



CATÓLICA  
ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

---

PORTO

GESTÃO DOS PROCESSOS INERENTES À  
IMPLEMENTAÇÃO E CONDUÇÃO DE  
ENSAIOS CLÍNICOS DE FASE I

por

Ana Sofia Pinheiro Duarte

Julho 2023



CATOLICA  
ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

## GESTÃO DOS PROCESSOS INERENTES À IMPLEMENTAÇÃO E CONDUÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS DE FASE I

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

Por

Ana Sofia Pinheiro Duarte

**Orientador(a):** Doutora Ana Filipa Silva

**Tutor(a):** Professora Doutora Ana Oliveira

Julho 2023



## Resumo

Ao longo das últimas décadas tem ocorrido um grande crescimento na área da investigação clínica, nomeadamente nos ensaios clínicos. Os ensaios clínicos são um conjunto de procedimentos de investigação conduzidos no Homem, representando uma etapa importante no processo de inovação e desenvolvimento de novas terapêuticas que podem mudar o curso do tratamento de muitas patologias e fazer a diferença na vida de muitos doentes.

Este estágio foi realizado na BlueClinical, mais especificamente na Unidade de Fase I localizada no Hospital da Prelada, e teve como principal objetivo enumerar as etapas desde o pré-ensaio até ao pós-ensaio e caracterizar a função de CTA.

Neste relatório está presente a definição de ensaio clínico, qual a sua história, a definição de medicamento experimental, quais as fases de desenvolvimento do medicamento, tipos de ensaios, benefícios e barreiras nos ensaios clínicos e qual a situação destes em Portugal.

Mais à frente dá-se destaque à empresa onde se realizou o estágio curricular, a BlueClinical, e de seguida são enumeradas as etapas para a realização de um ensaio clínico, desde a sua preparação, passando pelo durante, até ao após. Este relatório termina com as principais conclusões e trabalhos futuros.

Palavras-chave: ensaios clínicos, BlueClinical, medicamento.

## **Abstract**

Over the last few decades there has been a great growth in the area of clinical research, namely in clinical trials. Clinical trials are a set of research procedures conducted in humans, representing an important step in the process of innovation and development of new therapies that can change the course of treatment of many pathologies and make a difference in the lives of many patients.

This internship was carried out at BlueClinical, more specifically in the Phase I Unit located at Hospital da Prelada, and had as its main objective to enumerate the steps from the pre-trial to the post-trial and characterize the CTA function.

This report presents the definition of a clinical trial, its history, the definition of an experimental drug, the stages of drug development, types of trials, benefits and barriers in clinical trials and the status of clinical trials in Portugal.

Further on, the company where the curricular internship was carried out, BlueClinical, stands out. Subsequently, the steps for conducting a clinical trial are listed, from the preparation of the clinical trial, through the during, to the after the clinical trial, ending with the main conclusions.

Keywords: clinical trials, BlueClinical, drug.

## **Agradecimentos**

Esta etapa que termino, representa um objetivo da minha vida pessoal e profissional, que não é apenas mérito meu e de um trabalho e empenho individual, mas sim de um conjunto de entidades que tornaram possível a conclusão deste mestrado que agora chega ao fim.

Desta forma, gostaria de agradecer a todos aqueles que, direta ou indiretamente, deram o seu contributo, nos momentos de ansiedade, glória, sucesso e insucesso, exaustão e sobretudo de alegria.

Aos meus queridos pais, pelo apoio, esforço e encorajamento que fizeram com que os meus sonhos fossem possíveis de realizar. A eles devo tudo. Ao meu irmão que foi sempre um modelo exemplar a seguir pelo qual me guiei. À minha restante família que sempre me apoiou.

Aos meus colegas de trabalho por me terem transmitido conhecimentos que levarei comigo para toda a vida (profissional e pessoal), em especial à Dra. Ana Filipa Silva, minha orientadora, pela sua disponibilidade e pelo auxílio prestado na execução deste relatório.

Aos meus novos amigos do trabalho, amigos para toda a vida, que sempre me apoiaram e ajudaram a ultrapassar desafios que foram surgindo no estágio.

Aos meus amigos mais antigos que sempre desejaram o meu sucesso académico e que continuam sempre do meu lado para os bons e maus momentos.

À minha avó, que desde sempre acreditou e lutou para que hoje eu terminasse esta etapa.

A todos estes, muito obrigada por fazerem parte desta etapa da minha vida, sem vocês não seria possível.

# Índice

Resumo .....	2
Abstract.....	3
Agradecimentos .....	4
Lista de figuras .....	7
Lista de tabelas .....	8
Lista de abreviaturas .....	9
Capítulo 1. Introdução .....	11
Enquadramento .....	11
Objetivos.....	11
Metodologia .....	11
Estrutura.....	12
Capítulo 2. Ensaio Clínicos.....	13
História dos ensaios clínicos.....	13
Boas Práticas Clínicas e os Regulamentos.....	15
Medicamento experimental.....	15
Fases de desenvolvimento do medicamento .....	16
Tipos de Ensaio Clínicos.....	18
Benefícios e barreiras dos Ensaio Clínicos .....	28
Ensaio Clínicos em Portugal .....	29
Capítulo 3. BlueClinical .....	33
História da BlueClinical.....	33
Unidades BlueClinical .....	34
Organograma da BlueClinical.....	36
Departamentos BlueClinical Fase I .....	36

Coordenador da Gestão Ensaio Clínicos ou <i>Coordinator of Phase I Clinical Trial Management</i> (CTM) .....	36
Coordenador de Ensaio Clínicos ou <i>Clinical Trial Coordinator</i> (CTC).....	37
Assistente de Ensaio Clínicos ou <i>Clinical Trial Assistant</i> (CTA).....	37
Capítulo 4. Etapas para a realização de um Ensaio Clínic	39
Preparação do ensaio clínic.....	39
1. Identificação do centro de ensaios clínicos .....	39
2. Visita de Qualificação .....	40
3. Submissão do estudo às autoridades competentes .....	40
4. Visita de início .....	40
5. Recrutamento de Voluntários.....	40
6. Consulta de Screening.....	41
Durante o ensaio clínic.....	42
1. Internamento/ Confinamento.....	42
2. Visita de Fim de Estudo .....	44
Após o Ensaio Clínic .....	44
1. Introdução de dados no CRF .....	44
2. Visita de Fecho.....	47
Capítulo 5. Discussão e principais conclusões .....	49
Bibliografia.....	50
Anexos.....	53

## **Lista de figuras**

Figura 1 - Ensaio Clínicos submetidos por fase (INFARMED, 2016).....	30
Figura 2 - Ensaio Clínicos a nível mundial (WHO 2022).....	31
Figura 3 - Número de ensaios clínicos realizados por região (WHO, 2022).....	31
Figura 4 - Número de ensaios clínicos realizados em Portugal (WHO, 2022). ....	31
Figura 5 - Doenças mais estudadas através dos ensaios clínicos (WHO, 2022). ....	32
Figura 6 - eCRF (Viedoc, 2023).....	45

## **Lista de tabelas**

Tabela 1 - Vantagens e Desvantagens da Randomização (Gorbach, 1996).....	20
Tabela 2 - Vantagens da ocultação (Gorbach, 1996).....	21
Tabela 3 - Auditoria vs Inspeção (Adaptado de EudraLex (2014)).....	24
Tabela 4 - Tipos de estudos realizados na BlueClinical. (Adaptado de (BlueClinical, 2022)). .....	34

## **Lista de abreviaturas**

AICIB – Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica

BABE- Ensaios de biodisponibilidade e bioequivalência

BI – Brochura do Investigador

BPC- Boas Práticas Clínicas

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados

CRC – *Clinical Research Coordinator*

CRF – *Case Report Form*

CRO – Organização Representativa de Pesquisa Clínica

CRP – Parceria de Pesquisa Clínica

CTA – *Clinical Trial Assistant*

CTC – *Clinical Trial Coordinator*

CTM – *Clinical Trial Management*

ECG – Eletrocardiograma

eCRF – *Electronic Case Report Form*

EMA – *European Medicines Agency*

EUA -Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

ICF – *Informed Consent Form* ou Consentimento Informado

ICH – Conferência Internacional para a Harmonização

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

R&D – *Research and Development*

SD – *Source Document*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SOP – *Standard Operating Procedure* ou Procedimentos Operacionais Padrão

# Capítulo 1. Introdução

## Enquadramento

O sector da saúde tem vindo a transformar-se ao longo das últimas décadas. As suas áreas de desenvolvimento estão agora amplamente diversificadas, tendo havido um grande crescimento na área da investigação clínica, nomeadamente nos ensaios clínicos.

Os ensaios clínicos são um conjunto de procedimentos de investigação conduzidos no Homem, representando uma etapa importante no processo de inovação e desenvolvimento de novas terapêuticas que podem mudar o curso do tratamento de muitas patologias e fazer a diferença na vida de muitos doentes (Infarmed, 2016) . Para a execução destes ensaios, existem centros de ensaios clínicos altamente qualificados para uma boa prática clínica.

Os ensaios clínicos permitem a melhoria de terapêuticas inovadoras que conseqüentemente melhoram a qualidade de vida dos indivíduos, a economia dos países, o conhecimento e o desenvolvimento de profissionais de excelência no setor da saúde.

O estágio realizado na BlueClinical, mais especificamente na Unidade de Fase I localizada no Hospital da Prelada, teve como objetivo compreender a gestão dos processos inerentes à implementação e condução de ensaios clínicos de Fase I e caracterizar a função de *Clinical Trial Assistant* (CTA).

## Objetivos

O principal objetivo deste estágio e do respetivo relatório de estágio é enumerar as etapas desde o pré-ensaio até ao pós-ensaio e caracterizar a função de CTA, referindo os principais desafios e sugestões de melhoria.

## Metodologia

Para desenvolver o relatório de estágio, foi necessário adotar uma metodologia, começando assim pela:

1. Revisão Bibliográfica;
2. Realização das tarefas de CTA;
3. Recolha e tratamento dos dados necessários;

#### 4. Conclusões finais.

Para iniciar este relatório, começou-se por fazer uma pesquisa extensa, começando por procurar informações sobre a fundamentação teórica dos ensaios clínicos e informações sobre a empresa onde se realizou o estágio, formando uma revisão bibliográfica.

Após a obtenção de todos os conceitos necessários, e após todas as formações exigidas, passou-se à realização das tarefas, de CTA, pretendidas durante o estágio.

Assim que os dados fundamentais foram recolhidos, e após a experiência real, foi possível encontrar estratégias e meios de melhorar o processo de introdução de dados.

#### Estrutura

O relatório de estágio está dividido em 5 capítulos.

O capítulo 1 é uma pequena introdução ao tema do relatório, explicando alguns temas chave.

O capítulo 2 é uma revisão bibliográfica onde se explica o que é um ensaio clínico, qual a história dos ensaios clínicos, a definição de medicamento experimental, quais as fases de desenvolvimento do medicamento, tipos de ensaios clínicos, as boas práticas clínicas (BPC) e os regulamentos, benefícios e barreiras nos ensaios clínicos e qual a situação destes em Portugal.

