em diário clínico ou noutros SD. Acompanhei também estudos oncológicos, em que a medicação era administrada por via intravenosa, pelo que era sempre realizada pela equipa de Enfermagem no centro de investigação.

### **3.3.9. Envio das Amostras Biológicas**

As amostras biológicas colhidas nas visitas dos participantes ao centro de investigação podem ser analisadas local ou centralmente, consoante definido no CSP, mas, em qualquer dos casos, são encaminhadas, pelo CRC, para o Serviço de Patologia Clínica do Hospital. O processamento das amostras deve realizar-se de acordo com o definido no Manual de Laboratório fornecido pelo promotor e, na ULSM, encontra-se a cargo dos técnicos de laboratório, devidamente treinados.

As amostras biológicas para análise local são processadas e prontamente analisadas no laboratório do Serviço mencionado, ao passo que as amostras a enviar para laboratório central são processadas e, posto isto, enviadas. Podem seguir à temperatura ambiente ou congeladas, dependendo do especificado na requisição do *kit* em questão. No primeiro caso, devem ser enviadas, preferencialmente, no próprio dia da colheita; no segundo, podem ser enviadas, em gelo seco, nos dias posteriores, desde que adequadamente conservadas (Medeiros, 2022). Cabe ao CRC agilizar a marcação da recolha junto dos parceiros estipulados pelo promotor.

Em adição, apesar de não ter um envolvimento direto no processamento das amostras, o CRC deve assegurar que as mesmas estão corretamente preparadas, garantindo ainda a presença das cartas de porte junto ao *kit* e a existência de gelo seco, sempre que necessário. É essencial que o envio das amostras siga as normas estabelecidas pela Associação Internacional de Transporte Aéreo (*International Air Transport Association, IATA*).

Apesar de tanto o investigador quanto o CRC terem acesso às plataformas onde são disponibilizados os relatórios, via de regra é o CRC que os imprime e entrega ao investigador para avaliação e assinatura. Por conseguinte, o relatório é arquivado pelo CRC no *Patient File*.

### **3.3.10. Preenchimento do eCRF**

Tal como mencionado em 3.2.5, no final de cada visita, tanto de estudos observacionais como intervencionais, é necessário que o CRC insira os dados recolhidos no eCRF específico

do estudo. Todos os SD relativos a cada visita – diário clínico, folha de enfermagem, requisição de transporte de amostras, dispensa de medicação, resultados laboratoriais e de exames, entre outros, e conforme aplicável – são arquivados no *Patient File* e os dados a inserir no eCRF provêm dos mesmos. Enquanto estagiei na ULSM, utilizei diferentes plataformas de inserção de dados, nomeadamente InForm, Medidata Rave® e Oracle® Clinical Remote Data Capture. Muitas vezes, aquando do preenchimento do eCRF, apercebia-me da falta de alguma informação no diário clínico elaborado pelo investigador, tendo sido necessário recorrer a aditamentos para que o eCRF ficasse o mais completo possível. Com o intuito de não acumular tarefas pendentes, o CRC deve preencher o eCRF no dia da visita, mas, dada a carga de trabalho do centro de investigação, nem sempre é exequível.

Em relação às *queries*, o responsável por resolver a maioria delas é o CRC. Como referido no presente documento, por norma deve responder-se às mesmas num prazo de cinco dias úteis após a sua abertura. No entanto, caso não seja possível, como perante a necessidade de uma análise mais aprofundada, deve resolver-se as mesmas o mais rapidamente possível, pois contribui para uma avaliação do centro mais elevada, cooperando para a sua seleção em futuros estudos (Carvalho, 2021).

### **3.3.11. Reporte de AE e SAE**

Sempre que ocorra um AE ou um SAE, é imperativo que o investigador o classifique de acordo com o seguinte:

- Nome do evento;
- Severidade – ligeiro, moderado ou severo;
- Ação tomada;
- Resultado – indicar data de início e, se terminado, data de fim;
- Causalidade – está, ou não, relacionado com o estudo;
- Gravidade – é, ou não, um SAE.

