



**RICARDO SOARES
TECEDEIRO**

**EXPERIÊNCIA DE ESTÁGIO NUMA CONTRACT
RESEARCH ORGANIZATION (CRO)**

**INTERNSHIP EXPERIENCE IN A CONTRACT
RESEARCH ORGANIZATION (CRO)**



**RICARDO SOARES
TECEDEIRO**

**EXPERIÊNCIA DE ESTÁGIO NUMA CONTRACT
RESEARCH ORGANIZATION (CRO)**

**INTERNSHIP EXPERIENCE IN A CONTRACT
RESEARCH ORGANIZATION (CRO)**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Farmacêutica, realizada sob a orientação científica de Dr. José Miguel Costa, Clinical Project Manager da Unidade de Estudos Clínicos da Keypoint CRO, e do Prof. Doutor José Carlos Fontes das Neves Lopes, Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho, em especial à minha família e amigos por todo o apoio e a toda a equipa do Grupo Keypoint pela disponibilidade e simpatia sempre demonstradas ao longo de todos estes 10 meses de estágio. Obrigado por me terem recebido tão bem e por me fazerem sentir parte desta grande família que é a KEYPOINT!

o júri

Presidente

Professora Doutora Maria Joana da Costa Gomes da Silva
Professora Adjunta da Universidade de Aveiro

Professor Doutor José Carlos Fontes das Neves Lopes
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro

Dr. José Miguel Costa
Clinical Project Manager da Unidade de Estudos Clínicos da Keypoint CRO

Professora Doutora Alexandra Isabel Cardador de Queirós
Professora Coordenadora da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Quero agradecer, em primeiro lugar, ao Prof. Doutor Luís Almeida e ao Prof. Doutor Bruno Gago pelo apoio e disponibilidade sempre demonstrados, por terem acompanhado com interesse o meu crescimento ao longo deste percurso de 10 meses e, claro, pela excelente coordenação do Mestrado de Biomedicina Farmacêutica.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador José Miguel Costa e ao meu co-orientador Prof. Doutor José Carlos Lopes pela sua ajuda e colaboração na construção deste documento.

Não me poderei esquecer de agradecer também à Keypoint, em especial, à Dra. Ana Macedo, por me ter acolhido e pela oportunidade que me deu de realizar o meu estágio na sua empresa.

A toda a equipa da Keypoint CRO, em especial às pessoas com quem eu tive a oportunidade e privilégio de trabalhar, nomeadamente Tânia Caseiro, Nélia Lima, Eva Leiria e José Miguel Costa, o meu muito e sincero obrigado. Aprendi muito convosco e este trabalho é, especialmente, dedicado a vocês.

Dirijo também os meus agradecimentos aos meus fantásticos diretores Wim Roosens e Inês Moital, pela confiança e reconhecimento sempre demonstrados pelo meu trabalho. Graças a vocês sou hoje uma pessoa mais positiva e confiante. Espero poder festejar convosco todos os meus êxitos ao longo da minha carreira profissional que agora se está a iniciar.

Os meus agradecimentos vão também para os meus caros colegas de curso Diana Pereira, Renato Bastos e João Filipe Terrível pelos conselhos e apoio na estruturação deste documento.

Por fim, não poderá ficar esquecida a minha família e amigos por sempre me apoiarem e estarem junto de mim nos momentos mais difíceis.

palavras-chave

Estudo Observacional, Ensaio Clínico, *Medical Writing*, Monitorização, Estágio, Keypoint CRO.

resumo

O presente documento relata a experiência de trabalho desenvolvida durante 10 meses de estágio na Unidade de Estudos Clínicos da Keypoint CRO, a empresa que me acolheu ao longo deste período, e o seu impacto na aquisição de ferramentas e competências pessoais e profissionais.

Esta experiência profissional permitiu-me consolidar e reavivar todos os conceitos e conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de 5 anos de formação académica, e em especial o programa curricular que constitui o Mestrado em Biomedicina Farmacêutica, da Universidade de Aveiro, facilitando a minha integração em todas as actividades da empresa que me foram sendo propostas.

Todas estas actividades realizadas durante o estágio estão descritas ao longo deste documento, seguindo-se depois uma parte de discussão/reflexão que pretende fazer um balanço de toda a aprendizagem, destacando os seus pontos fortes e pontos fracos.

Com este relatório, pretendo assim dar a conhecer a minha adaptação ao meio laboral, após aquela que foi a minha primeira experiência profissional na área em que me formei.

Uma experiência repleta de verdadeiros desafios e obstáculos mas também de sucessos que só a plena sintonia entre o estudante, a empresa acolhedora e a instituição de ensino permitiram alcançar.

keywords

Observational Study, Clinical Trial, Medical Writing, Monitoring, Internship, Keypoint CRO.

abstract

This document reports the professional experience developed over 10 months of internship in the Clinical Operations Unit of Keypoint CRO, the company which took me throughout this time, and its impact in the acquisition of tools and personal and professional skills.

This professional experience allowed me to consolidate and revive all the concepts and theoretical knowledge gained over 5 years of academic training at University of Aveiro, making facilitated my inclusion into all activities of the company that have been proposed for me.

All of these activities performed during the internship are described throughout this document, followed by a later part of discussion/reflection which aims to make a balance of all learning, highlighting their strengths and weaknesses.

With this report, I want to let known my adaptation to the labor field, after my first professional experience in the field where I have been graduated.

A true experience not only full of challenges and obstacles but also full of successes which only the full understanding between the student, the company and the educational institution allowed to achieve.

Conteúdo

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES	i
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	i
ÍNDICE DE TABELAS.....	i
LISTA DE ABREVIATURAS.....	iii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Objetivos do Estágio.....	2
1.2. Visão sobre a Instituição de Acolhimento- Keypoint, Consultoria Científica, Lda.	3
1.2.1. Keypoint-Percurso/História.....	3
1.2.2. Missão do Grupo Keypoint.....	4
1.2.3. Keypoint CRO- Estrutura/Organização	5
1.2.4. Keypoint CRO- Serviços.....	6
2. CONCEITOS SOBRE ESTUDOS OBSERVACIONAIS vs. ENSAIOS CLÍNICOS.....	11
2.1. Definições	11
2.2. Conceitos Gerais: Estudos Observacionais vs. Ensaios Clínicos	12
2.3. Estado da Arte. Enquadramento Legal, Ético e Regulamentar no Panorama Nacional	13
3. PLANO DE FORMAÇÕES INTERNAS	15
3.1. Treino em Standard Operating Procedures (SOP).....	15
3.2. Curso de Formação contínua presencial com avaliação em «Ensaios Clínicos e Monitorização».....	16
3.3. Formação em «Qualidade».....	17
3.4. Formação em «Assuntos Regulamentares em Estudos Observacionais»	17
3.5. Formação em «Investigação Clínica- Conceitos e Definições»	18
3.6. Formação em «Estudos Observacionais»	18
3.7. Formação em «Ensaios Clínicos»	19
3.8. Outras Formações	19
4. ATIVIDADES DE ESTÁGIO	21
4.1. Experiência de Trabalho como Monitor	21
4.1.1. Leitura do Protocolo	23
4.1.2. Tarefas de Seleção dos Centros/Exequibilidade	23
4.1.3. Tarefas em Assuntos Regulamentares/Submissão.....	26
4.1.4. Tarefas de Preparação da Visita de Início e Visita de Início	28
4.1.5. Visita de Monitorização	31
4.1.6. Visita de Encerramento.....	33
4.1.7. Redação dos Relatórios das Visitas aos Centros	33

4.1.8.	Tarefas de Arquivo	34
4.2.	Experiência de Trabalho em Medical Writing.....	35
4.2.1.	Tarefas de Redação de Artigos Científicos.....	36
5.	DISCUSSÃO.....	39
5.1.	Atribuição e Distribuição de Tarefas	39
5.2.	Desafios e Obstáculos.....	40
5.2.1.	A ausência de regulamentação específica sobre estudos observacionais	41
5.2.2.	Autonomia no trabalho	41
5.2.3.	Resistência dos centros de investigação à implementação/condução de Estudos Observacionais	42
5.2.4.	Gestão de tempo.....	43
5.3.	Competências Profissionais/Pessoais.....	44
6.	CONCLUSÃO.....	47
7.	BIBLIOGRAFIA	49

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Organigrama da Keypoint CRO.....	5
Figura 2- Ciclo de Trabalho da Keypoint CRO.	9

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Distribuição dos Serviços da keypoint CRO, até 2011	6
Gráfico 2-Distribuição das Áreas Terapêuticas dos projetos da Keypoint CRO, até 2011	7
Gráfico 3- Distribuição dos Clientes da Keypoint CRO, até 2011.....	7
Gráfico 4- Percentagem do tempo gasto em tarefas de monitorização e tarefas de <i>Medical Writing</i>	39
Gráfico 5 - Percentagem de tempo alocado a cada tarefa de monitorização.....	40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- SOPs da Keypoint CRO relativas à Monitorização.	15
Tabela 2- Listagem dos projetos/estudos clínicos trabalhados durante o estágio.....	21
Tabela 3- Distribuição das atividades/tarefas de monitorização por projecto.	22
Tabela 4- Informação essencial a transmitir numa Visita de Início	29
Tabela 5- Tipos de Visitas de Monitorização de um Estudo Observacional.....	32
Tabela 6- Listagem dos projetos/estudos trabalhados em <i>Medical Writing</i>	35
Tabela 7- Distribuição das atividades/tarefas de <i>Medical Writing</i> por projeto	35
Tabela 8 -Tarefas de redação de artigos científicos.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

AIMRAD- *Abstract, Introduction, Methods, Results And Discussion*

BPC- Boas Práticas Clínicas

CA- Conselho de Administração

CE- Comissão de Ética

CEIC- Comissão Ética para a Investigação Clínica

CI- Consentimento Informado

CNPD- Comissão Nacional de Protecção de Dados

CRA- *Clinical Research Associate*

CRD- Caderno de Recolha de Dados

CRO- *Contract Research Organization*

CTA- *Clinical Trial Assistant*

CV- *Curriculum Vitae*

DCF- *Data Clarification Form*

GAI- Gabinete de Apoio à Investigação

GIC- Gabinete de Investigação Clínica

GPP- *Good Pharmacoepidemiology Practices*

ICH-GCP- *International Conference on Harmonization- Good Clinical Practices*

IF- *Investigator File*

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

IP- Investigador Principal

ISO- *International Organization for Standardization*

IT- *Information Technologist*

KP- Keypoint

RCM- Resumo das Características do Medicamento

SDV- *Source Data Verification*

SMF- *Study Master File*

SOP- *Standard Operating Procedures*

1. INTRODUÇÃO

O Mestrado em Biomedicina Farmacêutica, lecionado na Secção Autónoma de Ciências da Saúde, da Universidade de Aveiro, prevê a possibilidade de realização de um estágio curricular de 9 meses de duração numa Contract Research Organization (CRO), numa Indústria Farmacêutica ou num Centro de Investigação, durante o 2º ano lectivo do seu plano curricular.

O meu estágio decorreu, por minha opção, numa CRO e a minha área de eleição, na qual praticamente todo o meu trabalho se desenrolou, foi a Monitorização de Estudos Clínicos: fundamentalmente, estudos observacionais mas também ensaios clínicos. A razão que motivou esta minha opção foi o facto de considerar a profissão de monitor, uma profissão multifacetada em todas as suas vertentes, constituindo a ponte de ligação entre os promotores dos estudos, maioritariamente sedeados na Indústria Farmacêutica, e os investigadores nos centros, pelo que seria a melhor oportunidade para conhecer um pouco o trabalho de todas as partes envolvidas, enriquecendo ainda mais a minha aprendizagem.

Assim, o presente relatório irá descrever em detalhe todas as atividades realizadas, o conhecimento, ferramentas e experiência obtidos durante o período de estágio, sobretudo no papel de Monitor, que acabou por ser alargado para 10 meses, a meu pedido, tendo decorrido entre 20 de Setembro de 2010 e 29 de Julho de 2011 na Keypoint, Consultoria Científica, Lda., uma CRO Portuguesa que desenvolve atualmente serviços de consultoria e investigação na área da Saúde.