O capítulo 3 dá destaque à empresa onde se realizou o estágio curricular, a BlueClinical. Neste capítulo é possível conhecer a história da BlueClinical, as suas unidades, organograma, departamentos, e ainda, as funções do Coordenador da Gestão Ensaios, do Coordenador de Ensaios Clínicos e do Assistente de Ensaios Clínicos.

No capítulo 4 são enumeradas as etapas para a realização de um ensaio clínico, desde a sua preparação, passando pelo durante, até ao após o ensaio clínico.

Por fim, no capítulo 5 realizou-se a discussão e tirou-se as principais conclusões.

## Capítulo 2. Ensaio Clínicos

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo lento (normalmente com duração entre 10 a 15 anos) e de grande investimento económico e pessoal. A investigação é um dos seus pilares, pois baseia-se no estudo da doença, na identificação dos alvos terapêuticos e na validação do papel das novas moléculas (PwC & APIFARMA, 2013).

Os ensaios clínicos são qualquer estudo experimental realizado em seres humanos saudáveis ou doentes destinado a avaliar os resultados de uma intervenção preventiva, terapêutica ou diagnóstica. Segundo a Assembleia da República (2014), estes podem ser definidos como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.

Estes podem ser ensaios clínicos sem intervenção ou com intervenção, sendo que os primeiros são chamados de Estudos Observacionais, contemplando exclusivamente a observação, e os segundos são caracterizados por uma investigação que provoque qualquer alteração dos comportamentos dos voluntários, com a finalidade de descobrir ou verificar efeitos na saúde (Apifarma & AICIB, n.d.).

### História dos ensaios clínicos

A história dos ensaios clínicos inicia-se em 1747 quando James Lind comparou diferentes dietas em 12 marinheiros doentes, os melhores resultados vieram da adição de frutas cítricas à dieta, o que levou à inclusão de limões nas rações dos marinheiros em longas viagens marítimas (Rozenfeld, 2013). Em 1900, Walter Reed conduziu uma investigação sobre a febre amarela que permitiu concluir que o mosquito era o seu principal transportador e transmissor. Os voluntários eram soldados do exército americano e imigrantes espanhóis, e já nesta altura assinaram um contrato escrito (esboço do consentimento informado) onde eram identificados os riscos e também as compensações (A3D & UNAVE, n.d.).

Em 1906, o presidente Theodore Roosevelt cria a *Food and Drug Administration* (FDA) para garantir a segurança dos alimentos, medicamentos e outros produtos regulamentados protegendo a saúde pública dos Estados Unidos (A3D & UNAVE, n.d.).

Entre os anos 1940 e 1945, durante a segunda Guerra Mundial na Alemanha, foram realizadas experiências médicas nazis. Foram produzidas atrocidades médicas inigualáveis de experimentação nos campos de concentração a prisioneiros de guerra, judeus, ciganos e crianças. Consequentemente, em 1947, ocorreu o julgamento de médicos nazis no Tribunal de Nuremberga, estabelecendo 10 regras, segundo as quais os médicos deveriam orientar as suas experiências em humanos (obrigatoriedade do Consentimento Informado Voluntário, critério do risco-benefício, dor e sofrimento desnecessário deveria ser evitado, ...), originando assim o Código de Nuremberga (A3D & UNAVE, n.d.).

Mais tarde, entre o final dos anos 50 e início dos anos 60, um medicamento (Talidomida) aprovado como sedativo na Europa foi usado durante a gravidez para evitar enjoos matinais, afetando mais de 15.000 fetos, sendo que, mais de 12.000 nasceram com malformações, sobrevivendo apenas 8.000 ao 1º ano de vida. Este evento alertou para a consciência dos profissionais de saúde e também do público relativamente às reações adversas medicamentosas e à conceção de Estruturas de Vigilância dos Efeitos Indesejáveis dos Medicamentos, criando assim a Legislação de Medicamentos – Eficácia e Segurança, a Lei Kauffman Harris, em 1962 (A3D & UNAVE, n.d.).

Em 1964, foi realizada a Declaração de Helsínquia, um importante documento ético na área da investigação biomédica, contendo recomendações para os médicos e outros voluntários na investigação biomédica envolvendo seres humanos, estabelecendo regras para distinguir investigação terapêutica de investigação não terapêutica, recomendando o Consentimento Informado por escrito do voluntário e solicitando a revisão e aprovação prévia do protocolo de investigação por uma comissão de ética (A3D & UNAVE, n.d.).

A *European Medicines Agency* (EMA) foi criada em 1995, e é responsável pela avaliação científica, supervisão e monitorização da segurança dos medicamentos para uso humano e veterinário na União Europeia (A3D & UNAVE, n.d.).

Em 1990, a Conferência Internacional para a Harmonização (ICH) reuniu os três mercados farmacêuticos globais: a Europa, o Japão e os Estados Unidos da América (EUA), para promoverem iniciativas ao aumento da eficiência no desenvolvimento de novos medicamentos. Em 1997, a ICH instituiu pela primeira vez as BPC que corresponde a um conjunto de critérios éticos e científicos standard aplicáveis ao “planeamento, condução e monitorização dos ensaios clínicos, de forma a assegurar um padrão internacional de qualidade ética e científica,

garantindo não só a credibilidade, a precisão dos dados e dos resultados relatados, bem como a proteção do direito, integridade e confidencialidade dos indivíduos voluntários”. A EMA tem um papel importante na aplicação das BPC (A3D & UNAVE, n.d.).

Atualmente este é um tema que continua a ser estudado e melhorado ao longo dos anos, tendo ainda muito por onde descobrir e inovar.

## Boas Práticas Clínicas e os Regulamentos

As BPC são todos os critérios que cumprem com os padrões reconhecidos para a realização de estudos de investigação clínica. Estes padrões aplicam-se a todos os aspetos dos ensaios clínicos, desde o design do protocolo, monitorização e auditoria, até ao registo, análise e relatório de dados de pesquisa. Este foi um processo implementado para garantir que todos os dados e resultados relatados sejam confiáveis e precisos (Liu & Davis, 2010).

O maior objetivo das BPC é proteger a saúde pública, os direitos, o bem-estar e a confidencialidade dos voluntários.

## Medicamento experimental

Um medicamento experimental é uma “forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado tenha sido autorizada, mas sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada” (Assembleia da República, 2014).

O medicamento experimental deve estar armazenado na farmácia hospitalar num local específico e unicamente dedicado à investigação clínica. O seu armazenamento e dispensa devem obedecer a um conjunto de regras rigorosas: o local deve ter acesso restrito, controlo de temperatura e os equipamentos como arcas congeladoras e frigoríficos devem ter mecanismos de controlo e alerta para eventuais desvios verificados (A3D & UNAVE, n.d.).

Segundo Liu e Davis, (2010), “de cada 5.000 a 10.000 novos compostos identificados em testes de laboratório, apenas cinco podem se qualificar para testes em humanos, desses cinco, talvez um possa receber aprovação da FDA dos EUA para comercialização.”.

## Fases de desenvolvimento do medicamento

A fase de investigação e desenvolvimento de um medicamento experimental envolve um programa pré-clínico (cerca 3-5 anos), seguido de um programa clínico (cerca 3-10 anos) antes que possa ser comercializado e adquirido pelos doentes.

Os estudos pré-clínicos são iniciados quando existem novos compostos que mostram resultados promissores a nível laboratorial. Assim, o medicamento experimental passa por uma avaliação do potencial farmacológico e terapêutico e uma avaliação do metabolismo e toxicidade do composto em animais, estabelecendo limites para o uso seguro do tratamento ao serem administrados em humanos para uso farmacológico (Rask-Andersen, Almén, e Schiöth, 2011).

Depois da fase pré-clínica, existem 4 fases indispensáveis para o resto do processo:



Gráfico 1 – Fases de desenvolvimento do medicamento

### **Fase I - Ensaios de Farmacologia Humana - Avaliação do perfil de segurança em indivíduos saudáveis**

Na fase I ocorre a primeira administração do medicamento no Homem tendo objetivos não-terapêuticos. Esta é realizada normalmente na população saudável para reunir informação de segurança e tolerabilidade do novo fármaco, percebendo o perfil farmacocinético da molécula em estudo, compreendendo a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Nesta fase a população é muito reduzida (entre 20 a 100 voluntários, durante um curto período de tempo) e pode incluir tanto pessoas com doença como voluntários saudáveis. O principal objetivo é avaliar o metabolismo e a farmacocinética do medicamento (Apifarma e AICIB, n.d.).

A fase I inclui os estudos de bioequivalência, realizados com base em estudos de biodisponibilidade entre o novo fármaco genérico e um de referência, possuindo ambos a mesma composição quantitativa e qualitativa de substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica (di Lazzaro, Pilato, Dileone, Tonali, & Ziemann, 2005).

**Fase II - Ensaios Exploratórios** - Avaliação da eficácia, segurança a curto-prazo e determinação da dose do medicamento

Após o sucesso na fase anterior segue-se a fase II, cujos objetivos envolvem a avaliação da eficácia terapêutica e a toxicidade da nova molécula em indivíduos portadores da patologia em estudo. Nesta fase é avaliado se o medicamento é adequado para tratar a doença em questão e quais os eventos adversos numa população mais alargada. A fase II pode ser dividida em duas fases: a fase IIa que permite a demonstração da ação farmacológica em doentes e a fase IIb que identifica a relação entre diversas doses, a eficácia e a tolerabilidade, possibilitando assim, a determinação da dose terapêutica adequada para a fase seguinte do ensaio (Rashighi & Harris, 2017). Esta fase envolve 200 a 600 voluntários selecionados de acordo com critérios rigorosos, originando deste modo um grupo homogêneo sujeito a monitorização cautelosa (Apifarma & AICIB, n.d.).

**Fase III - Ensaios Confirmatórios** - Avaliação numa população alargada e comparação com alternativas terapêuticas existentes

Esta fase tem como objetivo determinar a eficácia e segurança da nova terapêutica comparativamente com outra já existente no mercado ou placebo. Aplicado a uma amostra alargada de voluntários com a patologia em estudo, monitorizada durante períodos mais longos, possibilita a identificação de eventos adversos raros e apenas identificáveis a longo prazo (Apifarma & AICIB, n.d.).

**Fase IV – Ensaios de Uso Terapêutico** - Monitorização do perfil de segurança a longo-prazo

Na fase IV o medicamento é disponibilizado à população de doentes em contexto da vida real, após a aprovação da autorização de introdução no mercado do medicamento, e assim é reunida informação sobre a utilização do medicamento a longo prazo (Apifarm e AICIB, n.d.).

É nesta fase que ocorre o aprofundamento do conhecimento do medicamento, através das interações com outros medicamentos, assim como, a exploração de novas indicações terapêuticas e novas vias de administração (Karlberg e Speers, 2010).

## Tipos de Ensaio Clínicos

### Ensaio de biodisponibilidade e bioequivalência (BABE)

Tanto a biodisponibilidade como a bioequivalência concentram-se na libertação do medicamento e na subsequente absorção na circulação sistêmica (Biopharmaceutics, 2014).

#### 1. Biodisponibilidade

A biodisponibilidade de um fármaco é definida como a extensão e a taxa em que o ingrediente ativo do fármaco ou a sua fração ativa é absorvida e se torna disponível no seu local de ação.