Posto isto, o CRC é responsável pelo reporte ao promotor, preenchendo o formulário destinado ao assunto no eCRF do estudo. Segundo a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, quando o investigador e o CRC tomam conhecimento da ocorrência de um SAE, têm de o reportar num prazo máximo de 24 horas (Assembleia da República, 2014). Neste caso, será ainda necessário preencher, junto do investigador, um formulário adicional, específico e detalhado acerca do acontecimento, que será enviado ao promotor e arquivado no *Patient File*.

Foram inúmeros os AE reportados durante o período de estágio. Não contactei com nenhum caso que cumprisse com os critérios estabelecidos no CSP para SAE: morte ou internamento hospitalar prolongado.

### **3.3.12. Gestão das Despesas dos Participantes**

Em concordância com o referido no tópico 2.1.2.2, os gastos suportados pelos sujeitos relacionados à sua participação nos estudos clínicos, como despesas de transporte, alimentação, entre outros, poderão ser ressarcidos, mediante aprovação. Nos estudos com os quais lidei, o CRC era responsável por informar os participantes acerca do processo de reembolso, instruindo-os a guardar os comprovativos de pagamento das despesas associadas ao estudo e, assim que possível, os entregar a ele mesmo. Por sua vez, o CRC fazia chegar ao monitor, por norma, via *email*, para aprovação. A autorização de pagamento é rececionada pelo mesmo meio. É imperativo que as despesas sigam anonimizadas, ou seja, sem qualquer informação que possa vincular a um sujeito, como o nome, número de identificação fiscal, ou outros dados pessoais. Após aprovação, o CRC encaminha as despesas e o comprovativo de aprovação para a equipa Financeira da ULSM, que tratará de reembolsar os participantes do estudo.

### **3.3.13. Manutenção do ISF Atualizado**

Desde o processo de seleção do centro de investigação para um dado estudo até ao fecho do mesmo, todos os documentos essenciais associados devem ser arquivados nos dossiers respetivos, tal como descrito em 3.2.2 (EMA, 2016). Na ULSM, é competência dos CRC, em cooperação com os monitores, a manutenção do ISF de cada estudo atualizado – o TMF é mantido pelo promotor. A documentação que compõe o ISF reúne toda a informação relacionada ao estudo num dado centro de investigação e demonstra a conformidade com as GCP e outras regulamentações aplicáveis, tanto do centro, como da própria equipa de investigação, na condução do estudo (Medeiros, 2022). A tarefa abordada neste tópico foi desafiante, pois a facilidade com que se acumulam documentos pendentes de assinatura por parte da equipa de investigação e posterior arquivo é enorme.

### **3.3.14. Visitas de Monitorização**

Adicionalmente ao mencionado em 3.2.6, as MV ocorrem após a SIV e antes da COV de um dado estudo. Uma das diferenças entre MV de estudos observacionais e de estudos intervencionais assenta na visita aos Serviços Farmacêuticos do Hospital, que não é aplicável

aos primeiros. No presente documento não é abordado o conteúdo que é revisto nos Serviços Farmacêuticos pois não tive qualquer contacto com MV neste Serviço.

Após o agendamento das MV, os CRC da ULSM estão incumbidos de elaborar uma lista, contendo o dia da visita, a identificação do estudo e o(s) seu(s) monitor(es), de forma a se organizarem e assegurarem salas livres para a realização das MV. Na ULSM, tive oportunidade de assistir, junto do coordenador principal dos estudos em questão, a cinco MV, todas elas em formato presencial. No decorrer das mesmas foram esclarecidas dúvidas e abordadas as não conformidades encontradas. Foram também assumidas responsabilidades de apoio à equipa ao nível da resolução de tópicos pendentes, sobretudo recolha de assinaturas e documentação em falta. Notei uma necessidade de organização enorme por parte dos CRC para que, entre cada MV de um estudo, todos, ou pelo menos a maioria, dos pendentes fossem resolvidos. Ademais, constatei que o número de MV nos ensaios clínicos é bastante superior às dos estudos observacionais, possivelmente relacionado com a existência de procedimentos mais complexos, exigindo um maior acompanhamento por parte do monitor.