Este relatório inicia-se no Capítulo 1 com a descrição dos objetivos, plano de estágio e a visão sobre a instituição de acolhimento. No Capítulo 2 far-se-á uma breve alusão aos estudos observacionais vs ensaios clínicos: definições, conceitos gerais e estado da arte, do ponto de vista legal, ético e regulamentar. No Capítulo 3 será apresentado o plano de formações internas e, posteriormente, no Capítulo 4 descritas todas as tarefas e atividades desenvolvidas ao longo do estágio, essencialmente, no papel de monitor de estudos clínicos mas também em *medical writing*. O Capítulo 5 será destinado à discussão/reflexão sobre os conhecimentos adquiridos e o trabalho realizado, abordando os principais desafios e obstáculos encontrados e as principais competências pessoais e profissionais adquiridas. Finalmente, no Capítulo 6 será feita uma conclusão do trabalho, com o balanço final desta experiência de estágio.

1.1. Objetivos do Estágio

O grande objectivo da realização deste estágio curricular foi permitir a aproximação ao mundo e realidade laborais bem como a aquisição de competências práticas e ferramentas indispensáveis à consolidação dos conhecimentos teóricos até então adquiridos, nas mais diversas áreas, ao longo da licenciatura e mestrado. O plano inicial do estágio passaria por obter uma experiência multidisciplinar dentro das diversas áreas de trabalho que integram a instituição acolhedora, passando depois para um trabalho mais direccionado dentro da minha área de trabalho de eleição. Contudo, no meu caso, a minha formação e experiência centraram-se, desde início, na área de *Medical Writing* e, sobretudo, na área de Monitorização. Foi nestas duas áreas que todo o meu trabalho se desenrolou ao longo destes 10 meses, colaborando com os objetivos da empresa e prestando apoio nas mais variadas tarefas.

Assim, definiram-se, à partida, alguns objetivos gerais para este estágio, nomeadamente:

- Conhecer a organização de uma CRO;
- Conhecer as diferentes áreas de trabalho de uma CRO e compreender o seu papel atual na Investigação Clínica, na área da Saúde;
- Obter um contacto prático com as suas diferentes áreas de trabalho;
- Conhecer, em particular, o trabalho de um monitor de estudos clínicos;
- Desenvolver as competências pessoais, técnicas e profissionais essenciais ao desempenho do trabalho de um monitor de estudos clínicos;
- Conhecer e compreender as diferentes etapas da condução de ensaios clínicos vs. estudos observacionais;
- Conhecer a legislação e regulamentação aplicáveis aos ensaios clínicos vs. estudos observacionais;
- Aprender a gerir diferentes projetos em diferentes áreas terapêuticas;
- Adquirir espírito crítico face a situações concretas no contexto do trabalho de monitorização.

1.2. Visão sobre a Instituição de Acolhimento- Keypoint, Consultoria Científica, Lda.

1.2.1. Keypoint-Percurso/História

A Keypoint, Consultoria Científica, Lda., empresa de capital privado, é uma CRO exclusivamente Portuguesa, oficialmente fundada em **1999**, mas que apenas se organizou como instituição e iniciou a sua atividade em investigação clínica, no setor da Saúde, em **2003**. Começou por desenvolver áreas como: Epidemiologia, Gestão de Dados, Estatística e *Medical Writing*, tendo posteriormente expandido os seus serviços, numa tentativa de responder, por um lado, às necessidades e exigências crescentes dos seus clientes e, por outro, ao progresso científico e tecnológico em investigação clínica. Assim, em **2004**, foi criada a área de Estudos Clínicos, que se veio a tornar a maior unidade da empresa, dando-se início à monitorização de ensaios clínicos, no ano de **2006**. No ano de **2004**, a Keypoint obteve, ainda, a certificação de qualidade pela ISO 9001:2000, tendo esta sido renovada em **2008**.^[1]

Em **2005**, a Keypoint ultrapassa, pela primeira vez, as fronteiras da implementação de ensaios clínicos e expande os seus serviços para a área da formação em investigação clínica. As necessidades dos clientes com quem a Keypoint tinha vindo a trabalhar motivaram a fundação da ForPoint- Instituto de Formação e Inovação na Saúde, como uma organização sem fins lucrativos inteiramente dedicada à formação profissional, com cursos de pós-graduação e cursos de especialização em investigação clínica, e à promoção da educação em saúde na sociedade. A ForPoint apostou também na publicação de livros e manuais técnicos, fazendo parte deste conjunto, livros didáticos, na área da estatística e metodologia de investigação e glossários escritos em Português e Inglês, visando promover o conhecimento, no que diz respeito a temas relacionados com saúde, junto da comunidade científica e da comunidade em geral.^[2]

Em **2010**, acontece mais um marco na história da Keypoint, com a fundação da Point2Point, como entidade que para responder às alterações do mercado e ao crescimento da competitividade no setor da saúde, se passou a dedicar à implementação e desenvolvimento de soluções inovadoras e creativas baseadas nos conceitos de prevenção de doença e de promoção de saúde e bem-estar. Alguns dos seus serviços incluem atualmente: os estudos de avaliação económica de medicamentos; reuniões de peritos para consensos, orientações diagnósticas e/ou terapêuticas e avaliação de estratégias de marketing; organização de rastreios; organização de exposições e eventos em saúde; consultoria em estratégias de marketing de produtos e serviços de saúde baseados em estudos científicos.

Atualmente, em **2011**, a keypoint constitui um grupo, Grupo Keypoint, do qual fazem parte as 3 entidades independentes, que contudo continuam a manter relações de cooperação, nos mais variados projetos: Keypoint CRO, ForPoint e Point2Point.

1.2.2. Missão do Grupo Keypoint

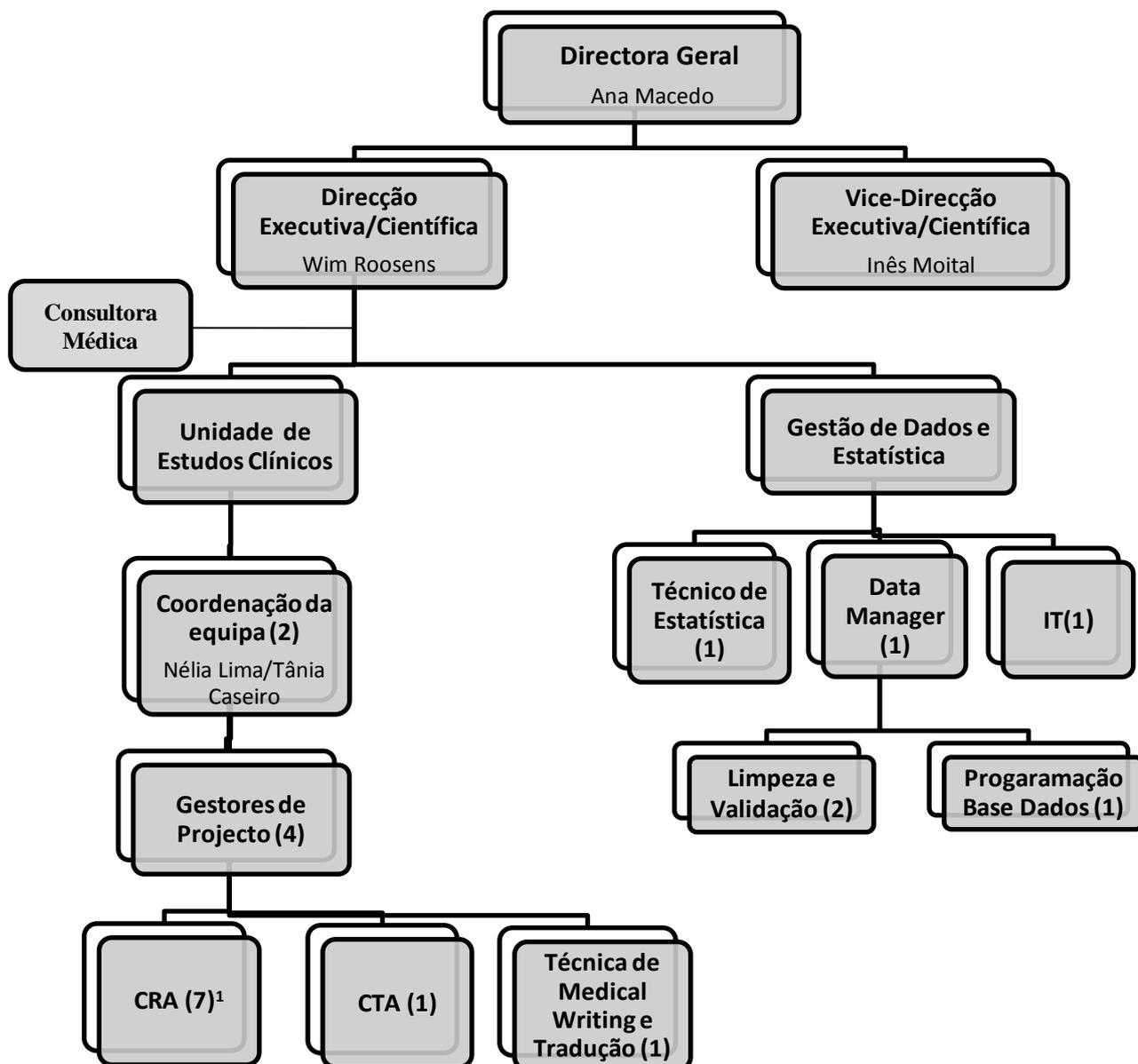
Atualmente, a missão do Grupo Keypoint é conceder apoio metodológico, de algum modo transversal, à investigação científica na área da saúde, prestando inúmeros serviços desde: consultoria científica e consultoria metodológica, passando pelo desenvolvimento/ implementação/ acompanhamento de estudos epidemiológicos, ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos de avaliação económica e estudos de avaliação de eficácia, pela prestação de serviços de gestão de dados, análise estatística, farmacovigilância e *medical writing*, até à componente de formação, considerando as exigências e necessidades específicas dos seus clientes.^[3]

Em resumo, o seu trabalho rege-se pelos seguintes princípios:

- Apostar na melhoria contínua dos serviços prestados;
- Promover o desenvolvimento da empresa e dos seus colaboradores;
- Proporcionar a cada Cliente os serviços de consultoria de que necessita de acordo com os seus requisitos e objetivos;
- Contribuir para o desenvolvimento e promoção da Investigação científica na área da saúde e bem-estar, em Portugal.^[3]

1.2.3. Keypoint CRO- Estrutura/Organização

O seguinte organigrama apresenta a mais recente organização interna da Keypoint CRO, que conta com um total de 23 colaboradores, neste momento, com mais dois CRAs estagiários.



¹Clinical Research Associate. Dois dos CRAs encontram-se em *outsourcing*.

Figura 1- Organigrama da Keypoint CRO (adaptado de uma Apresentação Power-Point da Keypoint CRO sobre "Qualidade").