Para a maioria dos medicamentos que são administrados por via oral, as substâncias ativas são libertadas no trato gastrointestinal e chegam ao seu local de ação através da circulação sistêmica (CADTH, 2012).

#### 2. Bioequivalência

Se dois medicamentos são bioequivalentes, não há diferenças clinicamente significativas na sua biodisponibilidade. Existe então um medicamento genérico que irá ser comparado com o medicamento já comercializado (Chow, 2014).

No caso dos ensaios de bioequivalência, os voluntários que tomem o medicamento genérico no primeiro período, tomarão no segundo período o medicamento de marca, e vice-versa (Chow, 2014).

Quando dois medicamentos são reivindicados como bioequivalentes, assume-se que eles proporcionarão o mesmo efeito terapêutico ou que são terapêuticamente equivalentes (Chow, 2014).

### Ensaio de Crossover

No ensaio cruzado cada paciente receberá ambas as opções de tratamento, uma seguida pela outra em dois ou mais períodos. Os tratamentos serão administrados na ordem A seguida de B (AB) ou inversa (BA) (Machin, Day, e Green, 2007). Deverá existir um intervalo entre as diferentes fases de tratamento (período de “washout”).

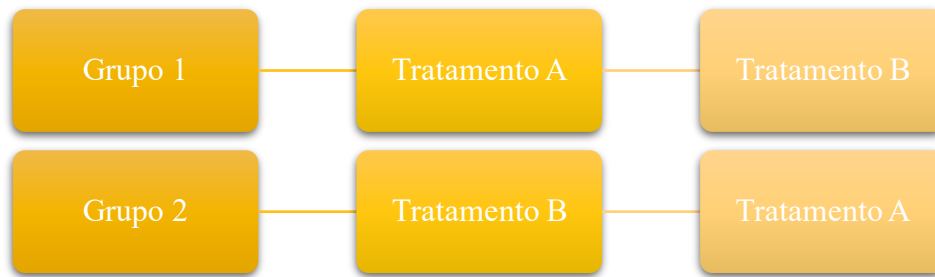


Gráfico 2 - Ensaios Crossover com dois períodos.

### Não Randomização vs Randomização

#### Método sem randomização

- Atribuição de um tratamento ao paciente de forma não aleatória;
- O paciente poderá eleger o grupo de tratamento ou o tratamento pode ser atribuído pelo investigador.

Este é um método que deteta a associação entre a intervenção e o resultado, no entanto, existe a possibilidade desta associação ser devida a um outro fator (Gorbach, 1996).

#### Randomização

- Processo mais utilizado em investigação clínica;
- Utiliza elementos aleatórios para determinar esta atribuição, diminuindo a probabilidade de interferências estatísticas;
- Diferenças observadas unicamente devido a tratamento(s) (Gorbach, 1996).

#### Procedimento da randomização:

1. Cada paciente terá um número de randomização único;
2. Através de um sistema eletrónico é alocada aleatoriamente uma determinada caixa de tratamento identificada com um número;
3. O médico prescreve com base na informação fornecida pelo sistema;
4. O tratamento é preparado pela equipa farmacêutica;
5. Administração do tratamento ao paciente (Gorbach, 1996).

<b>Vantagens da randomização</b>	<b>Limitações da randomização</b>
Diminuição de viés de seleção, alocação não determinada por investigadores, equipa de investigação, ou pelo paciente	Ferramenta importante, mas que pode ser limitada por questões éticas e práticas- expor doentes a um tratamento que hipoteticamente poderá ser inferior ao tratamento atual pode ser considerado eticamente incorreto
Todos os voluntários têm a mesma oportunidade de serem alocados para cada grupo em estudo	Por vezes, o facto de ser randomizado, limita a aceitação por parte do voluntário- menor taxa de recrutamento
Comparabilidade- distribuição dos fatores Imparcialidade	São estudos mais caros e mais longos
Alocação imprevisível	

Tabela 1 - Vantagens e Desvantagens da Randomização (Gorbach, 1996).

### Modelos de randomização

- Simples - método de fácil execução, mas que pode levar a grupos desequilibrados - menor poder estatístico;
- Em bloco - divisão dos potenciais voluntários em blocos de forma a “n” serem alocados no bloco A e “n” no bloco B;
- Randomização estratificada - por características. Funciona como uma medida de segurança, cujo objetivo principal é evitar a formação de grupos de tratamento com muitas diferenças;
- Randomização desigual – quando um dos objetivos é conhecer o perfil geral do tratamento pode-se considerar a colocação de mais de metade dos doentes no mesmo tratamento, mesmo que envolva alguma perda de significância estatística (Pockoc, 1983) (Gorbach, 1996).

### Ensaio clínico aberto vs Ensaio clínico com ocultação

#### Ensaio clínico aberto:

- Estudo em que tanto o investigador como o doente sabem qual a medicação que está a ser administrada (*unblinded, non-blinded, ou open label*);

Ensaio clínico com ocultação:

- Os voluntários podem mudar o seu comportamento de um modo tendencioso se souberem qual o tratamento recebido, por isso criaram-se os ensaios clínicos com ocultação:
  - Ensaio Clínico em Ocultação Simples: o investigador sabe que tratamento o doente está a receber, mas o doente não tem acesso a essa informação;
  - Ensaio Clínico em Dupla Ocultação: nem o doente, nem o investigador sabem que tratamento o doente está a receber;
  - Ensaio Clínico em Tripla Ocultação: o doente, investigador e todos aqueles responsáveis pela avaliação dos resultados desconhecem qual o tratamento designado (Gorbach, 1996).

### **Vantagens da ocultação**

Nas reações e respostas dos voluntários - diminuição das “respostas psicológicas” à intervenção

Menor possibilidade dos investigadores transferirem as suas crenças ou posturas aos voluntários

Sem interferência da equipa de investigação, doentes ou avaliadores de resultados

Maior a confiança nos resultados obtidos

Tabela 2 - Vantagens da ocultação (Gorbach, 1996).

### **Autoridades competentes e intervenientes**

As autoridades competentes têm um papel fundamental na submissão e na condução de ensaios clínicos, através da aprovação da sua realização, assegurando a conformidade com as orientações internacionais e a legislação nacional.

Em Portugal, destaca-se a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., (INFARMED, I.P.), que tem como missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, assim como, assegurar o cumprimento das normas aplicáveis à autorização de ensaios clínicos com medicamentos, bem como o controlo do cumprimento das boas práticas clínicas na sua realização (INFARMED, 2016).

A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) é, segundo a Assembleia da República (2014), “um organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros,

incumbido de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos voluntários nos estudos clínicos”. A CEIC foi criada em 2005 e é constituída por profissionais nas áreas da bioética, da genética, da medicina, das ciências farmacêuticas, da farmacologia clínica, da enfermagem, da bioestatística, da jurídica e da teológica (CEIC, n.d.).

A Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) é a entidade que garante o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais dos voluntários, de acordo com os respetivos regimes jurídicos (CNPd, n.d.).

Para uma boa condução de um ensaio clínico, é necessário que existam diferentes entidades organizadas e com vastos conhecimentos nesta área, entre elas: o centro de ensaio clínico, o promotor, o investigador, a comissão de ética, o investigador principal, o enfermeiro do estudo, o farmacêutico do estudo, o técnico do estudo, o coordenador do ensaio, o monitor, o sistema de qualidade, entre outros.

#### Centros de Ensaio Clínicos

- Integrado em organizações de saúde, públicas ou privadas, ou entidades que congreguem e conciliem todos os requisitos necessários para a realização de ensaios clínicos, incluindo recursos humanos e instalações adequadas (Luz, 2016).

#### Promotor

- “Pessoa, singular ou coletiva, instituto ou organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um ensaio clínico” (Assembleia da República, 2004);
- Pode ser uma companhia farmacêutica, uma organização governamental ou não governamental, um investigador ou grupo de Investigadores.

#### Investigador

- Um investigador clínico é um profissional da área da saúde, geralmente médico, que realiza pesquisas clínicas para avaliar a eficácia e segurança de novos tratamentos, de acordo com as BPC e a Legislação. Este é responsável por planear, conduzir e supervisionar ensaios clínicos e por assegurar que tanto ele como toda a equipa, cumprem os requisitos para conduzir o ensaio clínico (A3D & UNAVE, n.d.).

### Enfermeiro do Estudo

- Avaliação de sinais vitais, colheita de amostras biológicas para análises entre outros procedimentos de segurança no ensaio;
- Administração do medicamento experimental;
- Ensino sobre a doença, tratamento, identificação de sinais ou sintomas (A3D e UNAVE, n.d.).

### Técnico do Estudo

- Técnicas específicas para avaliação do diagnóstico e tratamento, como:
  - Processamento das amostras de amostras biológicas;
  - Preparação do envio das amostras para o laboratório central (A3D e UNAVE, n.d.).

### Farmacêutico do Estudo

- Assegurar e gerir o correto armazenamento do medicamento experimental;
- Manter os registos da receção, dispensa e devolução do medicamento experimental;
- Controlo da adesão ao tratamento e comunicação da mesma aos investigadores (A3D & UNAVE, n.d.).

### Coordenador do Estudo

- Assegurar apoio logístico aos procedimentos do estudo;
- Resolução de questões;
- Arquivo da documentação do estudo;
- Disponibilidade para acompanhar as Visitas de Monitorização e/ou Auditorias (A3D & UNAVE, n.d.).

### Monitor

- Verificação da qualidade dos dados recolhidos;
- Destaque para os prazos e procedimentos definidos pelo protocolo (A3D & UNAVE, n.d.).

Sistema de gestão de qualidade:

- Assegura que a legislação e regulamentação aplicáveis são consistentemente utilizadas;
- Componentes essenciais:
  - Procedimentos escritos;
  - Qualificação e formação;
  - Controlo e garantia de Qualidade (ICH, 2016).

### Auditoria vs Inspeção

	<b>Auditoria</b>	<b>Inspeção</b>
<b>Quem faz?</b>	Promotor ou Centro de Ensaios	Agência Regulamentar (INFARMED, FDA, EMA, ..)
<b>A quem é feita?</b>	Onde o ensaio clínico se realiza; Às instalações do promotor; Ao local de fabrico do medicamento experimental; Aos laboratórios de análises.	
<b>De que tipo há?</b>	Normalmente são anunciadas: - Internas (efetuadas pela própria companhia); - Externas (efetuadas por uma companhia externa).	- Anunciadas (decorrentes da normal atividade); - Não anunciadas (normalmente efetuadas por suspeita de fraude ou de má conduta).

Tabela 3 - Auditoria vs Inspeção (Adaptado de EudraLex (2014)).

## Documentos

Toda a informação de um ensaio clínico deve ser registada, manuseada e armazenada de tal forma que possibilite o seu relato, interpretação e verificação de uma forma fiável (ICH, 2016).