### **3.3.15. Visita de Fim de Tratamento, de Fim de Estudo e de *Follow-up***

A visita de fim de tratamento (*End Of Treatment*, EOT) é uma visita realizada, normalmente em formato presencial, no próprio dia ou no dia seguinte ao doente interromper a medicação do ensaio (Carvalho, 2021). Vulgarmente, ocorre conforme programado no CSP, ou seja, quando o participante completa o período de tratamento do estudo. No entanto, o tratamento pode terminar precocemente, essencialmente quando o participante decide que não pretende continuar a medicação ou quando o investigador, por ocorrência de um AE ou AE relacionado à medicação, ordena a interrupção da toma da mesma, pelo que o CRC deve agendar a visita para um dia não programado no CSP de forma a serem realizados todos os procedimentos requeridos. O CRC deve registar o fim de tratamento no IWRS e a sua confirmação é rececionada por *email*, devendo ser assinada e datada pelo investigador e arquivada no *Patient File* pelo CRC. Maioritariamente, as visitas de EOT envolvem procedimentos como a colheita de amostras biológicas, medição de sinais vitais e a realização de exames complementares, de forma a poderem ser comparados dados relativos ao início e fim do estudo.

*À posteriori*, ocorre a visita de fim de estudo (*End Of Study*, EOS), onde são reavaliados parâmetros solicitados por CSP e o estado de saúde geral do doente (Carvalho, 2021). É de

salientar que, em alguns ensaios, a visita de EOT é a mesma do EOS, ou seja, em vez de se realizarem duas visitas separadas, as mesmas agrupam-se.

É comum que, após a visita de EOS, os participantes não deixem logo de ser acompanhados pela equipa de investigação. Neste sentido, ocorrem as chamadas visitas de *follow-up*, normalmente em formato telefónico, cujo foco é a avaliação geral do estado de saúde do doente após interrupção da medicação do ensaio. Consoante cada CSP, a frequência destas visitas e o período de acompanhamento pode variar desde alguns meses a anos.

Após cada visita, o CRC é responsável por inserir os dados da mesma no eCRF. Na ULSM teve oportunidade de, em diferentes ensaios clínicos, preparar e/ou acompanhar estas visitas.

Nos estudos observacionais, onde não existe medicação experimental associada, os CSP definem apenas visitas de EOS, sendo a partir deste momento que os participantes deixam de ser seguidos no âmbito do estudo.

### **3.3.16. Visita de Encerramento**

A COV diz respeito à última visita que o monitor realiza ao centro de investigação no âmbito de um dado estudo e ocorre após todos os participantes terem completado a sua última visita (Medeiros, 2022). Pode ocorrer em diferentes momentos: (1) quando a condução do estudo decorre como previsto e o mesmo é concluído, conforme previsto no CSP; (2) quando ao longo do estudo são demonstrados resultados acima ou abaixo do expectável, sendo decisão do promotor ou das autoridades competentes o seu fecho antecipado; e (3) quando a taxa de recrutamento se encontra abaixo do esperado, por decisão do promotor (Costa, 2021).

O objetivo da COV passa por atestar que todos os assuntos pendentes estão resolvidos, que toda a documentação necessária está devidamente arquivada e organizada e que todos os procedimentos alusivos ao CSP estão fechados no centro. Deve estar presente o PI, o CRC e, se aplicável, um elemento dos Serviços Farmacêuticos. Todos os dados recolhidos ao longo do estudo são bloqueados, estando prontos para análises estatísticas subseqüentes.

A partir do momento em que a COV é agendada, o CRC deve solicitar ao monitor do estudo etiquetas de arquivo. Estas etiquetas serão colocadas em todos os dossiers do estudo e contêm o seguinte: nome e/ou código do estudo e ano até ao qual os documentos devem ser armazenados. Todos os equipamentos que o promotor tenha disponibilizado ao centro de

investigação devem ser devolvidos e toda a medicação que ainda resta nos Serviços Farmacêuticos deve ser devolvida ou destruída, conforme o acordado com o promotor.

No final da visita, o PI assina um documento que declara que o centro encerrou para o estudo em questão. De seguida, o monitor envia um *email* ao centro notificando que o mesmo se encontra formalmente fechado. De acordo com o Regulamento (UE) n.º 536/2014, todos os documentos relacionados com o estudo devem ser armazenados durante pelo menos 25 anos após a COV (European Parliament and the Council of the European Union, 2014). Frequentemente, mantêm-se nas instalações do centro, num arquivo, mas também podem ser armazenados em arquivos externos, através de empresas contratadas. De qualquer das formas, o CRC deve informar o promotor acerca do local de arquivo dos dossiers e, caso o mesmo altere, deve também comunicar (Costa, 2021).