1.2.4. Keypoint CRO- Serviços

A Keypoint CRO é uma *full service contract research organization* dedicada ao desenvolvimento e implementação de Ensaios Clínicos de fase II a IV, Estudos Observacionais, Estudos Epidemiológicos e Estudos de Avaliação Económica. Integram ainda a Keypoint CRO outros serviços como: *Medical Writing*, Gestão de Dados, Bioestatística, Assuntos Regulamentares e *Resourcing*.^[4]

Até 2011, a Keypoint CRO já desenvolveu mais de 600 projetos em mais de 30 áreas terapêuticas e em várias fases de investigação, tanto a nível nacional como internacional. A maior fatia do seu trabalho, cerca de 40%, são atualmente os estudos observacionais, correspondendo os ensaios clínicos a apenas 9% de todos os seus projetos. As atividades de *Medical Writing* surgem, igualmente, em posição destaque, ocupando já uma importante e significativa fração do trabalho da Keypoint CRO (cerca de 25%).^[4]

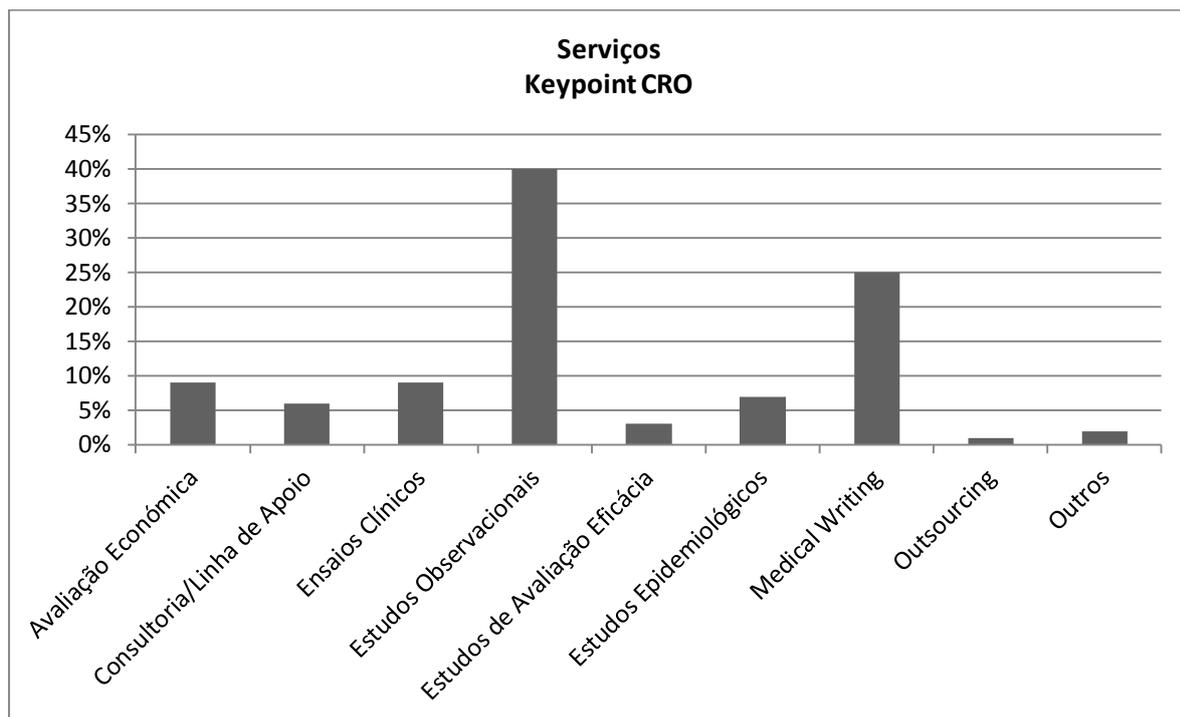


Gráfico 1- Distribuição dos Serviços da keypoint CRO, até 2011 (adaptado do gráfico “Tipos de Estudos”, disponível na página online da Keypoint CRO: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=experience>)

Entre as áreas terapêuticas trabalhadas nos projetos desenvolvidos pela Keypoint CRO, destaca-se a área oncológica (cerca de 26% dos estudos implementados e desenvolvidos são em oncologia).^[4]

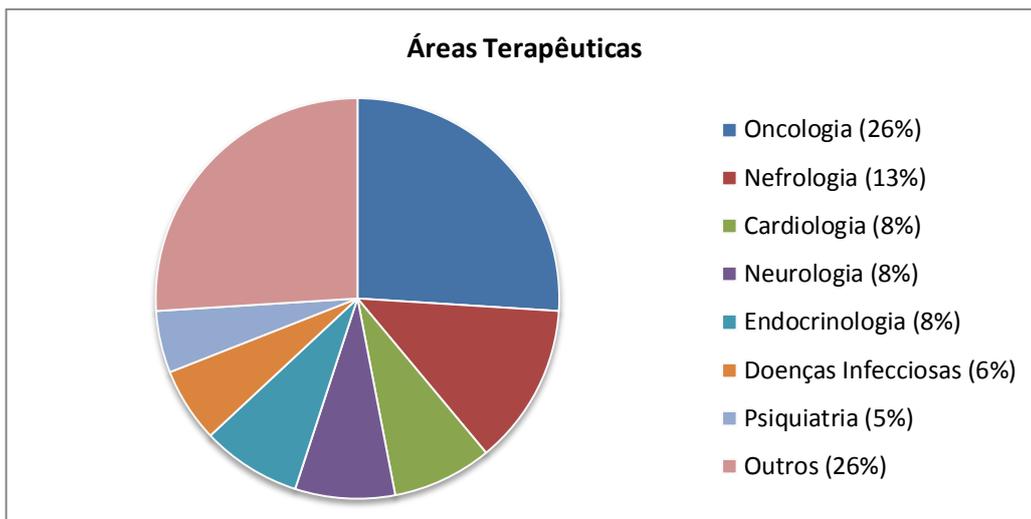


Gráfico 2- Distribuição das Áreas Terapêuticas dos projetos da Keypoint CRO, até 2011 (adaptado do gráfico “Áreas Terapêuticas”, disponível na página online da Keypoint CRO: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=experience>)

Entre os clientes da Keypoint CRO, surge bem destacada a Indústria Farmacêutica. Esta representa, atualmente, a principal entidade promotora dos estudos desenvolvidos pela Keypoint CRO (cerca de 75% dos seus projetos são, de facto, promovidos pela Indústria Farmacêutica).^[5]

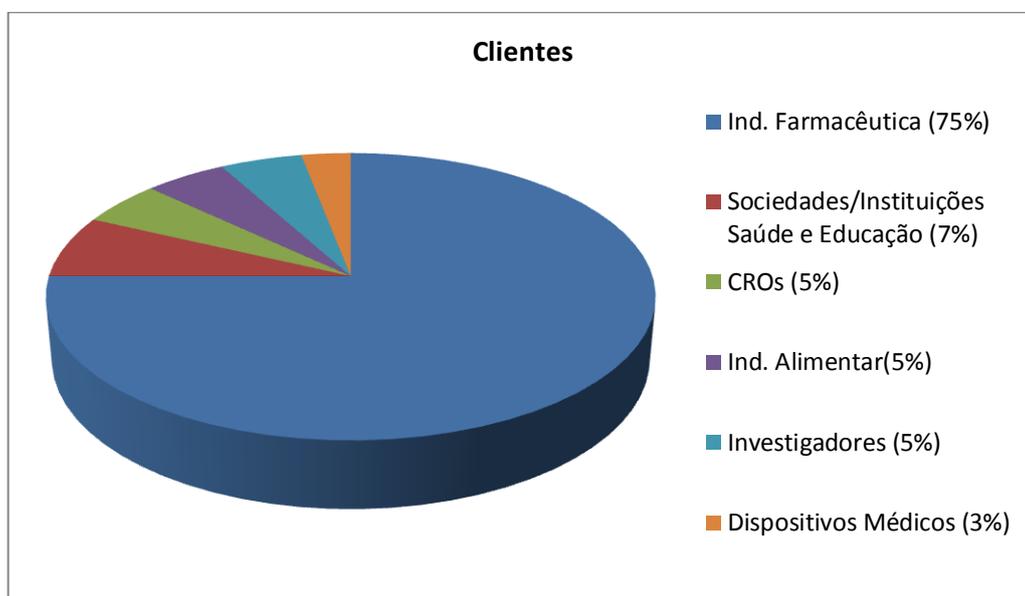


Gráfico 3- Distribuição dos Clientes da Keypoint CRO, até 2011 (retirado de uma apresentação Power-Point da Keypoint CRO sobre “Qualidade”).

Os Estudos Observacionais na Keypoint CRO

Como já referido, os estudos observacionais representam na Keypoint CRO a maior parte dos seus projetos. Com cerca de 200 projetos em inúmeras áreas terapêuticas, os estudos observacionais pretendem, assim, alcançar o melhor conhecimento da prática clínica e avaliar a efetividade de um medicamento já disponível no mercado, para o melhor conhecimento deste e da doença, no sentido de otimizar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Os serviços da Keypoint CRO, dentro dos estudos observacionais, estendem-se desde a conceção do protocolo e do caderno de recolha de dados (papel ou electrónico), passando pela exequibilidade, assuntos regulamentares, submissões às autoridades (CNPD e Comissões de Ética para a Saúde dos hospitais/Conselho administração hospitalar), gestão de projeto, reunião de investigadores e acompanhamento/monitorização, até à gestão de dados, estatística e *medical writing*.^[6]

Medical Writing na Keypoint CRO

A atividade de *Medical Writing* surge na Keypoint CRO, por um lado, como resposta aos pedidos dos seus clientes e, por outro, como resposta à necessidade que a Keypoint CRO sentiu em se afirmar, cada vez mais, no mercado nacional e internacional da investigação clínica. Esta afirmação só pôde ocorrer através do reconhecimento do seu trabalho, que por sua vez, só foi alcançado através de uma comunicação cada vez mais efetiva, clara, rigorosa e de qualidade dos seus estudos e dos resultados alcançados com os seus projetos. É precisamente nesta tarefa de comunicação e divulgação, que atua a unidade de *Medical Writing*, desenvolvendo desde *abstracts*, *posters*, artigos (sejam eles de opinião, metodológicos, originais ou de revisão) até à conceção e redação de protocolos, consentimentos informados ou mesmo de cadernos de recolha de dados. As traduções, a pedido dos seus clientes, ocupam também uma importante fatia do trabalho desta Unidade.^[7]

As atividades da Keypoint CRO estão organizadas segundo uma cadeia de trabalho, como ilustrado na figura 2, evidenciando que todas as áreas se encontram interrelacionadas e interdependentes. Qualquer problema que surja num dos pontos da cadeia irá afetar, automaticamente, todo o ciclo normal de trabalho, quebrando o rendimento e a qualidade do mesmo.

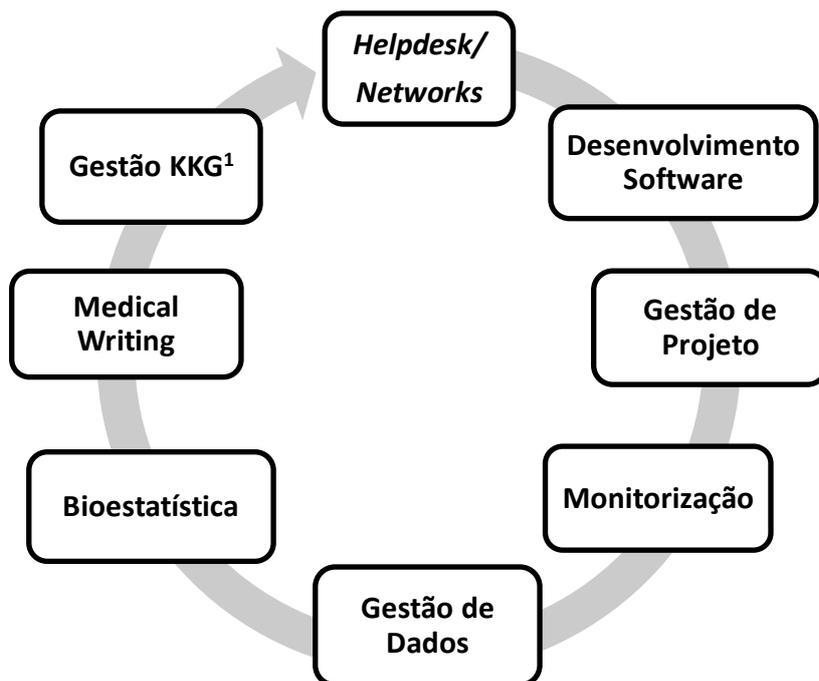


Figura 2- Ciclo de Trabalho da Keypoint CRO (retirado de uma apresentação Power-Point da Keypoint CRO sobre “Qualidade”).

¹A designação **Keiharde KernGroep (KKG)** foi criada pela Direção Científica da Unidade de Estudos Clínicos, para designar o núcleo que se constitui da Direção, juntamente com as coordenadoras da Unidade. Este núcleo é responsável por gerir, coordenar e controlar todo o fluxo de trabalho da Keypoint CRO.