Existem dois tipos de documentos em Investigação Clínica:

### 1. Documentos Essenciais

Documentos que individualmente e coletivamente permitem a avaliação da condução do estudo e a qualidade dos dados gerados:

- Brochura do Investigador (BI) (ICH, 2016):

- Documenta que toda a informação científica e atualizada sobre o Medicamento Experimental foi facultada aos Investigadores;
- O objetivo é fornecer aos envolvidos no ensaio as informações para facilitar a compreensão e conformidade com características do protocolo, como dose, intervalo de dose, métodos de administração e procedimentos de monitorização de segurança.
- Protocolo assinado e modelo do Case Report Form (CRF) (ICH, 2016):
  - Documento projetado para recolher os dados do voluntário no ensaio clínico;
  - Documentar o acordo entre o Investigador e Promotor no que se refere ao Protocolo e CRF;
- Informações a facultar ao voluntário do ensaio (ICH, 2016):
  - Consentimento Informado;
- Aspectos Financeiros do Ensaio (ICH, 2016):
  - Documentar o acordo financeiro entre o Investigador/Instituição e o Promotor do ensaio clínico;
- Acordo assinado entre as partes envolvidas (ICH, 2016);
- Parecer favorável, datado e assinado da CEIC (ICH, 2016);
- Aprovação do Protocolo pela entidade reguladora – INFARMED (ICH, 2016);
- Curriculum vitae do Investigador e co-investigadores (ICH, 2016);
- Instruções de preparação do Medicamento Experimental e outros materiais relacionados com o Ensaio (ICH, 2016);
- Relatório de Visita de Qualificação e visita de Início do Centro (ICH, 2016).

## 2. Documentos Fonte

Qualquer documento, na forma original, que contenha informações médicas, técnicas, demográficas ou outras sobre o voluntário no ensaio clínico. Documentam a existência do doente, fundamentam a adesão com o Protocolo e garantem a integridade dos dados recolhidos. São estes, todos os documentos que contenham dados clínicos, observações ou outras atividades ocorridas durante o ensaio clínico, necessárias para a reconstrução e avaliação desse ensaio (ICH, 2016).

Exemplos:

- Registos hospitalares;

- Processo Clínico;
- Registos laboratoriais;
- Ficheiros de doentes;
- Check-list de avaliação de critérios de elegibilidade;
- Registos de dispensa de medicação;
- Questionários de doentes.

### Standard Operating Procedure (SOPs)

Os Procedimentos Operacionais Padrão ou *Standard Operating Procedure* (SOPs) são instruções descritas detalhadamente para alcançar a uniformidade na execução de uma função específica. Há uma grande importância em estabelecer SOPs num centro de ensaios clínicos, uma vez que estes proporcionam uma melhor condução dos estudos, uma harmonização dos processos, das formações e treinos e da garantia da qualidade pelo meio da padronização (Shamley & Wright, 2017).

### Source Document (SD)

Inclui todas as informações recolhidas durante a prática clínica necessárias para a construção e avaliação do ensaio clínico. Este documento reúne informações como dados e registos clínicos, assim como registos hospitalares, relatórios de laboratório, registo de medicação prévia e concomitante, eventos adversos, eletrocardiogramas (ECG's), ou seja, todos os documentos escritos e impressos que sejam relevantes para a investigação clínica (Shamley & Wright, 2017).

É importante que os SDs não contenham qualquer tipo de erro para que a informação seja o mais clara e verdadeira possível, assim, qualquer alteração ou correção deve ser datada, rubricada e clarificada (caso seja necessário) e não deve cobrir ou ocultar a informação inicial, de acordo com as BPC.

### Consentimento Informado

O consentimento informado ou *Informed Consent Form* (ICF) é o documento que contém toda a informação necessária para que o voluntário possa compreender o estudo que lhe está a ser proposto. Este é de leitura obrigatória e é entregue ao voluntário no dia da primeira consulta e antes da realização de qualquer tipo de procedimento (Assembleia da República, 2014). O

consentimento informado representa a decisão, livre, esclarecida e voluntária do indivíduo, de participar no ensaio clínico (CEIC, n.d.).

As informações presentes no consentimento informado são as seguintes:

- Descrição de todos os procedimentos do estudo;
- Eventuais riscos e potenciais benefícios;
- Informações sobre o medicamento experimental;
- Informação sobre o tratamento dos dados pessoais, assim como o direito dos voluntários à privacidade e à proteção dos seus dados pessoais e clínicos durante todo o estudo (Assembleia da República, 2014);
- Desistência do ensaio: o voluntário tem o direito de desistir do ensaio clínico a qualquer momento, através da anulação do consentimento informado. Este ato não envolve qualquer responsabilização, nem prejudica a prestação de cuidados de saúde necessários (Assembleia da República, 2014);
- Informação sobre a compensação.

No final da leitura o voluntário tem a possibilidade de levar o documento para casa, e decidir em conformidade com a família e ainda de questionar e discutir com o médico todas as suas questões. Após demonstrada vontade em participar, devem ambos assinar e datar, facultando uma cópia ao voluntário.

### *Delegation of Tasks and Responsibilities*

O *Delegation of Tasks and Responsibilities* é o documento que reúne todas as funções desempenhadas pelos colaboradores durante o ensaio. Estas funções têm de ser delegadas de acordo com as suas qualificações pelo Investigador Principal no registo de delegações. Deve-se sempre assegurar que o formulário da delegação está devidamente preenchido e assinado antes que uma pessoa execute qualquer das tarefas que lhe foram delegadas (A3D & UNAVE, n.d.).

### Protocolo

O Protocolo é um documento base que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do ensaio (A3D & UNAVE, n.d.).

## Enrollment Log

O Enrollment Log é um documento eletrónico onde estão registadas todas as consultas do ensaio clínico. Neste documento é possível verificar informações como, o nome, número de participação e elegibilidade do voluntário.

## Segurança

Podem ocorrer momentos em que é preciso acionar uma abordagem em situações de emergência. Para uma resposta eficaz, é necessário que exista uma cobertura médica durante todo o ensaio, um médico “*on call*” que possa ser contactado por telefone, 24/24h, um procedimento para reportar eventos adversos sérios, um sistema de alarme para pedir ajuda em caso de emergência médica, monitorização contínua de sinais vitais e ainda um procedimento para transferir o voluntário para uma unidade diferenciada (A3D & UNAVE, n.d.).

## Benefícios e barreiras dos Ensaio Clínicos

### Benefícios

O desenvolvimento de novos medicamentos proporciona um conjunto diversificado de benefícios, diretos e indiretos, para o desenvolvimento social e económico do país.

Os ensaios clínicos representam uma mais-valia para os doentes, uma vez que, estes podem usufruir do acesso prévio e gratuito a novos medicamentos, a existência de benefício para futuros doentes, a melhoria dos cuidados assistenciais e o possível aumento da qualidade e tempo de vida do doente (PwC & APIFARMA, 2013).

Já para a comunidade científica, existe um aumento do conhecimento científico, o desenvolvimento de equipas de investigação, o estabelecimento de redes de investigação, nacionais e internacionais (PwC & APIFARMA, 2013).

A economia acaba por beneficiar da redução da despesa pública e contributo para a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Ainda cria postos de emprego qualificado para as atividades de investigação, com oportunidade de formação e treino especializado para profissionais de saúde (PwC & APIFARMA, 2013).

## Barreiras

Existem várias barreiras na evolução dos ensaios clínicos em Portugal. Começando pela falta de estratégia de promoção, da pouca literacia da população e da complexidade dos processos envolvidos nos ensaios clínicos. Também há a necessidade de haver incentivos, percursos de carreira para investigadores e equipas de investigação profissionalizadas. Uma das maiores barreiras é a falta de investimento nacional na criação ou otimização de infraestruturas dedicadas à investigação para facilitar o desenvolvimento e gestão da condução de ensaios clínicos (PwC & APIFARMA, 2013).

## Ensaio Clínicos em Portugal

A investigação clínica e os projetos de inovação biomédica têm cada vez um papel mais importante tanto a nível nacional como a nível internacional (Diário da República, 2018).

Em Portugal, um dos objetivos do Programa do XXI Governo Constitucional, que decorreu entre os anos 2015 e 2019, debruçou-se sobre a melhoria dos cuidados de saúde prestados aos cidadãos portugueses, onde a vertente da investigação clínica se insere (Diário da República, 2018).

Assim, é determinada e autorizada a criação da AICIB — Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica, no Porto. A AICIB vem promover o apoio à investigação clínica, “implementando um modelo estatutário independente, nos termos do direito privado, e preconizando tanto o financiamento por entidades do setor público como do setor privado.” (Apifarma & AICIB, n.d.).

Em Portugal, existem várias infraestruturas de saúde e de investigação clínica que reúnem a tecnologia e as condições necessárias para o desenvolvimento de ensaios clínicos da fase I à fase IV.

Estas infraestruturas estão organizadas de modo a permitirem as atividades clínicas diárias, análises laboratoriais e exames nas diferentes áreas terapêuticas. Em muitas instituições de saúde, as instalações médicas estão organizadas de forma a promover um equilíbrio entre a prática clínica e a investigação clínica (Diário da República, 2018).

É ainda de salientar que a oncologia e a neurologia são duas das principais áreas de excelência em investigação clínica em Portugal (Diário da República, 2018).

Dados de 2019, mostram que Portugal encontrava-se em 27º de 140 economias a nível mundial em relação à qualidade dos centros de investigação. Em relação à cobertura universal e qualidade do SNS, em 2018, Portugal encontrava-se em 13º lugar na Europa no total de 35 países europeus. Em 2021, foram submetidos 175 ensaios clínicos dos quais 144 foram autorizados (Diário da República, 2018).

Na figura 1, podemos verificar que existe um ligeiro aumento dos ensaios clínicos submetidos desde 2016, sendo que a fase com mais ensaios é a fase III.

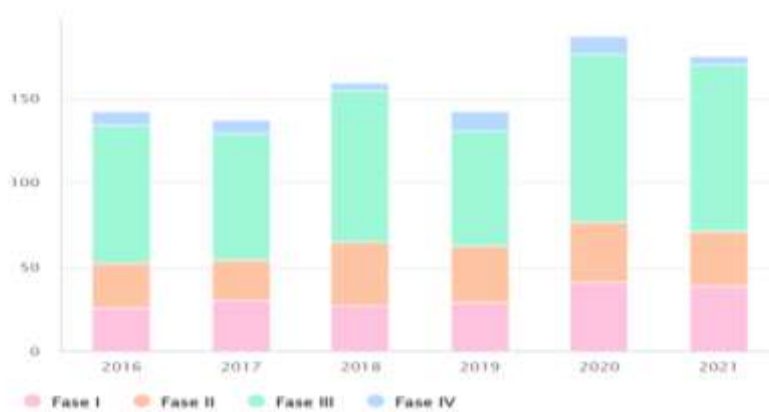


Figura 1 - Ensaios Clínicos submetidos por fase (INFARMED, 2016).

Portugal tem vindo a evoluir na legislação, nas diretrizes europeias, na criação de iniciativas e organismos de modo que a investigação clínica possa crescer cada vez mais. Assim, tem-se vindo a registar uma evolução positiva na realização de ensaios clínicos em Portugal (Diário da República, 2018).

Existem várias regras para que um ensaio clínico seja realizado em Portugal. Em primeiro lugar, é necessário que seja dado um parecer favorável pela CEIC, e seja dada autorização pelo Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. (Diário da República, 2018).

Uma vez autorizado o ensaio clínico, o promotor, a entidade responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento do ensaio clínico deve recorrer a Centros de Investigação Clínica (hospitais ou outras entidades) (Diário da República, 2018).