Dado que entre junho e julho de 2023 não decorreu nenhuma COV na ULSM, não me foi possível presenciar o teoricamente descrito.

### **3.3.17. Atualização do Mapa de Produção**

Um mapa de produção constitui uma ferramenta de gestão visual onde, no contexto dos estudos clínicos, são registadas as datas de todas as visitas e procedimentos, quer programadas(os) quer não programadas(os), de cada participante de um centro de investigação.

Na BlueClinical, embora o *template* do mapa de produção seja desenhado pela equipa dos Contratos Financeiros, o seu preenchimento encontra-se a cargo da equipa de Coordenação, devendo ser atualizado semanalmente. A atualização regular do mapa de produção viabiliza o acompanhamento do progresso dos estudos no decorrer dos mesmos, dando uma visão geral acerca do trabalho desenvolvido.

## 4. Conclusão

O estágio curricular realizado na BlueClinical, com duração total de seis meses, representou uma etapa extremamente gratificante e enriquecedora, tanto a nível profissional como pessoal, uma vez que me permitiu contactar com o ambiente real de trabalho, entender a dinâmica da investigação clínica na prática e desenvolver capacidades pessoais, como gestão de tempo, concentração, comunicação, *multitasking* e pensamento crítico.

A BlueClinical é uma empresa que valoriza a formação contínua dos seus colaboradores, proporcionando-lhes, com regularidade, treinos e certificações relacionados às suas funções. Previamente ao desempenho das atividades que me foram atribuídas em ambos os *job roles* em que atuei, foram-me ministradas as respetivas formações, tendo estas me capacitado de autonomia para a execução das tarefas conferidas, permitindo-me apoiar as equipas locais. Considero este ato extremamente benéfico e motivador pois, perante a transição do ambiente académico para o profissional, senti-me totalmente apoiada e integrada.

Ao longo do estágio foram surgindo uns períodos mais desafiantes que outros, tendo todos eles sido ultrapassados com esforço e dedicação. Foi essencial uma boa capacidade de organização e gestão de tempo, tomando decisões com base no que considerava uma prioridade no momento.

Na BlueClinical Phase I tive oportunidade de atuar como CTA, participando ativa e autonomamente na execução de todas as tarefas propostas. A verificação dos SD, assim como a correção dos erros encontrados junto do profissional responsável pelo registo, mostraram-se tarefas exigentes e estimulantes, não só pela vasta quantidade de SD a analisar e pela enorme atenção ao detalhe requerida, como também pela agilidade necessária para as corrigir e/ou esclarecer celeremente. No que concerne à tarefa mais “labiríntica”, friso a manutenção dos dossiers dos ensaios clínicos atualizados – inicialmente, não estava acostumada aos documentos associados; no entanto, rapidamente se tornou uma tarefa mais trivial.

Por sua vez, na BlueClinical CRP foi desenvolvida a atividade de coordenação de investigação clínica em quase todas as fases de desenvolvimento dos estudos descritas no presente documento. Infelizmente, uma vez que durante o período de estágio não decorreu nenhuma SIV nem COV, não me foi possível participar nas mesmas, como tinha sido planeado nos objetivos iniciais. Não obstante, foi-me dada a formação teórica fundamental para que, se necessário, pudesse atuar. Apesar de ter sido uma experiência curta, familiarizei-me com as

tarefas que a função requer, com os seus principais desafios e soluções e com a realidade de trabalho de um centro de investigação.

Enquanto CRC, as tarefas que mais me cativaram relacionaram-se com a preparação e acompanhamento das visitas dos participantes ao centro de investigação. Tal abarca uma vertente mais prática das responsabilidades atribuídas a um CRC, viabilizando o contacto direto com a equipa de investigação e os participantes do estudo, assegurando ainda que todos os procedimentos ocorrem de acordo com o definido no CSP. Em relação à tarefa que menos me atraiu, saliento a recolha de assinaturas dos membros da equipa de investigação nos vários documentos a arquivar que, como combinam a prática clínica com as atividades de investigação, nem sempre estão disponíveis e presentes para tal, acumulando-se progressivamente documentos pendentes de assinatura e arquivo.