2. CONCEITOS SOBRE ESTUDOS OBSERVACIONAIS vs. ENSAIOS CLÍNICOS

2.1. Definições

Os Estudos Observacionais, também conhecidos por Estudos Sem Intervenção são “estudos no âmbito dos quais os medicamentos são prescritos de acordo com as condições previstas na autorização de introdução no mercado desde que a inclusão do participante numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo de ensaio, mas dependa da prática corrente/de rotina; a decisão de prescrever o medicamento esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo; não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos.” [8]

Os Ensaio Clínicos são “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou 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; a prescrição do medicamento está ligada à decisão de incluir o doente no estudo; o medicamento é prescrito fora das indicações contempladas na Autorização de Introdução no Mercado (AIM); o protocolo especifica as condições em que o doente deve iniciar a terapêutica; existem sempre procedimentos diagnósticos e de monitorização associados e são utilizadas metodologias específicas para analisar e coletar os dados.” [8,9]

2.2. Conceitos Gerais: Estudos Observacionais vs. Ensaio Clínicos

O que verdadeiramente distingue um estudo observacional de um ensaio clínico é o desenho do estudo. ^[10]

Um ensaio clínico geralmente estuda um grupo de doentes selecionados (doentes escolhidos com base nos vários critérios de inclusão/exclusão, definidos pelo protocolo) de uma forma controlada, sendo os mesmos normalmente aleatorizados para um ou mais tratamentos. Os ensaios clínicos são sempre estudos prospetivos, havendo um seguimento obrigatório dos doentes. Geralmente, são estudos alargados no tempo, podendo durar vários anos. ^[10]

Um estudo observacional inclui doentes com base num ou mais critérios de seleção, como por exemplo, por diagnóstico ou tratamento recebido, sendo os dados colhidos retrospectivamente ou prospetivamente, obtidos de bases de dados existentes ou registos médicos, ou no caso dos estudos transversais, colhidos num dado momento. Os estudos transversais não apresentam período de seguimento, representando um corte transversal ou fotografia das características da população em estudo; correspondem normalmente aos estudos epidemiológicos de avaliação de prevalência de determinada condição de saúde. Os estudos prospetivos seguem os indivíduos da “causa” para o “efeito”, acompanhando o processo a ser pesquisado; portanto, colhem os dados sobre determinada doença ou exposição a determinado fármaco no presente e no futuro, durante o período de seguimento dos indivíduos. Os estudos retrospectivos seguem os indivíduos do “efeito para a causa”, tendo o processo a ser pesquisado já ocorrido; portanto colhem os dados sobre determinada doença ou exposição a determinado medicamento, já ocorrida no passado. ^[10]

Nos estudos observacionais não há qualquer tipo de manipulação ou controlo sobre as variáveis em estudo, por parte do investigador e, geralmente, são estudos mais curtos no tempo (geralmente duram apenas alguns meses).

Assim, um estudo observacional nunca deverá ser um substituto de um ensaio clínico ou vice-versa, mas deverá ser antes um complemento deste, sendo que a informação a recolher de ambos é igualmente importante; por exemplo, dados epidemiológicos nunca poderão ser estudados num ensaio clínico. O estudo observacional permite, por exemplo, recolher dados sobre o uso corrente de um dado medicamento, numa indicação já aprovada (ajudando a aumentar o conhecimento sobre a eficácia desse medicamento, e permitindo estudar efeitos adversos depois da introdução do mesmo medicamento no mercado, como é o caso dos estudos de vigilância pós-comercialização, que ocorrem sob as condições do Resumo das Características

do Medicamento (RCM) aprovado ou sob as condições normais de uso) ou até fornecer informação epidemiológica sobre uma determinada doença, ou mesmo identificar uma necessidade médica ainda não satisfeita. ^[10]

O estudo observacional é assim essencial, entre outras coisas, para identificar o verdadeiro custo/benefício de um dado tratamento, no apoio ao relato de eventos adversos ou até para obter um novo conjunto de dados acerca do medicamento, que lhe dê vantagem competitiva. ^[10]

2.3. Estado da Arte. Enquadramento Legal, Ético e Regulamentar no Panorama Nacional

Do ponto de vista legal, em Portugal, os estudos observacionais carecem, ainda, de legislação específica, uma vez que são deixados de fora da Lei 46/2004, de 19 de Agosto, lei portuguesa que “Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano”, e que resultou da transposição da Directiva Europeia 2001/20/CE. Ainda assim, estes estudos continuam a operar de acordo com a referida lei, mesmo sendo esta totalmente direccionada para os ensaios clínicos e mantendo praticamente omissa a referência aos estudos observacionais. ^[8,11]

Do ponto de vista ético, os estudos observacionais colocam menos problemas relativamente aos ensaios clínicos, só pelo facto de não envolverem medicamento experimental ou qualquer outra intervenção no doente para além da prática clínica habitual; resumidamente o estudo observacional apenas observa variáveis, não intervindo no doente, pelo que as questões éticas que se colocam são menores. Efetivamente, a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) responde da seguinte forma, quando questionada sobre a apreciação de estudos observacionais: “A Lei 46/2004 de 19 de Agosto, que criou a CEIC, à qual compete a emissão do parecer de carácter ético e científico indispensável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, tem como âmbito de aplicação só este tipo de ensaios, não sendo aplicável aos ensaios sem intervenção. Assim sendo, um parecer sobre este tipo de ensaios não deverá ser dirigido a esta comissão, pois não é da sua competência avaliá-los”. ^[8,12,13,14] Tendo em conta esta afirmação da CEIC, em Portugal, os estudos observacionais passam a ser submetidos apenas aos comités de ética locais dos hospitais onde o estudo irá decorrer, sendo dispensados da submissão à CEIC. O mesmo se verifica em relação ao INFARMED que se abstém de emitir qualquer tipo de parecer/autorização para a realização de estudos observacionais, já que estes

não envolvem medicamento experimental. ^[8,15] A submissão à Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPD) mantém-se obrigatória, quando está em causa a recolha de dados sensíveis (dados que revelem características pessoais), segundo a Lei nº 67/98, de 26 de Outubro, sobre a Protecção de Dados Pessoais. ^[16,17]

Do ponto de vista regulamentar, os estudos observacionais, operam sob a orientação das ICH-GCP, enquanto principal diretriz internacional para a realização de estudos clínicos. De facto, as ICH GCP são “um padrão internacional de requisitos de qualidade ética e científica que devem ser respeitados na conceção, na realização, no registo e na notificação dos ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos”; contudo os “princípios estabelecidos nesta diretriz podem também ser aplicados a outras investigações clínicas que possam ter um impacto na segurança e bem-estar dos seus participantes humanos” ^[18], como é o caso dos estudos observacionais. Existem, ainda, outras diretrizes como é o caso das *Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices* (GPP), totalmente orientadas para os estudos sem intervenção.

Ao mesmo tempo, os estudos observacionais também operam sob a orientação da Declaração de Helsínquia, enquanto documento de referência que contém os códigos de prática ética em pesquisas em seres humanos, que ainda assim carece de poder legal, não podendo invalidar as leis e regulamentos locais. Pelo contrário, a sua autoridade deriva do grau em que ela é codificada ou influencia os regulamentos e legislações regionais. ^[19]

3. PLANO DE FORMAÇÕES INTERNAS

A seguir apresentam-se as principais formações/treinos obtida(o) s internamente, com vista à minha qualificação, enquanto novo colaborador monitor da Keypoint CRO.

3.1. Treino em Standard Operating Procedures (SOP)

A primeira formação obtida, aquando da entrada na Keypoint CRO, foi a formação nas SOPs da empresa. O treino nas SOPs decorreu nas primeiras 2 semanas de trabalho e baseou-se num processo de auto-aprendizagem (*e-learning*). A formação nas SOPs é, geralmente, a primeira formação a que são sujeitos todos os novos colaboradores da empresa.

Na tabela 1, estão listadas todas as SOP estudadas, para a condução de estudos observacionais e ensaios clínicos. Apesar de na sua grande maioria partilharem as mesmas designações, existem SOPs específicas para estudos observacionais e SOPs específicas para ensaios clínicos.

Tabela 1- SOPs da Keypoint CRO relativas à Monitorização.

MANUAL DE PROCEDIMENTOS SOPs Estudos Observacionais/Ensaio Clínicos
Coordenação e Gestão de Projectos
Concepção de Estudos e Elaboração do Protocolo
Adendas ao Protocolo
Desvios ao Protocolo
Elaboração de Consentimento Informado
Avaliação de Centros e Selecção de Investigadores
Verificação de Documentos Fonte
Note to File
Arquivo
Fraude
Farmacovigilância
Notificação Espontânea
Resourcing
Visitas de Pré-Estudo
Visita de Apresentação
Submissões
Plano de Monitorização
Preparação de Visitas
Organização de dossiers
Visitas de Início

Visitas de Monitorização
Visitas de Encerramento
Gestão e Contabilização de Medicação

3.2. Curso de Formação contínua presencial com avaliação em «Ensaio Clínicos e Monitorização»

Este curso de «Monitorização em Ensaio Clínicos» decorreu entre 12 e 13 de Outubro de 2010, com uma duração de 14 horas, totalmente orientado para a formação dos novos colaboradores aspirantes a monitores. Este foi, para mim, o curso mais importante de todo o plano de formação, tendo sido realizada uma avaliação final. Lecionado por alguns gestores de projeto e monitores da Keypoint CRO, esta formação focou-se nos seguintes pontos:

- Definições/conceitos básicos sobre ensaios clínicos e monitorização;
- Conferência Internacional de Harmonização (ICH);
- Boas Práticas Clínicas;
 - Responsabilidades do promotor
 - Responsabilidades do monitor
 - Responsabilidades do investigador
- Legislação nacional em vigor;
- Submissões;
- Pontos relevantes de um protocolo de ensaios clínicos na perspetiva do monitor;
- Consentimento Informado;
- Aspectos críticos no preenchimento do Caderno de Recolha de Dados;
- Equipa de um ensaio clínico;
- Planeamento dos aspectos logísticos;
 - Seleção Centros
 - Iniciação
 - Monitorização
 - Encerramento
- Acompanhamento do doente;
- Registo e arquivo de dados;
- Auditorias;
- Avaliação e encerramento do curso.

3.3. Formação em «Qualidade»

Decorreu a 19 de Janeiro de 2011, com a duração de 1,5 horas, com o objetivo de dar formação em qualidade aos colaboradores da Keypoint CRO, tendo sido abordados os seguintes tópicos:

- Breve apresentação do Grupo Keypoint e Keypoint CRO;
 - História
 - Serviços
 - Áreas terapêuticas
- Organigrama Grupo Keypoint;
- Definição de Qualidade;
- Vantagens da implementação de um Sistema de Qualidade;
- Exigências da implementação de um Sistema de Qualidade;
- Principais regras;
- Definição de SOP;
- Utilidade das SOPs;
- Documentos de Qualidade da Keypoint CRO;
 - Manual da Qualidade
 - Formulários em vigor
- Documentos do Promotor;
- Controlo da Qualidade;
 - Auditorias Internas
 - Auditorias de certificação e de cliente
 - Co-Monitorização
 - Acompanhamento do projeto pelo Gestor de Projeto

3.4. Formação em «Assuntos Regulamentares em Estudos Observacionais»

Esta formação decorreu a 20 de Janeiro de 2011, com uma duração de 3 horas, tendo sido lecionados os seguintes pontos:

- Submissão-objetivos;
- Legislação aplicável;

- Enquadramento do processo de submissão no ciclo de vida de um estudo;
- Procedimentos de submissão aos centros-instituições hospitalares- Conselho de Administração Hospitalar (CA) /Comissão de Ética Local (CE local);
- Procedimentos de submissão à CNPD;
- Procedimentos de submissão às Administrações Regionais de Saúde.

3.5. Formação em «Investigação Clínica- Conceitos e Definições»

Esta formação decorreu a 24 de maio de 2011, com uma duração de 1,5 horas, com o intuito de transmitir noções básicas em investigação clínica. Foram abordados os seguintes pontos:

- Etapas de desenvolvimento de um medicamento;
- Conceito de “Medicamento Experimental”;
- Conceito de “Ensaio Clínico”;
- História dos ensaios clínicos;
- Conceito de “Estudo Observacional”;
- Tipos de estudos clínicos;
- Ensaios Clínicos vs. Estudos Observacionais;
- Fases de ensaios clínicos;
- Desenhos de estudos.

3.6. Formação em «Estudos Observacionais»

Esta formação decorreu a 26 de Julho de 2011, com uma duração de 1, 5 horas, onde foram lecionados os seguintes pontos:

- Definição de Estudo Observacional;
- Enquadramento legal dos estudos observacionais;
- Tipos de estudos observacionais;
- Etapas de um estudo observacional e seus procedimentos.