Dados publicados em fevereiro de 2022 pela WHO (2022), mostram que tanto em Portugal, como a nível mundial, o número de ensaios clínicos tem aumentado consideravelmente. Na figura 2, podemos observar um aumento da realização dos ensaios clínicos a nível mundial, tendo já sido executados 671.228 ensaios desde 1999 até 2021.

A. Trials per year- World  
(1999-2021)



Figura 2 - Ensaios Clínicos a nível mundial (WHO 2022).

Na figura 3, podemos observar as diferentes regiões do mundo e notar que existe um grande crescimento de ensaios clínicos no Pacífico Ocidental, assim como na Europa e na América do Norte, Central e Sul (WHO, 2022).

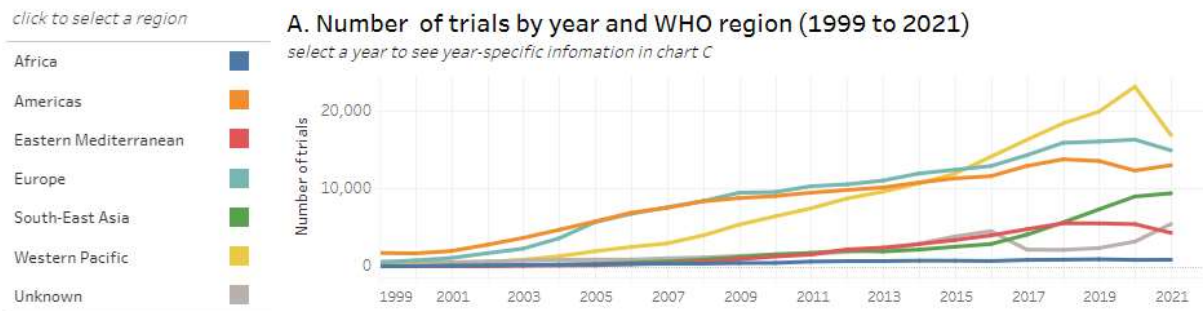


Figura 3 - Número de ensaios clínicos realizados por região (WHO, 2022).

Portugal é um dos exemplos de maior ascensão de ensaios clínicos desde 1999, tendo já sido executados um total de 5.143 desde esta data (WHO, 2022).

A. Number of trials by year and WHO region (1999 to 2021)

*select a year to see year-specific information in chart C*

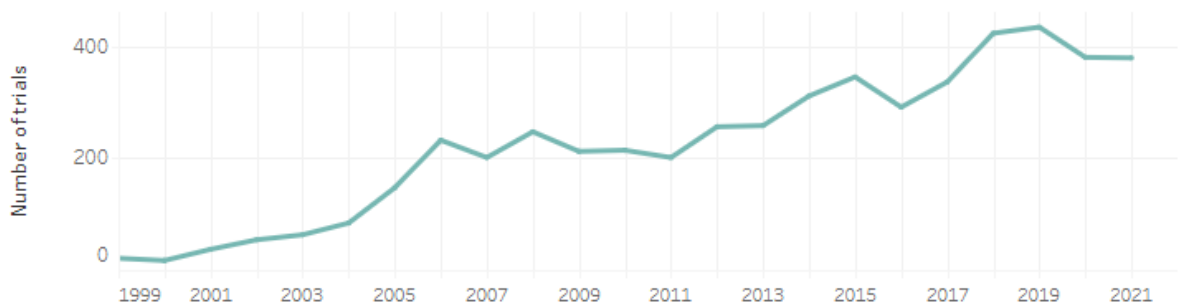


Figura 4 - Número de ensaios clínicos realizados em Portugal (WHO, 2022).

A figura 5, indica qual a sub-categoria das doenças que está a ser estudada, sendo a mais estudada as neoplasias malignas, a nível mundial (WHO, 2022).

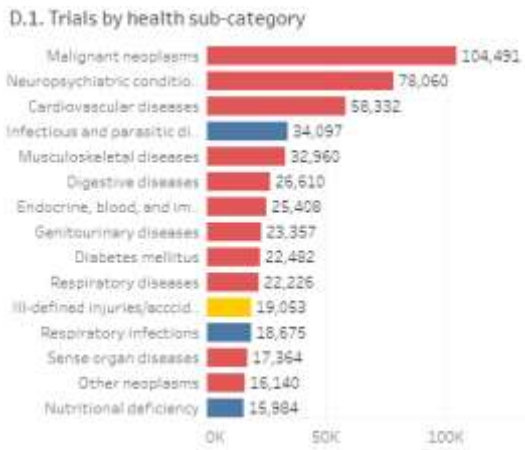


Figura 5 - Doenças mais estudadas através dos ensaios clínicos (WHO, 2022).

## Capítulo 3. BlueClinical

### História da BlueClinical

A BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento, Lda, fundada em maio de 2012 por um grupo de profissionais clínicos experientes, é uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica (CRO) de serviço completo privado e independente dedicada à condução de ensaios clínicos em voluntários saudáveis e em doentes, consultoria em investigação e desenvolvimento de medicamentos. Atualmente é líder nacional em investigação clínica e em processo de internacionalização (BlueClinical, 2022).

As CRO são organizações que asseguram a condução dos ensaios clínicos, executam funções regulamentares, monitorizam os respetivos ensaios clínicos, contêm atividades de farmacovigilância e de gestão de dados (ICH, 2016).

Os valores presentes nesta instituição são: a competência, a integridade, a consistência, a conformidade, o pensamento positivo, a inovação, a motivação e a orientação para o cliente (BlueClinical, 2023).

A BlueClinical conta com mais de 220 colaboradores (dos quais 120 são full-time). Os profissionais presentes na organização são de farmacologia clínica, médicos investigadores, enfermeiros investigadores, técnicos de laboratório, farmacêuticos do estudo, coordenadores e especialistas em ensaios clínicos (recrutamento e documentação), coordenadores de estudo, monitorização clínica, garantia de qualidade, gestão de projeto, redação médica, farmacocinética, programação de dados e bioestatística, gestão de dados, farmacovigilância e assuntos regulamentares. Os médicos investigadores são especialistas em várias áreas, como por exemplo: cardiologia, farmacologia clínica, otorrinolaringologia, endocrinologia, medicina interna, oncologia médica, nefrologia, psiquiatria e outras especialidades (BlueClinical, 2022).

Atualmente a BlueClinical presta serviços em Portugal, mas prepara-se para expandir as operações clínicas para Espanha.

Nesta organização a formação e desenvolvimento de todos os membros da equipa é fundamental para elevar o nível de excelência, e consequentemente atingir os níveis de exigência esperados pelos clientes e alcançar os objetivos estratégicos. Ao longo do ano são agendadas formações obrigatórias que contribuem para o desenvolvimento

profissional/pessoal. Quando há alterações de funções é ativado um plano de formação que visa a preparação para a nova posição (BlueClinical, 2022).

<b>Tipo de Estudos</b>	<b>Medicinas Genéricas</b>	<b>Medicinas Híbridas</b>	<b>Medicinas de Inovação</b>
<b>Biodisponibilidade/ Bioequivalência</b>	✓	✓	✓
<b>Drug-drug interaction</b>		✓	✓
<b>First-in-human</b>			✓
<b>Farmacocinética/ Farmacodinâmica</b>		✓	✓
<b>Populações especiais</b>			✓
<b>Therapeutic proof of concept (Fase IIa)</b>		✓	✓

Tabela 4 - Tipos de estudos realizados na BlueClinical. (Adaptado de (BlueClinical, 2022).

A BlueClinical executa vários tipos de estudos como: BABE (biodisponibilidade/bioequivalência) para medicamentos genéricos, medicinas híbridas e medicinas inovadoras; interação drug-drug, farmacocinética/farmacodinâmica e ensaios de fase IIa para medicinas híbridas e inovadoras. Já a primeira vez em humanos e populações especiais são apenas para medicinas inovadoras (BlueClinical, 2022).

## Unidades BlueClinical

A BlueClinical tem três serviços que são cruciais aos ensaios clínicos, sendo estes:

- Fase I;
- R&D;
- CRP - ++ Parceria de Pesquisa Clínica.

### Fase I

A fase I tem como objetivo conduzir ensaios clínicos em voluntários saudáveis ou populações selecionadas de doentes. Esta fase é operada na Unidade de Farmacologia Clínica localizada no Hospital da Prelada, no Porto, usufruindo assim do acesso a serviços de emergência médica,

laboratório clínico e imagiologia a qualquer momento. E ainda tem acesso a populações de doentes através de parcerias estabelecidas com entidades do SNS, na Unidade Local de Saúde de Matosinhos, no Hospital Pedro Hispano, e ainda no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (BlueClinical, 2022).

A fase I é especializada em diversos tipos de:

- Estrutura do estudo: cruzamento, replicação parcial e completa, grupos paralelos, entre outras;
- Formulações: comprimidos de libertação da substância imediata e de libertação controlada, comprimidos orodispersíveis, comprimidos mastigáveis, sprays orais e intranasais, soluções oromucosas, sprays sublinguais, sistemas de libertação transdérmica;
- Vias de administração: oral, intramuscular, intravenosa, intranasal, sublingual, tópica cutânea;

## R&D

A R&D (*Research and Development*) tem como missão a prestação de serviços de consultoria em desenvolvimento clínico de medicamentos e atuar como CRO de serviço completo para ensaios clínicos em pacientes doentes, com foco especial em estudos de fase inicial (BlueClinical, 2022).

Alguns dos objetivos da R&D são:

- Serviços de consultoria, incluindo a preparação de pareceres científicos e regulamentares de entidades reguladoras;
- Ensaio clínicos: Prepara, implementa, monitoriza e relata ensaios clínicos desde o início do protocolo até o relatório final;
- Fornece serviços de farmacovigilância, monitorização clínica, gestão médica, gestão de projeto, medicina, serviços de redação médica, assuntos regulamentares e gestão de dados.

## CRP - ++ Parceria de Pesquisa Clínica

O principal objetivo da CRP é apoiar operacionalmente a atividade de investigação clínica nas instituições de saúde parceiras, promovendo o seu desenvolvimento, eficiência e excelência. Em cada hospital associado, a BlueClinical possui *Clinical Research Coordinators* (CRCs),

totalmente dedicados à gestão da investigação clínica, apoiando os investigadores clínicos no recrutamento de pacientes e no desenvolvimento eficiente do ensaio (BlueClinical, 2022).

## Organograma da BlueClinical

No anexo I está representado o organograma da BlueClinical.

## Departamentos BlueClinical Fase I

Na Fase I, existem vários departamentos que trabalham entre si, o Departamento Clinical Trial Management, o Laboratório, a Farmácia, a Enfermagem de Investigação e Operações (com Gestores de Turno Clínico) e por último o Planeamento de Estudos (BlueClinical, 2022).

O departamento na qual foi executado o estágio curricular, foi o Departamento Clinical Trial Management (CTM).