A grande diferença sentida aquando da mudança de função assentou no facto de, na unidade de *Phase I*, haver uma excelente dinâmica entre os colaboradores e as tarefas dependerem, por norma, diretamente de elementos da equipa BlueClinical que, tal como eu, rumavam no sentido de as concluir eficientemente. No Hospital, a realidade é significativamente diferente. Os encargos dependem de vários elementos não pertencentes à BlueClinical, nomeadamente investigadores, enfermeiros, técnicos, monitores e participantes que, por vezes, não são muito colaborativos, o que acaba por condicionar as tarefas a desempenhar. Por isso, ser CRC é um trabalho desafiante e, ao mesmo tempo, stressante – muitas vezes surgem atrasos que não estão ao nosso alcance resolver. Enquanto CTA, senti um maior poder de controlo sobre o trabalho executado.

Por fim, concluo que todos os objetivos passíveis de atingir – todos, exceto a participação em SIV e COV – foram alcançados com sucesso e as expectativas superadas: foi uma oportunidade única de aprendizagem e crescimento.

## 5. Bibliografia

- AICIB. (2023). *Investigação Clínica*. <https://aicib.pt/investigadores-profissionais-de-saude/investigacao-clinica/>
- Assembleia da República. (2014). Lei n.º 21/2014, de 16 de abril: aprova a Lei da Investigação Clínica. In *Diário da República* (pp. 2450–2465). 16 Abr 2014.
- Bargaje, C. (2011). Good documentation practice in clinical research. *Perspectives in Clinical Research*, 2(2), 59–62. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.80368>
- BlueClinical. (2022a). *QA-BLCL-000-001-ManualQualidade-V13PT-04OCT2022* (pp. 1–10).
- BlueClinical. (2022b). *QA-BLCL-000-023-OrganogramaVersãoSimplificada-V7PT-27JUL2022* (p. 1).
- BlueClinical. (2023). *BlueClinical - Ensaios Clínicos / Clinical Trials*. <https://www.blueclinical.com/>
- Brandão, I. (2021). *Differentiating Factors of Clinical Trial Sites in Portugal* [Universidade de Coimbra]. <http://hdl.handle.net/10316/99012>
- Carvalho, C. (2021). *Relatório de Estágio em Coordenação de Investigação Clínica na BlueClinical Lda* [Universidade de Aveiro e Universidade NOVA de Lisboa]. <http://hdl.handle.net/10362/116234>
- CEIC. (2011). *Documento Sobre o Pagamento a Participantes em Ensaios Clínicos*.
- CEIC. (2015). *Documento Orientador CEIC sobre Consentimento Informado (CI) para participação em ensaios clínicos em pediatria*. 1–7.
- CEIC. (2022). *Participação de Entidades Externas aos Centros de Ensaio Para a Realização de Exames Complementares de Diagnóstico*.
- CEIC. (2023). *CEIC - Quem Somos*. <https://www.ceic.pt/quem-somos>
- Costa, F. (2021). *Coordenação de Estudos Clínicos na CUF Academic and Research Medical Center* [Universidade de Aveiro e Universidade NOVA de Lisboa]. <http://hdl.handle.net/10362/115619>

- EMA. (2016). Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) - Step 5. *Committee for Human Medicinal Products*, 1–68.
- EMA. (2023). *Welcome to the EudraCT public home page*. <https://eudract.ema.europa.eu/>
- ERS. (2009). *Consentimento Informado - Relatório Final*. 1–129.
- European Parliament and the Council of the European Union. (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of. *Official Journal of the European Communities*, 121, 1–19.
- European Parliament and the Council of the European Union. (2014). Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Official Journal of the European Union*, 57, 1–240.
- FDA. (2018). *The Drug Development Process - Step 3: Clinical Research*. <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
- Fisher, J., McManus, L., Wood, M., Cottingham, M., Kalbaugh, J., Monahan, T., & Walker, R. (2018). Healthy Volunteers' Perceptions of the Benefits of Their Participation in Phase I Clinical Trials. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 13(5), 494–510. <https://doi.org/10.1177/1556264618804962>
- Horta, S. (2018). *Interações Medicamento-Alimento: Caracterização do Conhecimento dos Profissionais de Saúde*. 1–65. <http://hdl.handle.net/10400.21/9338>
- ICH. (2022). ICH Guideline E8(R1) on General Considerations for Clinical Studies - Step 5. *Committee for Human Medicinal Products, December*, 1–25.
- ICH. (2023). *ICH Guidelines*. <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>
- INFARMED. (2016). *INFARMED - Avaliação Biodisponibilidade / Bioequivalência*. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed>