3.7. Formação em «Ensaio Clínicos»

Esta formação decorreu a 27 de Julho de 2011, com uma duração de 1, 5 horas, com o objectivo de dar treino nos seguintes pontos:

- Definição de Ensaio Clínicó;
- Enquadramento legal dos ensaios clínicos;
- Etapas de um ensaio clínicó;
 - Seleção dos centros de investigação
 - Processo de submissão (CEIC, INFARMED, CA e CE locais) e submissão de adendas
- Avaliação Final.

3.8. Outras Formações

- **Treino na base de dados e-clinical DataTrak**

Este treino decorreu a 26 de Julho de 2011, com uma duração de 2 horas, tendo sido lecionado pela Unidade de Gestão de Dados da Keypoint CRO. O intuito deste treino foi dar formação num software, atualmente, muito utilizado para introdução de dados clínicos, que constitui uma plataforma de Caderno de Recolha de Dados (CRD) electrónico muito conhecida no mundo dos ensaios clínicos. Esta foi uma formação pertinente no contexto da monitorização e permitiu adquirir alguns conhecimentos básicos no manuseamento e funcionamento do referido software.

4. ATIVIDADES DE ESTÁGIO

A minha formação dentro da Keypoint CRO dividiu-se, especialmente, entre as áreas de Monitorização, com maior incidência nos estudos observacionais, e *Medical Writing*.

4.1. Experiência de Trabalho como Monitor

Tabela 2- Listagem dos projetos/estudos clínicos trabalhados durante o estágio.

ID do Projeto	Estudo Observacional ou Ensaio Clínico?	Transversal, Retrospectivo ou Prospetivo?	Fase	Área Terapêutica	Início-Fim Tarefas Projeto
1	Estudo Observacional	Transversal	NA	Hematologia	Setembro-Dezembro 2010
2	Estudo Observacional	Retrospectivo	NA	Oncologia	Setembro 2010-Julho 2011
3	Estudo Observacional	2 Períodos: 1º Período-Transversal 2º Período-Retrospectivo	NA	Neurologia	Setembro-Dezembro 2010
4	Ensaio Clínico	NA	II	Oncologia	Outubro - Novembro 2010
5	Observacional	Prospetivo	NA	Microbiologia	Novembro 2010-Julho 2011
6	Ensaio Clínico	NA	II	Hematologia	Fevereiro 2011
7	Estudo Observacional	Prospetivo	NA	Oncologia	Março-Julho 2011
8	Estudo Observacional	Prospetivo	NA	Cardiologia	Março-Julho 2011
9	Estudo Observacional	Transversal	NA	HIV	Março-Julho 2011
10	Ensaio Clínico	NA	II	Oncologia	Maio-Julho 2011
11	Estudo Observacional	Prospetivo	NA	Diabetes	Julho 2011

Tabela 3- Distribuição das atividades/tarefas de monitorização por projecto.

	ID dos Projetos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Leitura do Protocolo	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Seleção Centros/Exequibilidade						x					
Visita de Apresentação do Estudo		x ⁹									
Submissões				x ²			x ⁴				
Preparação da Visita de Início					x ⁵			x ⁵	x ⁵	x ⁵	
Visita de Início			x	x	x			x	x	x	
Visita de Monitorização	x ⁶	x ¹	x ⁶		x ³				x ⁶		x ⁸
Visita de Encerramento		x ⁷									
Redação dos relatórios das visitas	x	x	x	x	x			x	x	x	
Arquivo					x ¹⁰		x ¹⁰	x ¹⁰	x ¹⁰		

- 1- Apenas visita de apoio logístico ao centro
- 2- Apenas acompanhamento telefónico/follow-up de submissão aos centros (CA/CE local)
- 3- Inclui acompanhamento telefónico, visitas presenciais de motivação, visitas de apoio logístico e visitas de verificação de documentos- fonte
- 4- Apenas preparação dos dossiers de submissão aos centros (CE/CA)
- 5- Preparação da apresentação do estudo em power-point e preparação de documentação- Investigator File
- 6- Visita para verificação de consentimentos informados e documentos-fonte
- 7- Visita de Pré-Encerramento
- 8- Visita para recolha de CRDs e resolução de queries
- 9- Visita para apresentação do projecto, verificação das condições do centro e recolha de documentação para efeitos de submissão ao centro
- 10- Preparação do Study e Site Master File, para arquivo na Keypoint (KP)

Seguidamente, descrevem-se em detalhe cada uma das tarefas de monitorização acima indicadas:

4.1.1. Leitura do Protocolo

A leitura do protocolo é a primeira tarefa a realizar quando se recebe um novo projeto. Apesar de em alguns projetos a colaboração ter sido muito pontual, qualquer que fosse a tarefa a executar, existia a obrigatoriedade de conhecer o protocolo em profundidade, de modo a estar por dentro dos procedimentos do estudo. Deste modo, esta foi uma tarefa transversal a todos os estudos.

4.1.2. Tarefas de Seleção dos Centros/Exequibilidade

Assim que o estudo está delineado e o protocolo está elaborado, começa uma etapa crítica de qualquer estudo- a seleção dos locais onde este vai ser realizado.

Esta etapa consiste em 2 períodos distintos: um primeiro período em que são selecionados os centros/investigadores a contactar e um segundo período em que é realizado o contacto com os centros/investigadores selecionados e aplicado um questionário de exequibilidade para decisão final quanto à sua inclusão/exclusão.

O processo de seleção dos centros consiste nas seguintes etapas:

- Definição do número de centros a contactar- depende do número previsto pelo protocolo + 2/3 centros potencialmente suplentes;
- Definição dos centros/investigadores a contactar- baseia-se no cumprimento/verificação das seguintes condições:
 - Preferências do promotor, seguidas das sugestões da CRO
 - Processo de submissão ao centro (tempo aprovação do centro)
 - Potencial de recrutamento do centro
 - Experiência do investigador
 - Disponibilidade do investigador
 - Número de publicações científicas na área do estudo, pelo investigador

Terminada a fase de seleção dos centros, inicia-se a fase de contactos e avaliação dos centros seleccionados.

No âmbito do estágio foi proposta, pontualmente, no contexto de um ensaio clínico, a realização de contactos telefónicos ou por email (conforme os casos) com o potencial investigador ou director de serviço do centro previamente seleccionado, no sentido de avaliar a sua disponibilidade e interesse para participar no ensaio. O contacto telefónico realizado seguiu, mais ou menos, os seguintes passos:

1º Identificação da empresa que está a realizar o contacto;

2º Exposição do motivo do contacto ao potencial investigador (informar que há um cliente/promotor [sem contudo o identificar] que está interessado em realizar um estudo/ensaio na área X em doentes com a patologia Y; se estiver em causa um fármaco/dispositivo, este não é identificado);

3º Transmissão ao potencial investigador que a disponibilização de informações adicionais sobre o estudo está dependente da assinatura de um acordo de confidencialidade;

4º Transmissão ao potencial investigador que se poderá dar seguimento ao processo, enviando a sinopse do estudo, assim que o acordo de confidencialidade chegar assinado e datado;

5º Explicação ao potencial investigador que será concedido algum tempo para o mesmo ler/analisar com atenção a sinopse e que será feito novo contacto posterior para proceder à realização de um questionário de exequibilidade (“feasibility”), com o intuito de avaliar as condições efetivas do centro para a realização do estudo;

6º Acordo entre o investigador e a empresa, se o preenchimento do questionário de exequibilidade será efectuado por email, fax, telefone, correio ou presencialmente. Especialmente se se tratar de um centro com o qual não é hábito trabalhar, é desejável que o questionário seja aplicado, presencialmente, numa visita de avaliação das condições do centro, a qual será aproveitada realizando-se conjuntamente uma visita de apresentação do estudo.

No âmbito do estágio, também houve a possibilidade de participar de uma visita de apresentação, mas no contexto de um estudo diferente, um estudo observacional. Esta visita consistiu na assinatura do acordo de confidencialidade; na entrega da sinopse do estudo ao potencial (ais) investigador (es); numa breve apresentação/descrição do projeto para que este (s) decidisse (m) sobre a sua participação no estudo, focando os pontos descritos abaixo; e na aplicação de um questionário de exequibilidade específico do estudo.

Eis os tópicos discutidos na apresentação do estudo durante a visita de apresentação:

- Título do estudo;
- Objectivos principal e secundário;
- Desenho do estudo;
- Duração do estudo;
- População;
- Critérios de Inclusão/ Exclusão;
- Procedimentos do estudo;
- Dados recolhidos;
- Análise Estatística;
- Metodologia de implementação do estudo;
- Contactos dos colaboradores da CRO.

Embora não tendo tido oportunidade de acompanhar nenhuma durante o período de estágio, uma visita de avaliação das condições do centro pretende obter a seguinte informação, no centro:

- Disponibilidade/Interesse do Investigador para participar no estudo;
- Condições do Centro:
 - Logística:
 - Equipamento adequado e disponível
 - Sala Tratamentos/Consultas (se aplicável)
 - Local adequado para armazenar medicação (se se tratar de um ensaio clínico)
 - Local seguro para guardar/arquivar documentos
 - Valências/Serviços adequados
 - Sistemas informáticos (especialmente importante se CRD on-line)
 - Recursos Humanos;

- Qualificações/Experiência do Investigador Principal e restante equipa do centro e conhecimento das Boas Práticas Clínicas;
- Capacidade de recrutamento do centro (população com a patologia em estudo) / seguimento de doentes;
- Outros ensaios/estudos a decorrerem no centro;
- Estudos competitivos a decorrerem no centro;
- Previsão do tempo adjudicado ao estudo;
- Normas internas de funcionamento da Comissão de Ética (se aplicável) e do Conselho de Administração- requisitos específicos de submissão;
- Condições para o monitor efectuar o acompanhamento do estudo;
- Requisitos para elaborar o Acordo Financeiro.

A seleção final do centro irá depender sempre da resposta ao questionário de exequibilidade conjuntamente com o relatório de avaliação das condições do centro. Se se verificar o cumprimento da generalidade dos critérios, o centro, à partida, é seleccionado. Caso haja exclusão de um centro, é automaticamente repescado, para avaliação, um dos centros suplentes.

4.1.3. Tarefas em Assuntos Regulamentares/Submissão

Aquando da visita de apresentação do projeto e, uma vez, avaliada tanto a intenção de participação no estudo por parte do investigador como a viabilidade das condições do centro, é aproveitada a visita realizada para solicitar a documentação necessária para submissão do estudo à CE/CA, nomeadamente CVs dos investigadores, autorização do diretor de serviço e folha de assinaturas do protocolo.

Nas situações em que não ocorreu a visita de apresentação do estudo e a exequibilidade foi avaliada telefonicamente, é realizada agora uma visita de pré-estudo para entregar no centro o protocolo do estudo, a brochura do investigador (se de um ensaio clínico se tratar) e a proposta de acordo financeiro (se aplicável) e recolher a documentação necessária para a submissão.

A etapa de submissão de um estudo, que foi possível acompanhar durante o estágio, varia consideravelmente de um estudo observacional para um ensaio clínico. A submissão de um estudo observacional divide-se apenas entre a submissão aos centros- CA e CE local e submissão à CNPD, não envolvendo CEIC nem INFARMED, como no caso dos ensaios clínicos.

As tarefas de submissão realizadas durante o estágio foram relativas a um estudo observacional em fase de iniciação da submissão aos centros participantes. Estas tarefas de submissão centraram-se apenas na preparação dos dossiers com a documentação necessária para enviar aos diferentes centros (CE/CA), neste caso, todos eles instituições hospitalares públicas. Neste processo, foi possível aprender que na submissão à CE/CA se deve ter em atenção os requisitos específicos de cada centro e se os mesmos dispõem ou não de formulários próprios a submeter (com ou sem acordo financeiro próprio). Para os centros que não apresentam requisitos de submissão, prepararam-se 2 dossiers idênticos por centro, um dirigido ao CA e outro dirigido à CE, com um conteúdo deste género:

- Lista Contactos
- Requerimento ao Presidente CA
- Requerimento ao Presidente da CE
- Autorização do Diretor de Serviço
- Curriculum Vitae dos Investigadores
- Protocolo
- Documento de Informação ao Doente/Consentimento Informado
- Caderno de Recolha de Dados
- Acordo Financeiro (ou declaração para ausência)

Contudo, existem centros com requisitos específicos, pelo que foi necessária uma análise caso a caso. Os requisitos específicos a ter em conta em cada centro são:

- Alguns centros aceitam a submissão simultânea com a CNPD, enquanto outros só aceitam a submissão após aprovação pela CNPD;
- Existem centros com formulários próprios, com e sem acordo financeiro próprio. Dentro dos que têm acordo financeiro, existem centros que exigem que, mesmo não estando previstos pagamentos, o acordo deva constar do dossier, mesmo que em branco, e devidamente assinado pelo IP;
- Existem centros que exigem que a submissão seja apenas feita ou ao CA ou à CE, e nunca a ambos, ou eventualmente a um Gabinete de Investigação Clínica (GAI) desse centro, como gabinete responsável pela avaliação do projeto.