### Coordenador da Gestão Ensaios Clínicos ou *Coordinator of Phase I Clinical Trial Management* (CTM)

De seguida estão enumeradas alguns dos deveres e responsabilidades de um CTM:

- Atende aos requisitos legais, éticos e regulamentares aplicáveis, aos Procedimentos Operacionais Padrão e à ética nos negócios;
- Apoia a melhoria contínua dos processos para garantir a qualidade e eficiência;
- Responsável por garantir que toda a documentação que é mantida sob a responsabilidade de seu Departamento é disponibilizada quando requerida;
- Responsável por garantir que a integridade dos documentos essenciais específicos do estudo seja mantida, tanto para registos impressos como para os eletrónicos, inclusive durante o período de arquivo de longo prazo;
- Responsável por garantir que os desvios específicos do estudo sejam identificados de forma adequada e oportuna, rastreados e comunicados;
- Responsável pelas comunicações com todas as partes interessadas (por exemplo, Instituições de Saúde, Investigadores Principais, Autoridades Competentes, Comitês de Ética), Clientes e fornecedores, para garantir que suas expectativas sejam atendidas, que os estudos sejam conduzidos com sucesso e que sejam construídos relacionamentos sólidos;

- Responsável por supervisionar a atividade dos membros da equipa, para garantir a conformidade de seus resultados em termos de qualidade e tempo;
- Colabora com o Chefe da Gestão de Ensaios Clínicos de Fase I;
- Adota iniciativas e mudanças corporativas e atua como defensor da mudança;
- Contribui para iniciativas que agreguem valor ao negócio e apoiem a estratégia corporativa;
- Entre outras (BlueClinical, 2022).

### Coordenador de Ensaios Clínicos ou *Clinical Trial Coordinator* (CTC)

De seguida estão enumeradas alguns dos deveres e responsabilidades de um CTC:

- Atende aos requisitos legais, éticos e regulamentares aplicáveis, aos Procedimentos Operacionais Padrão aplicáveis e à ética nos negócios;
- Apoia a melhoria contínua dos processos para garantir a qualidade e eficiência;
- Fornece apoio aos Monitores nas atividades de preparação para as visitas de monitorização;
- Responsável por garantir que os documentos específicos do estudo sejam preparados, implementados e mantidos organizados durante todo o período de vigência regulamentar;
- Responsável por garantir que todas as correções necessárias aos documentos específicos do estudo sejam realizadas adequadamente e em tempo útil;
- Responsável por garantir que o Dossier do Voluntário e o Dossier do Estudo sejam preenchidos em tempo útil e que as informações escritas estejam em conformidade com o requerido;
- Responsável por supervisionar a atividade de Assistentes de Ensaios Clínicos específica para garantir um trabalho de eficiência e qualidade.
- Responsável por garantir que as informações necessárias para a compensação financeira dos sujeitos sejam adquiridas em tempo hábil e comunicá-las à equipa responsável pelos pagamentos;
- Entre outras (BlueClinical, 2022).

### Assistente de Ensaios Clínicos ou *Clinical Trial Assistant* (CTA)

De seguida estão enumeradas alguns dos deveres e responsabilidades de um CTA:

- Cumpre com os requisitos legais, éticos e regulamentares aplicáveis, Procedimentos Operacionais Normalizados aplicáveis e ética da empresa;
- Realiza o controlo de qualidade dos documentos-fonte preenchidos específicos do projeto, para garantir que estão completos e que cumprem com os princípios exigidos;
- Mantém organizados os documentos específicos do estudo, de acordo com o definido pelo CTC;
- Realiza atempadamente todas as correções requeridas aos documentos específicos do estudo, de acordo com o definido pelo CTC;
- Completa atempadamente o CRF, de acordo com o definido pelo CTC;
- Adere totalmente às instruções do CTC e mantém a base de dados de voluntários de estudos Fase I atualizada e organizada, segue os planos de recrutamento e retenção de sujeitos definidos, comunica com os voluntários de estudos Fase I, incluindo a marcação de visitas de Screening e mantém o *Enrollment Log* sempre atualizado;
- Realiza atividades relativas ao projeto conforme delegado pelo Investigador Principal;
- Dá suporte às iniciativas e alterações corporativas, e atua como defensor da mudança;
- Contribui para iniciativas que dão valor ao negócio e apoiam a estratégia corporativa;
- Prepara os documentos específicos do estudo de acordo com os requisitos, de acordo com o definido pelo CTC (BlueClinical, 2022).

## Capítulo 4. Etapas para a realização de um Ensaio Clínico

Existem várias tarefas que devem ser cumpridas para a realização de um ensaio clínico. Estas podem ser enumeradas pelos seguintes passos:

1. Desenho do protocolo;
2. Seleção dos centros de ensaios clínicos;
3. Submissão à Comissão de Ética, Autoridades competentes, Comissão de Proteção de Dados;
4. Reunião de investigadores;
5. Certificação dos investigadores em BPC;
6. Reunião de ativação do centro;
7. Vista de *screening*;
8. Assinatura do consentimento informado;
9. Internamento;
10. Ambulatórios;
11. Introdução de dados no eCRFs (*Case Report Form eletronic*);
12. Fecho da base de dados;
13. Visita de encerramento;
14. Arquivo de CRF;
15. Análise dos dados;
16. Disseminação dos resultados.

### Preparação do ensaio clínico

1. Identificação do centro de ensaios clínicos

A primeira etapa para preparação do ensaio clínico começa pela identificação de um centro de ensaios clínicos conceituado, dando ênfase ao profissionalismo e qualificação da equipa de investigação (The Ohio State University, 2001).

Ainda na escolha do centro, é necessário que o promotor e o investigador percebam qual a fase e área terapêutica do estudo, os seus critérios de elegibilidade e as propriedades do medicamento experimental. Desta forma, o investigador poderá ter uma ideia de quais os desafios que poderão surgir (The Ohio State University, 2001).

## 2. Visita de Qualificação

Nesta visita há uma avaliação da capacidade do centro e da sua equipa de investigação em conduzir o novo ensaio, analisando-se em particular a disponibilidade de recursos profissionais, instalações e equipamentos adequados. Esta inclui uma apresentação do protocolo do estudo ao investigador, discutindo-se de forma mais pormenorizada alguns tópicos que sejam mais relevantes (The Ohio State University, 2001).

## 3. Submissão do estudo às autoridades competentes

Depois da entrega dos documentos necessários para o processo de submissão do ensaio clínico procede-se ao pedido formal para realização do estudo, obtendo a respetiva aprovação pela CEIC e pelo INFARMED (INFARMED, 2016).

## 4. Visita de início

É na visita de início de estudo que a equipa de investigação recebe formação específica para os procedimentos requeridos pelo protocolo do estudo (The Ohio State University, 2001).

## 5. Recrutamento de Voluntários

Após a aprovação do ensaio e das formações aos colaboradores, passa-se a uma das fases mais importantes da realização dos ensaios clínicos, o recrutamento. O mais importante na realização dos ensaios clínicos são os voluntários. É necessário que existam indivíduos interessados em participar nos estudos a fim de melhorar a investigação clínica.

A publicidade é um dos meios mais importantes na divulgação dos ensaios clínicos existentes. Estes meios devem:

- Cumprir com os aspetos éticos;
- Cumprir com as entidades reguladoras;
- Cumprir com os protocolos da instituição e do estudo;
- Definir claramente o objetivo a que se destina, declarando de forma clara o carácter voluntário da participação (A3D & UNAVE, n.d.).

O recrutamento de voluntários do estudo é um dos aspetos mais desafiadores ao longo da realização do ensaio clínico, existindo sempre uma enorme pressão para recrutar um número adequado de voluntários e fazê-lo o mais rápido possível.

É possível através do site da BlueClinical fazer a inscrição na base de dados, e assim, ao demonstrar interesse, passam a ser enviadas todas as informações relativas a novos ensaios por email de divulgação.

A base de dados de voluntários já possui mais de 20.000 indivíduos, tendo havido uma enorme tendência de crescimentos nos últimos meses, mostrando que a população está cada vez mais receptiva a este tipo de participações.

Depois da divulgação por correio eletrónico das informações base do ensaio junto dos voluntários já previamente inscritos na base de dados, passa-se à etapa seguinte que é contactar telefonicamente todos os voluntários que responderam ao email e fazer uma pré-seleção para identificar todos aqueles que podem ser possíveis voluntários no ensaio clínico. Alguns fatores decisivos e claros são logo comunicados na chamada, como a idade, a toma de medicação diária, o facto de serem fumadores e alguns aspetos mais específicos do ensaio clínico a realizar. Também no email de divulgação e na chamada inicial são anunciadas as compensações e o método de pagamento. Os voluntários são sempre compensados de acordo com as normas em vigor. O valor da compensação depende da duração do ensaio e é necessária aprovação pela CEIC.

Aspetos a ter em conta no momento da triagem telefónica:

- Critérios de elegibilidade;
- História de cumprimento;
- Disponibilidade e presença do doente durante todo o período do estudo;
- Disponibilidade para deslocações ao centro de investigação (A3D & UNAVE, n.d.).

Depois da chamada comprovar a possível participação do voluntário, é marcada uma consulta de Screening e passados todos os critérios a ser mantidos antes da mesma.

## 6. Consulta de Screening

Nesta visita deve ser fornecido ao voluntário o Consentimento Informado, sendo obrigatório por lei a leitura do documento durante 30 minutos antes de iniciar qualquer tipo de procedimento (Assembleia da República, 2014).

Se o voluntário estiver disposto a continuar, todos os documentos de consentimento devem ser assinados pelo voluntário na presença de uma testemunha. Após a realização das assinaturas, o

médico atribui um número de identificação (nº de Screening) ao voluntário e o CTA faz a verificação dos documentos, de forma que tudo esteja escrito em conformidade e sem erros que possam invalidar a participação do voluntário no ensaio. No final, o centro de investigação clínica fica com o documento original e o voluntário leva uma cópia para casa para consultar a qualquer momento (CEIC, n.d.).

O número de *screening*, tem como objetivo a proteção da confidencialidade do paciente utilizando um número e não os dados pessoais do voluntário. Este pode ser sequencial no centro ou determinado pelo protocolo (A3D & UNAVE, n.d.).

Para o voluntário ser selecionado para o estudo é necessário que este cumpra todos os critérios exigidos, sendo esta seleção feita através da consulta médica que reúne todas as informações necessárias, como os dados demográficos, história médica, sinais vitais e exame físico. Também nesta visita é realizada uma consulta de enfermagem onde se fazem análises clínicas, eletrocardiograma, medições e pesagens.

Ao mesmo tempo o SD vai sendo preenchido e vai armazenando todos os exames e documentos necessários.

No final, o médico investigador avalia os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), informando se o voluntário é elegível para ser admitido no estudo.

## Durante o ensaio clínico

### 1. Internamento/ Confinamento

Alguns ensaios podem-se dividir em vários períodos de internamento.

Para dar um exemplo prático, é descrito o processo de um ensaio clínico com duas fases de internamento.

O período de internamento é caracterizado pelo momento em que são administradas as doses ou medicamentos aos voluntários. Normalmente, os voluntários são "internados" na véspera do dia da toma do medicamento, para cumprirem certas restrições exigidas por protocolo, como por exemplo, o jejum (BlueClinical, 2023).

Geralmente a administração da dose ocorre da parte da manhã após colheita de sangue para determinação plasmática basal do fármaco em estudo. Seguidamente e durante todo o

internamento são realizadas mais colheitas de sangue para determinação da curva do fármaco, assim como, procedimentos de segurança, como o ECG e os sinais vitais. É muito importante que os tempos sejam cumpridos com o máximo rigor possível para não enviesar resultados. " (BlueClinical, 2023).