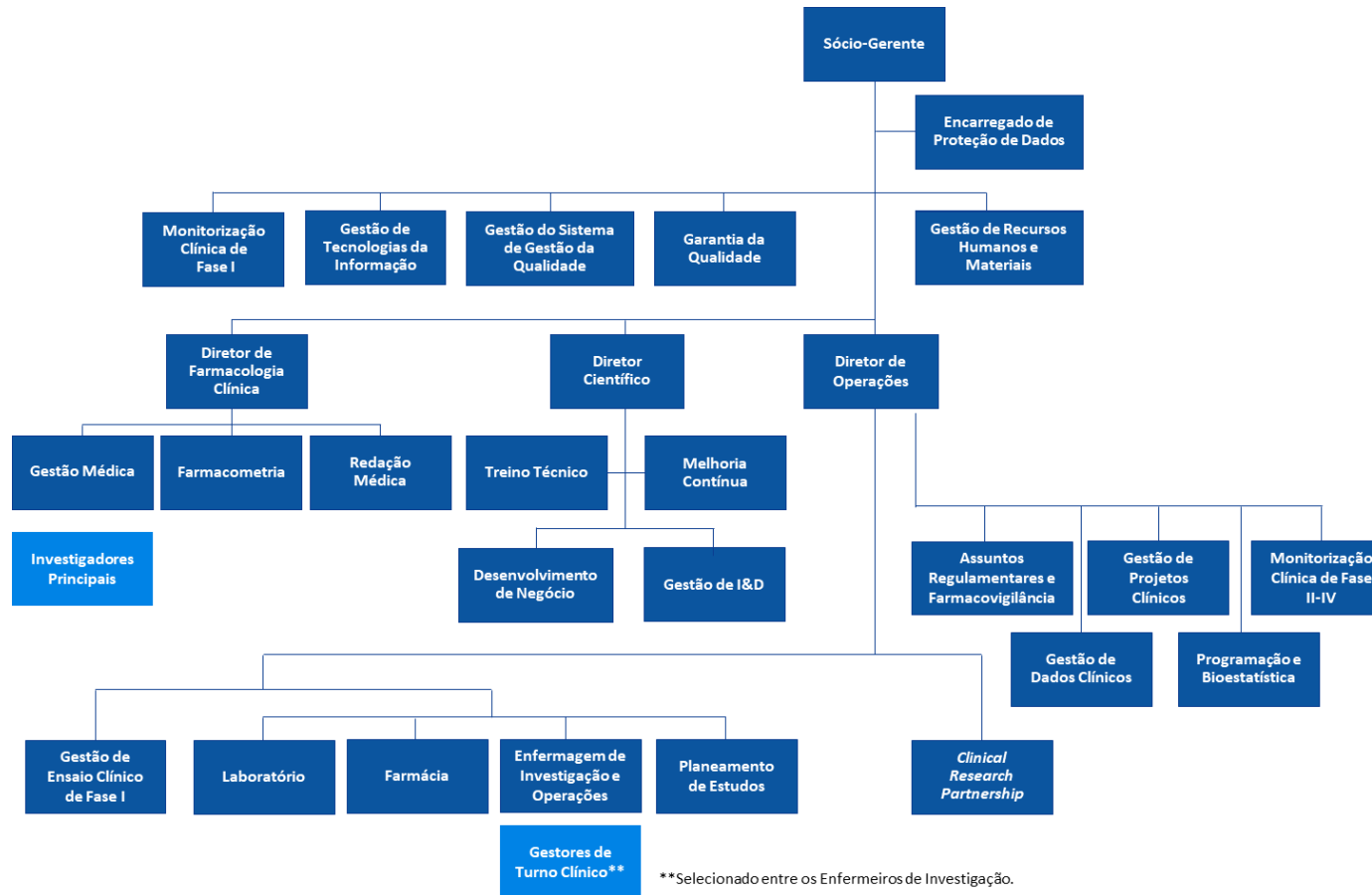
- INFARMED. (2022a). *Estatísticas da Unidade de Ensaios Clínicos Infarmed - Evolução anual*. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/6307769/2005-4T2022\\_PT/051e8cdc-56a5-5405-7921-c04a3a7b93ff](https://www.infarmed.pt/documents/15786/6307769/2005-4T2022_PT/051e8cdc-56a5-5405-7921-c04a3a7b93ff)
- INFARMED. (2022b). *Regulamento dos Ensaios Clínicos e CTIS*. Novo Regulamento Europeu Dos Ensaios Clínicos. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/novo-regulamento-europeu-de-ensaios-clinicos>
- Jonvallen, P. (2009). Compliance revisited: pharmaceutical drug trials in the era of the contract research organization. *Nursing Inquiry*, 16(4), 347–354. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1800.2009.00455.x>
- Karlberg, J., & Speers, M. (2010). Clinical Trial Players and Their Responsibilities. In *Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee* (pp. 1–160).
- Kubiak, C., Andres-Trelles, F., Kuchinke, W., Huemer, K., Thirstrup, S., Whitfield, K., Libersa, C., Barraud, B., Grählert, X., Dreier, G., Grychtol, R., Grychtol, Z., Blasko, G., Kardos, G., O'Brien, T., Cooney, M., Gaynor, S., Schieppati, A., Sanz, N., ... Demotes-Mainard, J. (2009). Common definition for categories of clinical research: A prerequisite for a survey on regulatory requirements by the European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN). *Trials*, 10, 95. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-95>
- Leite, D. (2014). *Curricular Training at a Phase I Clinical Trials Unit* [Universidade de Aveiro]. <http://hdl.handle.net/10773/13278>
- Luz, F. (2016). *Ensaios Clínicos: Evolução Regulamentar*. Ordem dos Farmacêuticos.
- Medeiros, J. (2022). *Relatório de Estágio de Coordenação em Investigação Clínica em Dois Hospitais Parceiros da BlueClinical CRP* [Universidade de Aveiro e Universidade NOVA de Lisboa]. <http://hdl.handle.net/10362/145821>
- Ministério da Saúde. (1999). Decreto-Lei n.º 207/99, de 9 de Junho, que Cria a Unidade Local de Saúde de Matosinhos. *Diário Da República — 1.ª Série*, 133, 3258–3264.
- PwC. (2013). *Ensaios clínicos em Portugal* (Issue Junho).
- PwC. (2019). *Ensaios clínicos em Portugal* (Issue Fevereiro).