Uma vez prontos os dossiers, foi preparado o seu envio, preenchendo um formulário de Declaração de Recepção, com a descrição de todos os documentos enviados. Um follow-up telefónico quinzenal foi sendo depois realizado com o intuito de saber quando ocorreria a reunião para apreciação do estudo, até à emissão de um parecer. Todos os contactos foram sendo registados num formulário próprio. Após autorização do CA, pediu-se ao centro um comprovativo da aprovação do estudo e o acordo financeiro assinado pelo Presidente do CA (quando aplicável), anexado posteriormente no Study Master File (SMF).

4.1.4. Tarefas de Preparação da Visita de Início e Visita de Início

Ao longo do período de estágio foi também possível acompanhar algumas visitas de início em diferentes estudos, tanto em estudos observacionais como em ensaios clínicos. Uma visita de início, assim como qualquer outra visita, segue sempre mais ou menos os mesmos procedimentos, independentemente do estudo em causa, estando estes bem descritos nas ICH-GCP e nas SOPs da empresa/promotor. Uma visita de início é sempre uma etapa importante, que decorre após obtenção de todas as aprovações/autorizações pelas entidades competentes e após todos os requisitos do pré-estudo terem sido cumpridos. Pretende formar/treinar a equipa de investigadores no protocolo, nos procedimentos do estudo, nas boas práticas clínicas e entregar no centro toda a documentação necessária para o início do mesmo. A visita de início pretende também fomentar a envolvimento no estudo, o conhecimento de funções, a intercomunicação e interajuda entre os membros da equipa.

De um modo transversal a todos os estudos, uma visita de início exige uma preparação prévia que inclui:

- 1) Preparação de uma apresentação power-point para exposição do estudo pelo monitor;
- 2) Preparação da documentação a entregar no centro, aquando da visita de início, nomeadamente o Investigator File (IF) e o Pharmacy File (no caso dos ensaios clínicos).

1) Preparação da Apresentação do estudo

Durante o estágio houve oportunidade de preparar algumas visitas de início e elaborar algumas apresentações power-point. Estas apresentações são elaboradas com base no protocolo do estudo, focando os pontos indicados na Tabela 4.

Tabela 4- Informação essencial a transmitir numa Visita de Início

Estudo Observacional	Ensaio Clínico
<ul style="list-style-type: none">• Título do estudo• Objetivos principal e secundário• Desenho do estudo• Duração do Estudo• População do estudo• Critérios de elegibilidade• Variáveis do estudo• Procedimentos do estudo• Caderno de Recolha de Dados• Recepção e resposta a queries• Assinatura do Consentimento Informado• Procedimentos Farmacovigilância (se aplic.)• Plano de Monitorização• Metodologia de verificação de doc. fonte• Boas práticas clínicas• Contactos dos monitores/promotor	<ul style="list-style-type: none">• Título do estudo• Objetivos principal e secundário• Desenho do estudo• Duração do estudo• População do estudo• Critérios de elegibilidade• Variáveis do estudo• Procedimentos do estudo• Medicamento experimental• Descrição tratamento• Gestão da medicação• Medicação concomitante• Caderno de Recolha de Dados• Recepção e resposta a queries• Assinatura do Consentimento Informado• Procedimentos de Farmacovigilância• Plano de Monitorização• Metodologia de verificação de doc.fonte• Boas práticas clínicas• Contactos dos monitores/promotor

No caso particular dos ensaios clínicos, são preparadas duas apresentações, uma para a equipa de investigadores e outra para a equipa da farmácia. A apresentação da farmácia é mais sintética, focando-se no medicamento experimental, procedimentos de gestão da medicação (armazenamento, dispensa, contabilização) e descrição do tratamento. Ainda assim, é habitual constar da apresentação uma breve exposição do estudo, seus objetivos e desenho.

Terminada a apresentação oral do estudo, é concedido um espaço para a equipa colocar questões e esclarecer dúvidas.

2) Preparação do IF

O IF é preparado de acordo com as SOPs da CRO ou do promotor. Durante o estágio foi possível preparar alguns dossiers do investigador, no entanto, apenas no contexto de estudos observacionais. Um dossier de investigador de um estudo observacional deve ser preparado com a seguinte informação:

- Lista de Contactos (com informação do promotor, prestadores de serviço, monitor)
- Equipa do estudo + Formulário de Atribuição de Responsabilidades
- Protocolo (ou adendas, com todas as versões submetidas e aprovadas)
- Caderno de Recolha de Dados (cópia com instruções ou só lista de variáveis)
- Declarações (Acordo de Confidencialidade e Folha de Assinaturas do Protocolo)
- Autorizações (CNPD e/ou CE/CA, declaração de autorização do diretor de serviço e acordo financeiro assinado)
- Assuntos Regulamentares (CV do IP e outros elementos da equipa)
- Consentimento Informado (cópia aprovada/associada ao centro)
- Acompanhamento (Registo de Visitas, Registo de doentes avaliados/incluídos)
- Correspondência (cartas, newsletters, emails, registo de contactos, *note to files*)
- Outros (Declaração de Helsínquia + Boas Práticas Farmacoepidemiológicas/Boas Práticas Clínicas)

Aquando da visita e, após apresentação do estudo, é apresentado o IF e seu conteúdo à equipa, sendo dada especial importância aos seguintes documentos, que devem ser obrigatoriamente abordados:

- ❖ Consentimento Informado
- ❖ Caderno de Recolha de Dados
- ❖ Formulários:
 - Formulário de Atribuição de Responsabilidades
 - Registo de Visitas
 - Registo de Doentes Incluídos

No final da visita, o Formulário de Atribuição de Responsabilidades é assinado e datado por todos os elementos da equipa que irão estar envolvidos no estudo, com a respectiva distribuição de tarefas/responsabilidades; no caso do Registo de Visitas, este apenas será assinado e datado pelo IP ou representante do centro.

4.1.5. Visita de Monitorização

No decorrer deste estágio, foi também possível colaborar em algumas visitas de monitorização em estudos observacionais.

Uma visita de monitorização é, sempre, precedida de uma preparação pelo monitor, que envolve uma revisão do protocolo, do caderno de recolha de dados, dos procedimentos do estudo, dos relatórios de visitas anteriores, do ponto de situação do estudo e do centro e da listagem dos assuntos pendentes no centro.

De acordo com o definido no plano de monitorização do estudo, descrito no protocolo, poderá existir um acompanhamento telefónico e/ou presencial. Neste estágio, foi possível realizar ambos os tipos de acompanhamento.

O acompanhamento telefónico geralmente pretende fazer um ponto de situação da condução do estudo com o IP, nomeadamente:

- Saber como está a correr o recrutamento de doentes e quantos doentes já incluiu;
- Tomar conhecimento de eventuais problemas/dificuldades sentidos pela equipa do estudo;
- Transmitir estratégias para superar as dificuldades;
- Motivação da equipa.

Uma visita de monitorização, no contexto de um estudo observacional, poder-se-á dividir em:

Tabela 5- Tipos de Visitas de Monitorização de um Estudo Observacional

Visita de Motivação	Visita de Verificação de documentos fonte (SDV), outros serviços e valências	Visita de Apoio Logístico
<p>Avaliar dificuldades no recrutamento, eventualmente, causadas por:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dificuldade para cumprir com os critérios de inclusão/exclusão ○ Indisponibilidade da equipa do estudo/falta de recursos humanos ○ Descoordenação entre os vários serviços envolvidos e entre os elementos da própria equipa ○ Dificuldades nos procedimentos do estudo <p>Avaliar outras dificuldades, como cumprimento de prazos e procedimentos.</p>	<p>Engloba:</p> <p>Verificação de consentimentos informados (deve ser a primeira verificação a realizar numa visita de monitorização)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verificar as assinaturas e datas; por exemplo, garantir que a data de assinatura do consentimento é sempre posterior à data da visita de início do estudo <p>Verificação da qualidade e integridade dos dados clínicos recolhidos nos cadernos de recolha de dados, de acordo com as boas práticas clínicas, assegurando que os dados são:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Atribuíveis ○ Legíveis ○ Contemporâneos ○ Originais ○ Exatos <p>(critérios de elegibilidade e variáveis primárias, aquelas que estão relacionadas com o objetivo principal, são verificados a 100%)</p> <p>Recolha dos CRDs, se em papel (autocopiativos) para enviar à gestão de dados (que emitirá queries)</p> <p>Verificação dos arquivos do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dossier do investigador e formulários, nomeadamente o Registo de Visitas. 	<p>Apoio na logística do centro:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Apoio na preparação do envio de CIs ○ Apoio no preenchimento de formulários, nomeadamente, o Registo de Doentes Incluídos) ○ Apoio no preenchimento do CRD e resolução de queries

4.1.6. Visita de Encerramento

Durante o estágio, também houve a possibilidade, enquanto monitor, de realizar uma visita de encerramento de um estudo observacional. De facto, o encerramento, propriamente dito, enquanto etapa que encerra o ciclo de vida de um estudo, só poderá ocorrer, quando, de entre outras coisas, todas as queries emitidas estiverem resolvidas e todos os pagamentos efetuados. No entanto, foram realizados alguns procedimentos a preparar o encerramento do centro, nomeadamente:

- Verificação do arquivo (documentação do estudo está em local seguro e confidencial, tal como acordado na Visita de Início);
- Compilação de todos os dossiers do estudo presentes no centro;
- Reconciliação dos documentos essenciais existentes no centro comparativamente aos documentos que se encontram na CRO/promotor;
- Recolha do material excedente;
- Verificação, em especial, do IF (verificar se está atualizado);
- Recolha de cópia do Formulário de Atribuição de Responsabilidades actualizado;
- Recolha de cópia do Registo de Visitas ao Centro actualizado;
- Verificação do arquivo separado de Consentimentos Informados e CRDs, se em papel;
- Informação ao centro sobre as condições do arquivo dos dados (tempo definido no protocolo ou 5 anos após o encerramento do último centro) e sobre a possibilidade da ocorrência de auditorias;

- Informação ao centro do envio de uma carta ao IP a oficializar o encerramento, com a explicação dos procedimentos relativos ao arquivo.

4.1.7. Redação dos Relatórios das Visitas aos Centros

No contexto das várias visitas realizadas foram redigidos vários relatórios. Estes relatórios são a prova de todos os acontecimentos observados no centro pelo monitor, ao longo do estudo, pelo que são dos primeiros documentos a ser verificados durante uma auditoria. São redigidos num

template próprio (da CRO ou do promotor) onde, de uma forma transversal a todos, independentemente da visita em causa, é registada a seguinte informação:

- Identificação do projeto e do protocolo;
- Identificação do Promotor;
- Nome do centro;
- Monitor responsável;
- IP do estudo;
- Presenças na visita;
- Data de início e fim da visita;
- Descrição das atividades (irá depender do tipo de visita) que, geralmente, consiste num conjunto de questões às quais se responde Sim/Não/NA, com espaço para comentários;
- Descrição dos assuntos pendentes, plano de acção e data prevista para resolução;
- Comentários finais;
- Identificação da pessoa que o elaborou e reviu.

4.1.8. Tarefas de Arquivo

Estas tarefas de arquivo realizadas no âmbito deste estágio prenderam-se com a preparação dos dossiers a arquivar na CRO (enquanto representante do promotor), nomeadamente o *Study Master File* e o *Site Master File*, relativos a vários estudos observacionais. O *Study Master File*, enquanto dossier geral do estudo, contém todos os documentos essenciais (autorizações/aprovações relativas ao estudo; versões aprovadas do protocolo, do consentimento informado e do caderno de recolha de dados). O *Site Master File*, enquanto dossier de cada centro, arquivado no promotor/CRO, contém: toda a documentação que se encontra no IF (arquivado em cada centro); toda a correspondência do centro com o promotor e os relatórios de todas as visitas realizadas. As cópias dos CRDs, bem como *queries* emitidas e *Data Clarification Forms* (DCFs) também deverão estar arquivados no *Site Master File*.