Os voluntários ficam internados um ou dois dias (às vezes mais), sendo que em alguns ensaios as últimas colheitas podem fazer-se em ambulatório: o voluntário tem alta do internamento e volta à clínica em horas previamente estipuladas para fazer a colheita de sangue e medir sinais vitais (BlueClinical, 2023).

Durante o internamento há uma padronização completa das condições do ensaio, de forma que todos os voluntários sejam submetidos às mesmas circunstâncias. Essa padronização aplica-se às refeições, ao exercício, às bebidas, entre outros (BlueClinical, 2023).

Após a última colheita de sangue relativa ao 1º período, os voluntários têm "alta". Devem voltar após um intervalo de tempo variável (normalmente 1 ou 2 semanas depois) para a 2ª toma do medicamento (2º período) (BlueClinical, 2023).

No 2º período repetem-se todos os procedimentos do 1º período: as mesmas colheitas de sangue, as mesmas refeições, o mesmo exercício, as mesmas bebidas (BlueClinical, 2023).

Após a última colheita do 2º período, o voluntário tem "alta". É-lhe pedido que volte algum tempo depois (1 ou 2 semanas) para uma consulta de final de estudo (BlueClinical, 2023).

Durante o internamento podem ocorrer:

- Eventos adversos:
  - “qualquer manifestação nociva e indesejada registada a um medicamento experimental ou substância administrada a um doente ou voluntário no decurso do estudo clínico” (Assembleia da República, 2014);
  - qualquer ocorrência médica indesejável no voluntário do estudo em que foi administrado o medicamento, durante ou após a administração, mesmo que não tenha necessariamente uma relação causal com este tratamento (Liu & Davis, 2010).
  - Estes podem ser:
    - Sinais ou sintomas físicos;
    - Valores laboratoriais anormais;

- Alterações nos sinais vitais, no exame físico ou no ECG;
  - Um aumento na frequência ou intensidade de uma condição ou doença que estava presente antes da inscrição no estudo;
  - Danos psicológicos.
- Eventos adversos graves:
    - “qualquer acontecimento ou reação adversa que se traduza na morte ou em perigo de vida do voluntário, na necessidade de hospitalização ou no prolongamento da hospitalização, em deficiência ou em incapacidade significativa ou duradoura, em sofrimento fetal, morte fetal, em anomalia ou em malformação congênita, ou que seja considerada clinicamente relevante pelo investigador” (Assembleia da República, 2014).

## 2. Visita de Fim de Estudo

Por último, é executada a visita de fim de estudo, a última visita do voluntário ao ensaio clínico. Esta visita tem como objetivo demonstrar que o voluntário sai do ensaio nas mesmas condições em que entrou, isto é, "saudável". Assim, são executados uma serie de exames, análises e sinais vitais de segurança que assegurem que o voluntário não ficou com sequelas após a participação no ensaio clínico (BlueClinical, 2023).

## Após o Ensaio Clínico

### 1. Introdução de dados no CRF

O CRF é um documento especializado em pesquisa clínica, e é projetado para recolher os dados do voluntário no ensaio clínico. Este é um documento que representa uma parte significativa do ensaio clínico e pode afetar o sucesso do estudo (Latha, Bellary e Krishnankutty, 2014). Segundo ICH (2016), o CRF é “um documento impresso, ótico ou eletrónico concebido para gravar todas as informações exigidas pelo protocolo e que relatam ao promotor do ensaio a informação de cada voluntário no ensaio”.

Atualmente, o uso de CRF eletrónicos (eCRFs) está a ganhar popularidade face ao CRF em papel, devido às vantagens que estes oferecem, como por exemplo, na qualidade de dados, o alerta para dados introduzidos incorretamente e o bloqueio da base de dados mais rápido (Latha et al., 2014).

O eCRF usado na BlueClinical é o Viedoc®, um software que moderniza a pesquisa clínica para que as informações necessárias possam responder às necessidades de todos os utilizadores, como o investigador, o coordenador do centro, o monitor do estudo, entre outros (Viedoc, 2023).

Este software existe para resolver os desafios da organização dos dados dos voluntários dos ensaios clínicos e melhorar a forma como a CRO, os promotores e outros intervenientes interagem sem comprometer a qualidade ou a segurança dos dados (Viedoc, 2023).

Na figura 8, é possível observar a página inicial de um ensaio num eCRF, com vários voluntários, onde estão informações como a identificação do voluntário, o local, o sexo, o estado do processo e a idade.

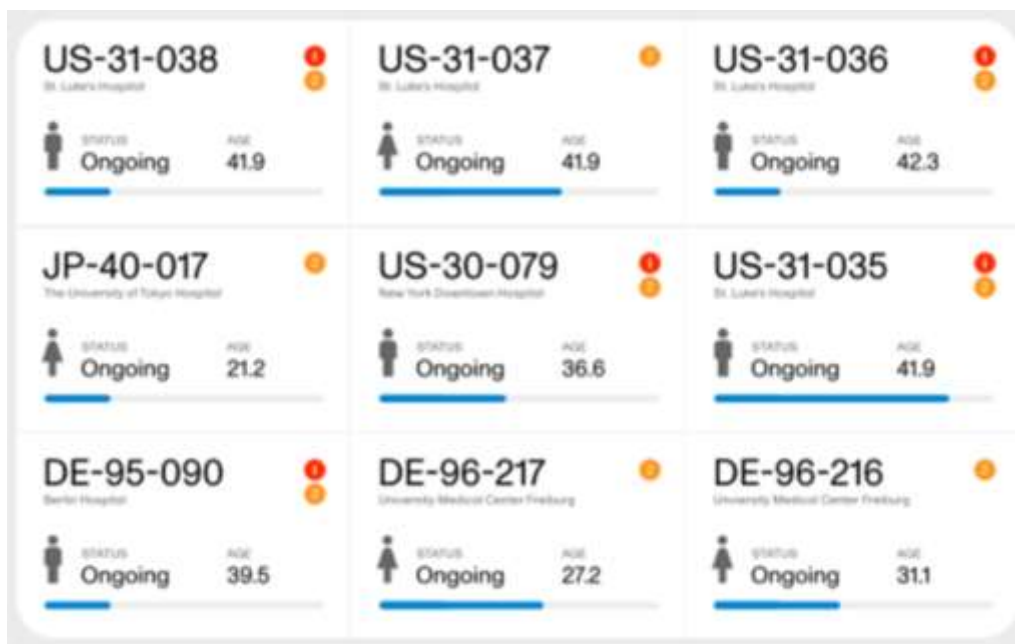


Figura 6 - eCRF (Viedoc, 2023).

No final, os *quality controllers*, indivíduos designados para monitorizar o eCRF e verificar se os dados deste são precisos, completos e verificáveis a partir dos SDs, verificam a exatidão e integridade das entradas do eCRF, SD e outros registos relacionados ao ensaio.

A elaboração de um CRF é um esforço colaborativo que envolve estatísticos, investigadores/promotores e gestores de dados. Este é um documento cuidadosamente elaborado e o correto preenchimento do mesmo para cada um dos voluntários é essencial para o sucesso de um ensaio (A3D e UNAVE, n.d.).

As perguntas devem ser claras, com poucas respostas "write-in", uma vez que os campos de texto não estruturados raramente fornecerão informações úteis no ensaio clínico típico. O mínimo possível deve ser deixado à imaginação da pessoa que preenche o formulário (Friedman, Furberg, DeMets, Reboussin, e Granger, 2015).

Na introdução de dados, todos os esforços são feitos para obter dados de alta qualidade, no entanto é crucial um sistema de verificação e monitorização. Quando erros são encontrados, são acionadas medidas para que o erro seja corrigido o mais cedo possível (Friedman et al., 2015).

Erros mais frequentes num eCRF:

- Erros de transcrição;
- Dados em falta;
- Datas num formato errado ou não aceitável pelo CRF;
- Unidades erradas.

Estes pequenos erros podem levar a um grande impacto no resto dos procedimentos, gerando mais trabalho, pois cada erro, cada *querie* (erro encontrado pelo monitor) levantada é enviada para o investigador para correção. Ou seja, a formação, a atenção aos detalhes e o cuidado na recolha dos dados, transcrição e preenchimento do eCRF é crucial para uma boa condução do ensaio clínico (A3D & UNAVE, n.d.).

As visitas de monitorização têm como objetivo a verificação e comparação dos SD com os eCRF, certificando se o processo está concluído e completo, se todas as entradas são legíveis, e se foram cumpridos todos os procedimentos de acordo com o protocolo e as BPC. Se houver a deteção de erros ou informações em falta, o monitor levanta *queries*, para que estas sejam resolvidas o mais rapidamente possível (A3D & UNAVE, n.d.).

As *queries* têm (pelo menos) três finalidades:

- esclarecer ou confirmar dados;
- solicitar dados em falta;
- solicitar dados adicionais (A3D & UNAVE, n.d.).

O registo de dados errados ou imprecisos pode ter consequências muito graves e a diferentes níveis - a autorização de comercialização pode ser adiada, as publicações podem não ser

possíveis ou colocadas em causa e todo o ensaio clínico terá de ser repetido (A3D & UNAVE, n.d.).

Qualidade dos dados registados deve seguir as regras ALCOAC:

- Atribuível – é inequívoco quem efetuou o registo?
- Legível – consegue ler-se? É permanente?
- Contemporâneo – a informação segue uma ordem cronológica? Informação é atual e foi registada no tempo certo?
- Original – é uma cópia? Foi alterada?
- Preciso (accurate) – informação não ambígua
- Completo – a informação recolhida encontra-se completa?

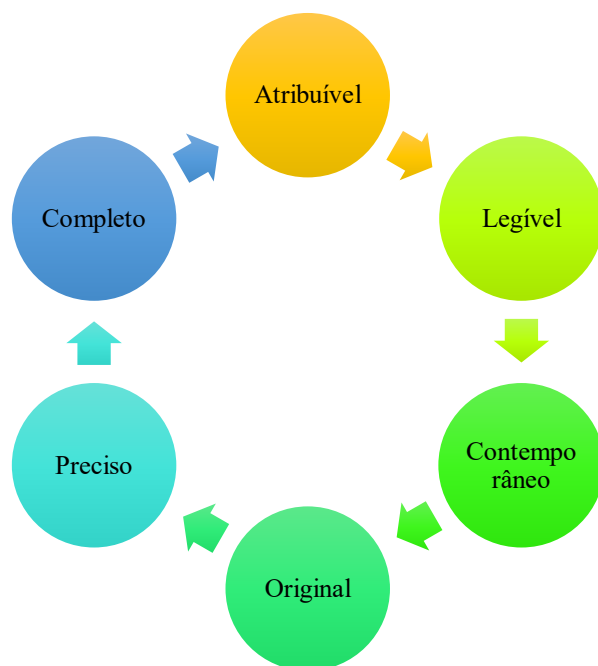


Gráfico 3 - Sistema ALCOAC

## 2. Visita de Fecho

Na visita de fecho pretende-se:

- Retificar e arquivar a documentação do estudo;
- Assegurar que a contabilidade do fármaco bem como os procedimentos necessários para a devolução da medicação estão completos;
- Notificação de fecho à CEIC e conselhos de administração → Envio do relatório final do estudo à CEIC;

- Notificação de fecho ao INFARMED → Envio do relatório final do estudo ao INFARMED (A3D & UNAVE, n.d.).