- Silva, B. (2021). *Selection Criteria in Clinical Trials in Healthy Subjects: Vital Signs and Electrocardiogram Parameters* [Universidade de Coimbra]. <http://hdl.handle.net/10316/98962>
- SNS. (2023a). *Centro de Ensaaios Clínicos - ULSM*. <https://www.ulsm.min-saude.pt/category/servicos/centro-ensaaios-clinicos/>
- SNS. (2023b). *COVID-19*. <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/>
- SNS. (2023c). *Missão, Atribuições e Legislação - ULSM*. <https://www.ulsm.min-saude.pt/category/institucional/missao/>
- Thiese, M. (2014). Observational and interventional study design types; an overview. *Biochemia Medica*, 24(2), 199–210. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.022>
- U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE ClinicalTrials.gov. (2019). *A Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TBA-354 in Healthy Adult Subjects*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02288481>
- Valente, V. (2015). *Curricular Training Report as a Clinical Research Coordinator in Blueclinical Ltd* [Universidade de Aveiro]. <http://hdl.handle.net/10773/16505>

## 6. Anexos

### 6.1. Anexo I

Anexo I – Organograma simplificado da BlueClinical. Retirado de (BlueClinical, 2022b).



\*\*Selecionado entre os Enfermeiros de Investigação.