4.2. Experiência de Trabalho em Medical Writing

As tarefas de *medical writing* foram muito pontuais, comparativamente com as tarefas de monitorização que se estenderam ao longo de todo o período de estágio.

Tabela 6-Listagem dos projetos/estudos trabalhados em *Medical Writing*

Nº do Projeto	Estudo Observacional ou Ensaio Clínico?	Transversal, Retrospectivo ou Prospetivo?	Fase	Área Terapêutica	Início-Fim Tarefas Projeto
12	Ensaio Clínico	NA	II	Oncologia	Novembro 2010
13	Estudo Observacional	Retrospectivo	NA	Cardiologia	Novembro-Dezembro 2010
14	Estudo Observacional	Prospetivo	NA	Oncologia	Janeiro 2011

Tabela 7-Distribuição das atividades/tarefas de *Medical Writing* por projeto

	ID dos Projetos		
	12	13	14
Redação de artigos científicos	x ¹	x ³	x ¹
Traduções	x ²		

- 1- Apenas redação de Introdução, em inglês
- 2- Tradução Inglês para Português de uma apresentação power-point
- 3- Planeamento e redação de artigo científico, em inglês (Introdução; Metodologia e Resultados)

4.2.1. Tarefas de Redação de Artigos Científicos

Tabela 8 - Tarefas de redação de artigos científicos

Atividades desenvolvidas	Aprendizagem	Desafios/dificuldades
<p>Planeamento da redação de um artigo científico</p>	<p>O planeamento deve seguir os seguintes passos:</p> <p>1º Definir o destinatário do texto</p> <p>2º Definir a mensagem a transmitir</p> <p>3º Definir o tipo de documento</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Artigo ○ Protocolo ○ Consentimento Informado ○ <i>Poster</i> ○ <i>Abstract</i> ○ Brochura <p>4º Se artigo, definir tipo de artigo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Original ○ Revisão ○ Artigo de Opinião ○ <i>Case Report</i> <p>5º Estruturar pensamento e artigo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Formato AIMRAD 	<p><u>Mensagem a transmitir:</u> desenvolver tópicos e definir prioridades.</p> <p><u>Estruturar artigo:</u> definição do conteúdo a escrever em cada secção.</p>
<p>Pesquisa Bibliográfica</p>	<p>Estratégias para uma boa pesquisa bibliográfica (a leitura do <i>abstract</i> de um artigo antes da sua análise completa</p>	<p>Seleção das fontes bibliográficas.</p>

	<p>permitirá, por si só, avaliar a validade/relevância do mesmo para o objetivo que pretendemos; ajuda a poupar tempo e a orientar a pesquisa)</p> <p>A pesquisa bibliográfica deverá permitir:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fazer um histórico sobre o tema em estudo; ▪ Atualizar sobre o tema em estudo; ▪ Dar resposta aos problemas formulados; ▪ Levantar contradições sobre o tema; ▪ Evitar duplicação de informação. 	<p>Revisão crítica da literatura- definir o que tem validade e o que não tem.</p> <p>Filtragem das fontes bibliográficas.</p> <p>Integração da informação consultada em diferentes fontes.</p> <p>Transcrição da informação recolhida, evitando a duplicação.</p>
<p>Redação do artigo científico</p>	<p>Organização no formato AIMRAD</p> <p>Abstract</p> <p>Introdução- <u>Enquadramento do tema</u> (breve resumo do assunto; do que foi estudado anteriormente e fundamenta a realização do estudo) + <u>Objetivo principal do estudo.</u></p> <p>Metodologia- detalhes da metodologia usada no estudo, nunca referenciando resultados ou dados encontrados no</p>	<p><u>Introdução</u></p> <p>Seleção da informação relevante a colocar;</p> <p>Organização/estruturação das ideias;</p> <p>Capacidade de síntese, de modo a redigir no máximo 2/3 parágrafos;</p>

	<p>mesmo.</p> <p>Resultados- primeira secção onde se apresentam novos dados; deve dar resposta direta aos objetivos do estudo; nunca deverão ser discutidas limitações do estudo ou da metodologia, interpretar os resultados obtidos ou justificar a escolha das técnicas estatísticas.</p> <p>Discussão- secção onde deverão ser apresentadas as considerações formais e críticas sobre o estudo; deverá iniciar-se com um resumo do resultado mais importante, em resposta à questão colocada na Introdução, devendo depois os resultados ser comparados aos de outros estudos. Dever-se-á discutir limitações e a possibilidade de generalização de resultados; mencionar necessidade de futuros estudos e linhas de investigação.</p> <p>Durante o estágio apenas participei na elaboração das secções: Introdução, Metodologia e Resultados de artigos científicos originais (artigos que apresentam dados referentes a estudos clínicos e epidemiológicos originais).</p>	<p>Evitar redundância nas ideias;</p> <p>Evitar construção de frases demasiado longas.</p> <p><u>Metodologia</u></p> <p>Descrição sucinta dos detalhes da metodologia;</p> <p>Descrição das técnicas estatísticas utilizadas.</p> <p><u>Resultados</u></p> <p>Objetividade e concisão de escrita;</p> <p>Organização da informação através do uso de elementos estruturais (gráficos/tabelas).</p>
--	--	--

5. DISCUSSÃO

A discussão encontra-se dividida em 3 partes. Na primeira parte, apresento uma análise crítica da distribuição das tarefas e uma estimativa da percentagem de tempo gasto em cada uma. Na segunda parte, apresento os principais desafios/obstáculos encontrados ao longo deste percurso e estratégias adoptadas para os ultrapassar e, finalmente, na terceira e última parte, irei apresentar as principais competências pessoais e profissionais que considero ter adquirido ao longo do estágio.

5.1. Atribuição e Distribuição de Tarefas

O gráfico 4 mostra as duas principais atividades em que estive envolvido durante o período de estágio e uma estimativa da percentagem de tempo despendido em cada uma.

A Monitorização ocupou, sem margem de dúvidas, a grande maioria do meu tempo, ainda assim, as tarefas de *Medical Writing* não foram menos importantes.

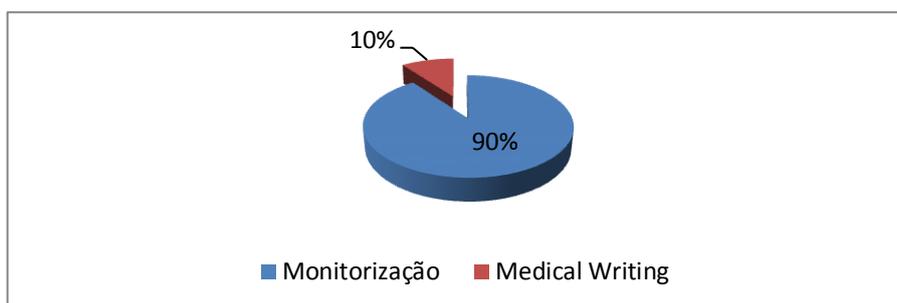


Gráfico 4- Percentagem do tempo gasto em tarefas de monitorização e tarefas de *Medical Writing*

No gráfico 5 estão representadas todas as atividades desenvolvidas dentro da Monitorização, juntamente com uma estimativa grosseira do tempo alocado a cada uma delas, ajudando a perceber aquelas atividades que consumiram mais do meu tempo e nas quais estive, portanto, mais envolvido.

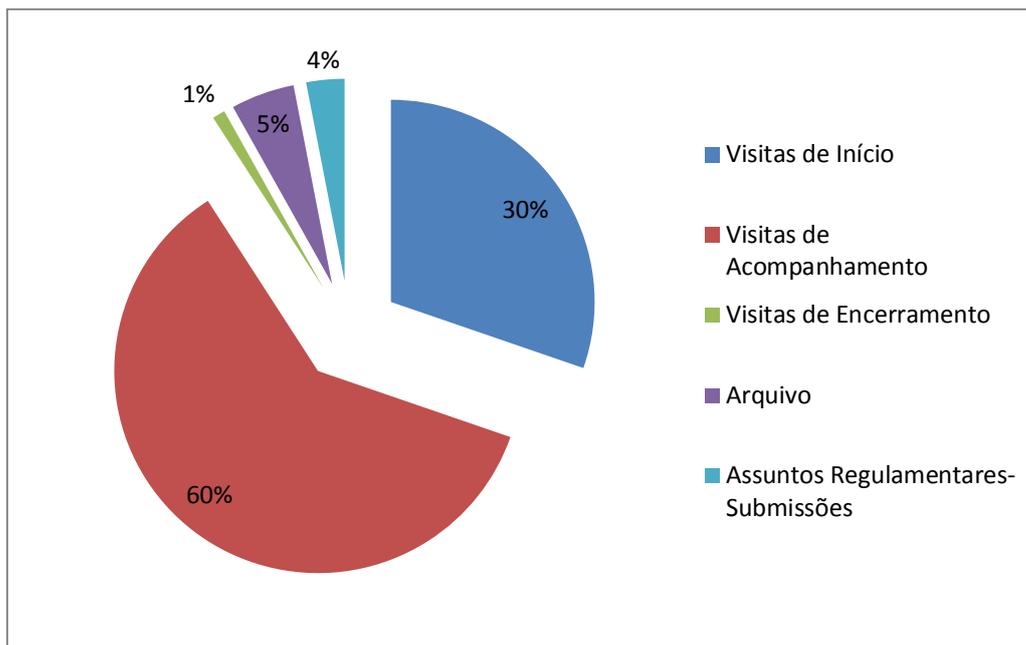


Gráfico 5 - Percentagem de tempo alocado a cada tarefa de monitorização

De acordo com o gráfico 5, as visitas de acompanhamento aos centros de investigação representaram a atividade mais significativa deste estágio, seguidas das visitas de início (engloba também a preparação das mesmas).

Na realidade, as visitas de acompanhamento ocuparam a maior fatia do meu tempo de estágio, pelo facto de estas, na sua grande maioria, terem sido relativas a um estudo observacional na área oncológica que segui ativamente durante os 10 meses de estágio, em especial em 3 dos seus 8 centros. Além disso, foi o tipo de visita com que tive mais contacto, visto que num qualquer estudo, as visitas de acompanhamento são sempre mais frequentes relativamente às visitas de início e visitas de encerramento, as quais só acontecem uma única vez por estudo.

5.2. Desafios e Obstáculos

O estágio proporcionou o contacto com múltiplas situações, nas quais foi necessário arranjar, por vezes, estratégias para ultrapassar alguns dos obstáculos que foram surgindo. Estes obstáculos, que pela minha inexperiência, se traduziram em dificuldades ao longo do percurso de estágio, surgiram sobretudo no terreno, mais precisamente no trabalho nos centros de investigação, mas também no próprio escritório.

Em baixo, apresentam-se os principais desafios/obstáculos por mim encontrados durante estes 10 meses de estágio na Keypoint CRO:

5.2.1. A ausência de regulamentação específica sobre estudos observacionais

A Keypoint CRO desenvolve e implementa maioritariamente estudos observacionais e, tendo sido estes o meu principal objeto de trabalho, uma das primeiras dificuldades com que fui confrontado foi o facto de estes estudos não beneficiarem de um regime jurídico específico (como acontece, por exemplo, com a existência da Lei 46/2004 para os ensaios clínicos) e mesmo de diretrizes específicas para a sua implementação e condução. Esta situação cria alguns problemas, sobretudo, porque muitas vezes a alusão a este tipo de estudos está implícita nos regulamentos e nas leis aplicáveis aos ensaios clínicos.

Foi preciso, por isso, um trabalho minucioso de análise aprofundada e crítica de todos os regulamentos e legislação aplicáveis aos ensaios clínicos, de forma a recolher e juntar toda a informação que surge dispersa relativamente aos estudos observacionais.