## Capítulo 5. Discussão e principais conclusões

Os ensaios clínicos são hoje uma ferramenta essencial para confirmar a segurança e eficácia de novos medicamentos, e testar novas utilizações de medicamentos já comercializados.

Os ensaios clínicos são a forma mais rápida e segura para desenvolver novos tratamentos. Por este motivo, é muito importante que Portugal tenha a oportunidade de participar nestes projetos, sendo o contributo dos investigadores e toda a sua equipa essencial para o sucesso e continuidade dos mesmos (A3D & UNAVE, n.d.).

Porquê mais ensaios clínicos?

- Acesso precoce e gratuito a terapêuticas inovadoras;
- Acesso de novas tecnologias/ terapêuticas a mais doentes;
- Acesso a plataformas internacionais de investigação;
- Disponibilização de vários tipos de equipamento necessário ao desenvolvimento do ensaio;
- Mais eficiência e maior sustentabilidade;
- Melhorar a capacidade de recrutamento;
- Desenvolver centros de ensaio mais ativos e cientificamente competitivos;
- Monitorização rigorosa ao longo de um ensaio clínico;
- Celeridade nos aspetos regulamentares.

Atualmente torna-se cada vez mais importante zelar por um ambiente “*paper-free*” nas empresas. Existem várias vantagens em adotar este método: diminuição da perda de informação, maior segurança, maior espaço de armazenamento e ainda diminuição da utilização de recursos naturais. Este método tem vindo a ser usado e considerado por várias empresas em todos os ramos, trata-se de um investimento que a longo prazo só trará benefícios.

Durante o percurso do estágio, tive oportunidade de conhecer e de aprender todos os aspetos importantes dos ensaios clínicos ao realizar diferentes tarefas. Esta iniciativa foi uma ótima ocasião de melhoria e crescimento tanto a nível profissional como a nível pessoal.

## Bibliografia

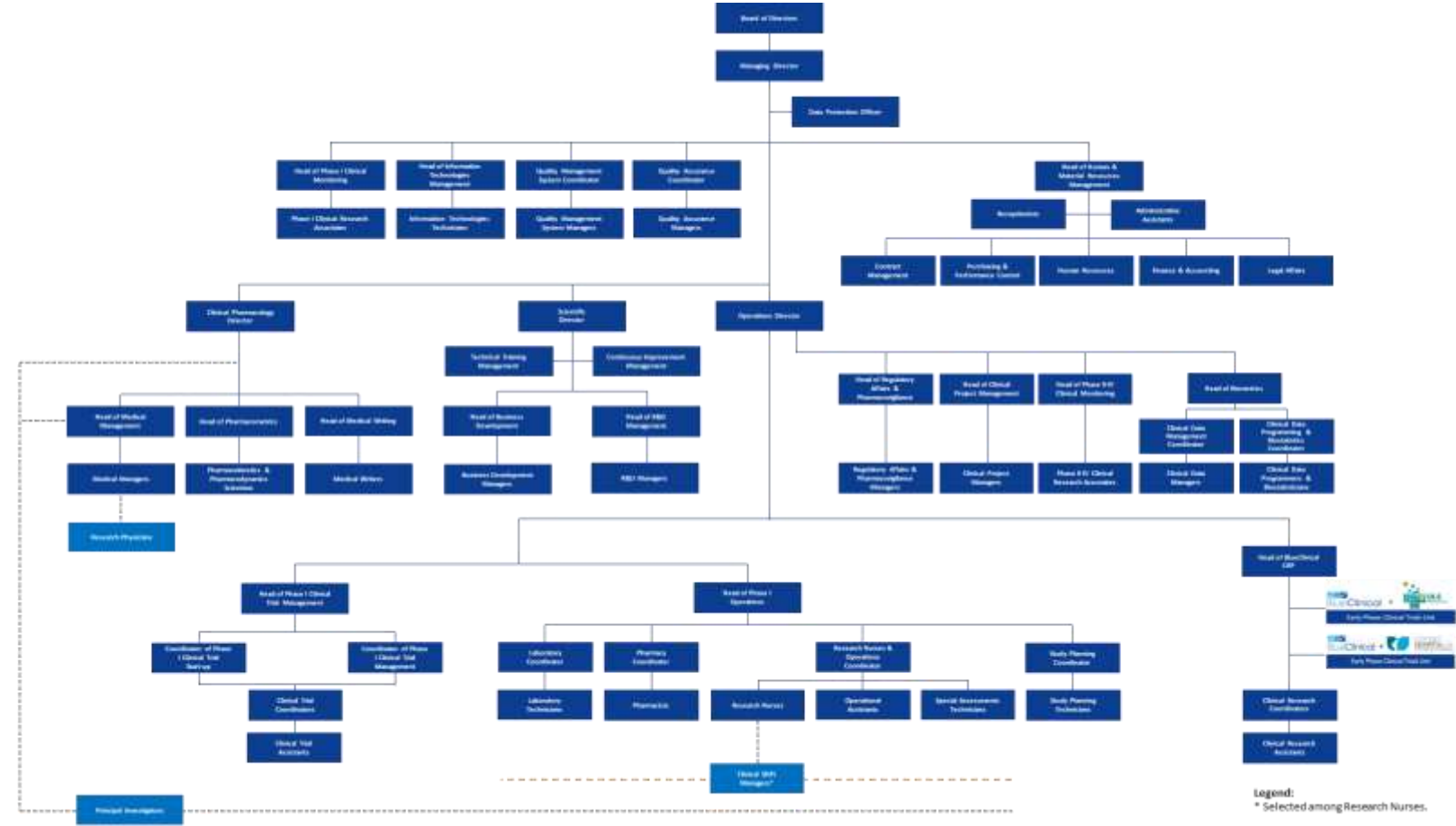
- A3D, & UNAVE. (n.d.). Clinical Investigator Certificate. Retrieved March 26, 2023, from Programa CLIC - Nível 1 website: <http://clic.pharmaceutical-medicine.pt/>
- Apifarma, & AICIB. (n.d.). Portugal Clinical Trials. Retrieved May 5, 2023, from <https://www.portugalclinicaltrials.com/>
- Assembleia da República. (2004). Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. *Diário Da República*, 5368–5378.
- Assembleia da República. (2014). Lei n.º 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica. *Diário Da República, 1.ª Série - N.º. 75*, 2450–2465. Retrieved from <https://dre.pt/application/dir/pdf1sdip/2014/04/07500/0245002465.pdf>
- Biopharmaceutics. (2014). Bioavailability and Bioequivalence Studies - General Considerations. *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*, (March), 24.
- BlueClinical. (2022). *Recursos Humanos e Apresentação dos novos colaboradores*.
- BlueClinical. (2023). BlueClinical. Retrieved May 15, 2023, from <https://www.blueclinical.com/>
- CADTH. (2012). What Are Bioavailability and Bioequivalence. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH) in HealthEvidence Driven*, 1–2.
- CEIC. (n.d.). Comissão de Ética para a Investigação Clínica. Retrieved May 15, 2023, from <https://www.ceic.pt/missao>
- Chow, S.-C. (2014). Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. *NIH Public Access*, 15. <https://doi.org/10.1002/wics.1310.Bioavailability>
- CNPD. (n.d.). Comissão Nacional de Proteção de Dados. Retrieved May 15, 2023, from <https://www.cnpd.pt/cnpd/o-que-somos-e-quem-somos/>
- di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Tonali, P. A., & Ziemann, U. (2005). Guideline on the Investigations of Bioequivalence. *Journal of Physiology*, 569(2), 710. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.569006>
- Diário da República. (2018). Resolução do Conselho de Ministros n.º 27/2018. *1.ª Série — N.º 49 — 9 de Março de 2018*, 1244–1246.
- Friedman, L. M., Furberg, C. D., DeMets, D. L., Reboussin, D. M., & Granger, C. B. (2015). Fundamentals of clinical trials. In *Fundamentals of Clinical Trials*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-18539-2>
- Gorbach, S. L. (1996). Guideline for Good Clinical Practice. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 5(9), 521–527. <https://doi.org/10.1097/00019048-199612000-00002>
- ICH. (2016). Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, 66. <https://doi.org/10.1007/BF00709556>

- Infarmed. (2016). Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Retrieved from <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
- Karlberg, J., & Speers, M. (2010). Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. In *Reviewing clinical trials: A guide for ...*. Retrieved from <http://ctmagnifier.com/Text/Ethics-Guide-Sample.pdf%5Cnpapers2://publication/uuid/34DC9B0E-14B9-4AFA-9D3D-8C0477C9FCBD>
- Latha, M., Bellary, S., & Krishnankutty, B. (2014). Basics of case report form designing in clinical research. *Perspectives in Clinical Research*, 5(4), 159. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.140555>
- Liu, M. B., & Davis, K. (2010). A Clinical Trials Manual from the Duke Clinical Research Institute: Lessons From A Horse Named Jim. In *A Clinical Trials Manual from the Duke Clinical Research Institute: Lessons From A Horse Named Jim: Second Edition*. <https://doi.org/10.1002/9781444315219>
- Luz, F. (2016). *Ensaios Clínicos: Evolução Regulamentar*. 3–59. Retrieved from [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios\\_de\\_Especialidade/Titulo\\_Especialidade/Especialidade\\_AR/Especialistas\\_Anteriores/2016/2016\\_Filipa\\_Augusto\\_Guerreiro\\_Quintela\\_da\\_Luz.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Filipa_Augusto_Guerreiro_Quintela_da_Luz.pdf)
- Machin, D., Day, S., & Green, S. (2007). Textbook of Clinical Trials: Second Edition. In *Textbook of Clinical Trials: Second Edition*. <https://doi.org/10.1002/9780470010167>
- PwC, & APIFARMA. (2013). Ensaios clínicos em Portugal. *Apifarma*, 1–96. Retrieved from [http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica\\_em\\_Portugal\\_jun2013vf.pdf](http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf)
- Rashighi, M., & Harris, J. E. (2017). Seamless Phase IIa/IIb and Enhanced Dose Finding Adaptive Design. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.014.CagY>
- Rask-Andersen, M., Almén, M. S., & Schiöth, H. B. (2011). Trends in the exploitation of novel drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(8), 579–590. <https://doi.org/10.1038/nrd3478>
- Rozenfeld, S. (2013). *Ensaios clínicos e indústria farmacêutica Clinical trials and the pharmaceutical industry Los ensayos clínicos y la industria farmacéutica*. 29(12), 2368–2370.
- Shamley, D., & Wright, B. (2017). *A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials*.
- The Ohio State University. (2001). *Site Monitor Visits*. Retrieved from <https://ccts.osu.edu/content/site-monitor-visits>
- Viedoc. (2023). Viedoc. Retrieved May 12, 2023, from <https://www.viedoc.com/solutions/viedoc-clinic/>
- WHO. (2022). *Number of clinical trial registrations by location, disease, phase of development, age and sex of trial participants (1999-2022)*. Retrieved from <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and->

development/monitoring/number-of-trial-registrations-by-year-location-disease-and-phase-of-development

# Anexos

## Anexo I



PUBLIC

Anexo I - Organograma BlueClinical (BlueClinical, 2023)