## 7. Apêndices

### 7.1. Apêndice I

Apêndice I – Tabela que resume os ensaios clínicos em que exerci atividade ao longo do estágio curricular na BlueClinical Phase I, mencionando a fase e tipo de ensaio clínico, a área de estudo e as respectivas tarefas executadas.

Fase	Tipo	Área de Estudo	Atividades Desempenhadas						
			Reunião de Implementação	Montagem do Processo do Participante	Gestão dos Dossiers	Desenho de Formulários para Recolha de Dados	Verificação de SD	Preenchimento do eCRF	Visitas de Monitorização
I	Biodisponibilidade e Bioequivalência	<b>Endocrinologia</b>		✓		✓	✓	✓	
I	Biodisponibilidade e Bioequivalência	<b>Hematologia</b>	✓	✓					
I	Biodisponibilidade	<b>Oncologia</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
I	Biodisponibilidade e Bioequivalência	<b>Psiquiatria</b>			✓				
I	Biodisponibilidade e Bioequivalência	<b>Psiquiatria</b>		✓			✓	✓	✓
I	Bioequivalência	<b>Psiquiatria</b>	✓	✓	✓		✓	✓	✓
I	Segurança, Tolerabilidade e Farmacocinética	<b>Reumatologia</b>			✓				

## 7.2. Apêndice II

**Apêndice II – Tabela que contempla as principais atividades realizadas no decorrer do estágio curricular na BlueClinical CRP, em específico na parceria com a ULSM, por estudo clínico. Inclui a área clínica, indicação terapêutica, tipo e fase do estudo. EC – Ensaio Clínico; EO – Estudo Observacional; NA – Não Aplicável.**

Área Clínica / Indicação Terapêutica	Tipo	Fase	Principais Atividades Desempenhadas									
			Questionário de Feasibility	SQV	Submissão ao CA	Preparação das Visitas	Acompanhamento de Visitas	Envio de Amostras Biológicas	Preenchimento do eCRF	ISF	MV	
<b>Cardiologia</b> Insuficiência cardíaca	EC	III				✓						
<b>Cardiologia</b> Doença cardiovascular aterosclerótica	EC	III				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Dermatologia</b> Dermatite atópica	EC	III			✓							
<b>Endocrinologia</b> Diabetes tipo 2	EC	III				✓	✓	✓	✓	✓		
<b>Endocrinologia</b> Diabetes tipo 2 e obesidade	EC	III				✓	✓	✓	✓	✓		
<b>Endocrinologia</b> Obesidade	EC	III				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Imunoalergologia</b> Dermatite atópica	EC	III/IV				✓	✓	✓				

Área Clínica / Indicação Terapêutica	Tipo	Fase	Principais Atividades Desempenhadas									
			Questionário de Feasibility	SQV	Submissão ao CA	Preparação das Visitas	Acompanhamento de Visitas	Envio de Amostras Biológicas	Preenchimento do eCRF	ISF	MV	
<b>Imunologia</b> Asma	EC	III				✓				✓		
<b>Infeciologia</b> COVID-19	EC	II								✓		✓
<b>Infeciologia</b> COVID-19	EC	II	✓									
<b>Neurologia</b> Demência frontotemporal	EO	NA						✓		✓		✓
<b>Neurologia</b> Demência frontotemporal	EC	II			✓							
<b>Neurologia</b> Esclerose múltipla	EC	III		✓								
<b>Neurologia</b> Esclerose múltipla	EO	NA			✓							
<b>Neurologia</b> Alzheimer precoce	EC	III				✓				✓	✓	✓
<b>Oncologia</b> Cancro da mama	EC	III				✓	✓		✓			
<b>Oncologia</b> Cancro esofágico	EC	III				✓	✓					

Área Clínica / Indicação Terapêutica	Tipo	Fase	Principais Atividades Desempenhadas									
			Questionário de <i>Feasibility</i>	SQV	Submissão ao CA	Preparação das Visitas	Acompanhamento de Visitas	Envio de Amostras Biológicas	Preenchimento do eCRF	ISF	MV	
<b>Otorrinolaringologia</b> Rinossinusite crónica com pólipos nasais e asma comórbida	EC	IV				✓	✓		✓	✓		
<b>Pneumologia</b> Fibrose pulmonar idiopática	EC	III				✓	✓					