5.2.2. Autonomia no trabalho

A capacidade de trabalho autónomo foi-me, desde muito cedo, inculcada dentro da Keypoint CRO. Apesar de ter tido a oportunidade de acompanhar o trabalho dos meus colegas ao longo de todo o tempo de estágio, seja ele trabalho de escritório ou trabalho no terreno (como por exemplo, as visitas aos centros) fui confrontado praticamente no final do 1º mês, como estagiário, com a minha primeira experiência de trabalho autónomo nos centros de investigação. Este desafio foi proposto no contexto de um estudo observacional que apresentava muitos centros de investigação (cerca de 8) espalhados um pouco por todo o país, portanto, um estudo, de certa forma, difícil de gerir. Neste sentido, foi aproveitada a oportunidade por uma colega de trabalho da Keypoint, que estava responsável pelo mesmo, para me pedir apoio, por forma a nos distribuímos pelos centros. Este foi dos desafios mais importantes de todo o percurso como estagiário: ficar responsável pela realização de visitas de monitorização a 3 dos 8 centros. Foi, de facto, uma experiência enriquecedora, que me permitiu desenvolver autonomia no trabalho e capacidade de lidar e gerir problemas, tendo sido especialmente desafiante por ter ocorrido logo nas primeiras semanas de estágio, ainda com pouca experiência de trabalho como monitor.

5.2.3. Resistência dos centros de investigação à implementação/condução de Estudos Observacionais

O grande desafio de um estudo observacional para um monitor está em conseguir inculcar, nas equipas de investigação, a autonomia e a colaboração necessárias para uma boa condução do estudo. Na realidade, quando existem muitos centros para gerir por um monitor, torna-se complicado conseguir que um estudo chegue a bom porto e cumpra os objetivos de recrutamento, se todos os centros se mostrarem dependentes da presença assídua do mesmo. Infelizmente, esta é ainda a realidade da grande maioria dos centros de investigação em Portugal, especialmente quando se tratam de estudos observacionais.

Eis aqueles, que considero serem os principais motivos que conduzem a esta situação de desinteresse pelo trabalho nos estudos sem intervenção, por parte dos investigadores:

- Os investigadores não entendem o interesse/relevância científica da grande maioria destes estudos sem intervenção (são normalmente vistos como mera estratégia de marketing das indústrias farmacêuticas/de indução à prescrição);
- Os estudos observacionais envolvem, na sua grande maioria, muitos doentes (geralmente mais do que nos ensaios clínicos) e as equipas alegam falta de recursos humanos e tempo para despender com o estudo; de facto nos estudos observacionais as equipas são mais pequenas, envolvendo normalmente um médico e um auxiliar, como por exemplo, um enfermeiro, para realizar o recrutamento dos doentes e fazer a colheita dos dados.
- Muitos destes estudos, principalmente, os estudos académicos (não promovidos pela indústria, mas sim por grupos de investigação) não são pagos, reduzindo a motivação para trabalhar; outros estudos, no caso daqueles que são promovidos pela indústria, embora pagos à instituição, o dinheiro não chega, muitas vezes, até às equipas, ficando “aprisionado” no CA.

Estratégias que considero serem necessárias para contornar este problema:

- Tudo deverá começar por uma rigorosa e correta seleção dos centros de investigação e dos próprios investigadores; contudo esta estratégia é ainda um pouco complicada, pois a realidade acima referida ainda é transversal a quase todos os centros de investigação das instituições hospitalares portuguesas;

- Essencial despende mais tempo com as equipas, numa tentativa de lhes explicar o real interesse científico deste tipo de estudos;
- Urgente uma reorganização interna nas instituições, nomeadamente a inclusão de um *Study Coordinator* (ainda que no panorama actual seja financeiramente insustentável) que fique responsável pelo estudo, ou pelo menos a envolvimento de um maior número de profissionais de forma a otimizar o trabalho;
- Inculcar nas equipas o empenho no trabalho, através da atribuição de prémios aos centros mais recrutadores ou através da “ameaça” de não virem a ser mais selecionados para a realização de qualquer tipo de estudos clínicos (sejam eles intervencionais ou não-intervencionais).
- Criação, por parte do monitor, de uma boa relação com as equipas de investigação, baseada na empatia e cordialidade, procurando sempre motivá-las, através de um acompanhamento regular ainda que, muitas vezes, remoto.

5.2.4. Gestão de tempo

A gestão de tempo é um dos grandes desafios de um monitor, especialmente, quando precisa de se desdobrar no acompanhamento aos múltiplos centros dos seus estudos. Na minha experiência de estágio, surgiram um ou outro momento de maior carga de trabalho e que me permitiram testar as minhas capacidades de gestão do tempo. A seguir apresentam-se algumas estratégias adoptadas, no sentido de uma boa gestão do tempo de trabalho:

1º Definir tarefas a realizar;

2º Organizar as tarefas, numa agenda, tendo em conta:

Metas/objectivos que pretendo atingir

Prioridades (actividades importantes vs actividades urgentes)

A gestão do tempo foi um dos meus grandes obstáculos, pois constituía uma limitação minha que, ainda assim, terei de trabalhar ao longo de toda a minha aprendizagem no futuro, no contexto da minha carreira profissional.

5.3. Competências Profissionais/Pessoais

Principais competências profissionais adquiridas

- Perfeito conhecimento da legislação nacional e da regulamentação nacional e internacional atual relativa a estudos observacionais e ensaios clínicos;
- Conhecimento do trabalho desenvolvido dentro de uma CRO;
- Pleno conhecimento do papel de um monitor de estudos clínicos;
- Conhecimento/compreensão de várias áreas terapêuticas e patologias, no contexto dos vários estudos acompanhados;
- Capacidade de análise de protocolos de estudos clínicos;
- Preparação da submissão de um estudo aos centros de investigação e autoridades;
- Contacto com parte financeira (acordos financeiros e orçamentos);
- Preparação e condução de visitas aos centros de investigação;
- Treino das equipas nos centros de investigação;
- Conhecimento e aplicação de estratégias de motivação das equipas de investigação;
- Trabalho com equipas multidisciplinares;
- Conhecimento de vários centros de investigação inseridos, essencialmente, em instituições hospitalares públicas espalhadas pelo país, com uma boa perceção do trabalho desenvolvido por cada um deles;
- Resolução/gestão de problemas nos centros de investigação (ex. gerir situações como: dúvidas da equipa relativamente aos procedimentos do estudo; perda de dossiers de investigador ou mesmo de consentimentos informados);
- Capacidade de tomadas de decisão;
- Desenvolvimento e aplicação de estratégias de comunicação assertiva;
- Desenvolvimento de técnicas de escrita científica e tradução (ex. artigos, consentimentos informados, relatórios);
- Desenvolvimento das competências linguísticas, essencialmente o inglês;
- Capacidade de análise crítica (por exemplo, dos processos clínicos dos doentes, aquando das tarefas de verificação de documentos fonte);
- Desenvolvimento de técnicas para uma boa gestão do tempo e do trabalho.

Principais competências pessoais adquiridas

- Autonomia;
- Responsabilidade;
- Capacidade de planeamento/organização de tarefas e actividades;
- Gestão de tempo;
- Capacidade para definir prioridades, quando surgem muitas tarefas em simultâneo;
- Assertividade;
- Empatia com as equipas;
- Capacidade de gestão de conflitos.

6. CONCLUSÃO

Este documento reflectiu a minha experiência de “terreno” como monitor de estudos clínicos, os principais desafios enfrentados, dificuldades encontradas e conquistas atingidas após 10 meses de experiência no contexto real do mercado de trabalho.

Foi, sem dúvida, um percurso de grandes aprendizagens, o qual também não teria sido possível sem uma boa estrutura de conhecimentos teóricos adquiridos durante 5 anos de formação académica, e para a qual muito contribuiu o Mestrado em Biomedicina Farmacêutica, administrado pela Universidade de Aveiro.

Considero que os objetivos definidos no início deste estágio foram cumpridos. Esta experiência permitiu-me conhecer a organização de uma CRO e as suas diferentes áreas de trabalho, embora não tenha tido a oportunidade de contactar na prática com todas elas; possibilitou o meu crescimento e aquisição das competências pessoais e profissionais exigidas a um monitor de estudos clínicos e, não menos importante, permitiu-me desenvolver capacidade de gestão de projetos e tarefas, muitas vezes, totalmente distinto(a)s e pertencentes a áreas terapêuticas também elas distintas e também espírito crítico face aos desafios inerentes à profissão.

Mais acrescento que esta experiência de estágio me permitiu perceber o quão importantes são as parcerias estabelecidas entre as universidades e as empresas que acolhem os estudantes para estágio. Actualmente, as companhias farmacêuticas ainda se revelam pouco receptivas a acolher estudantes para estágio, contrariamente às CROs, mas é importante salientar que estas alianças trazem vantagens para todas as partes: para o estudante, para a universidade que o formou e para a empresa que o acolhe: para o estudante, porque num ambiente profissional tem a oportunidade de descobrir e desenvolver as suas competências (pessoais e profissionais), enfrentar desafios da vida real, conhecer diferentes áreas de trabalho, diferentes formas de trabalhar e, no final, de poder escolher a área de trabalho que mais o satisfaz; para a universidade, porque pode congratular-se pela criação e implementação de um curso/ programa curricular capaz de garantir total empregabilidade aos seus alunos e capaz de gerar um leque de conhecimentos essenciais ao seu sucesso, num mercado de trabalho que hoje se sabe ser muito instável, competitivo e exigente; para a empresa porque pode beneficiar de um leque de frescas e novas ideias trazidas pelos estudantes, que acabaram de terminar a sua formação académica e beneficiar da sua colaboração, sem para isso necessitar de gastar muito tempo na sua formação. A Licenciatura em Ciências Biomédicas e o Mestrado em Biomedicina Farmacêutica, da

Universidade de Aveiro provaram ser um óptimo exemplo do quão vantajosa e importante poderá ser uma cooperação estudante/universidade/empresa acolhedora para estágio. O estágio é, sem dúvida alguma, no meu ponto de vista, uma porta de entrada para o mercado de trabalho para um estudante que acaba de terminar a sua formação académica.

Após 10 meses de experiência como monitor, sinto que desenvolvi maturidade, responsabilidade e muitas outras competências, estando também mais ciente dos meus pontos fortes e pontos fracos. Estou agora mais confiante e motivado para os novos desafios que surgirão no futuro, durante a minha carreira profissional.

No final deste estágio, a Keypoint CRO decidiu convidar-me para integrar oficialmente a sua equipa de monitores de estudos clínicos. O meu trabalho e esforço foram reconhecidos, pelo que continuo, agora, empenhado em retribuir toda a confiança que depositaram em mim. A Keypoint CRO foi e continuará a ser, no meu ponto de vista, uma ótima escola, onde a reciprocidade, a harmonia, o espírito de equipa e o ambiente descontraído serão sempre fatores preponderantes à motivação de todos os seus colaboradores no seu trabalho diário, tentando assim resistir e fazer face a um mundo de pressão e competitividade cada vez mais presente e real.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] KeyPoint- História. [acedido em Agosto 2011]; Disponível em: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=keypoint>
- [2] ForPoint- o que é a ForPoint? [acedido em Agosto 2011]; Disponível em: <http://forpoint.grupokeypoint.pt/?action=forpoint>
- [3] Grupo KeyPoint- Valores e Princípios. [acedido em Agosto 2011]; Disponível em: <http://www.grupokeypoint.pt/?action=values>
- [4] KeyPoint CRO- Experiência. [acedido em Agosto 2011]; Disponível em: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=experience#>
- [5] KeyPoint CRO- Clientes. [acedido em Agosto 2011]; Disponível em: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=clients>
- [6] KeyPoint CRO- Estudos Observacionais. [acedido em Agosto 2011]; Disponível em: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=service&id=2>
- [7] KeyPoint CRO- Medical Writing. [acedido em Agosto 2011]; Disponível em: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=service&id=5>
- [8] Decreto-Lei nº. 46/2004 de 19 de Agosto, (2004). Diário da República - I Série - Parte A nº. 195 de 19/08/2004. [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/036-C_Lei_46_2004_1.%AAAlt.pdf
- [9] Vale M. *Estudos Observacionais*. Comissão de Ética para a Investigação Clínica [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: <http://www.ihmt.unl.pt/ihmt/ConselhoEtica/pdf/reflexao/Estudos%20Observacionais.pdf>
- [10] LIF policy 2010:1. *Rules for non-interventional studies and financial support to healthcare registries*, October 2010. [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: <http://www.lif.se/default.aspx?id=57199>
- [11] Laranjeira L. *Falta legislação para realizar estudos epidemiológicos em Portugal*. Molécula, Novembro 2006, nº69, suplemento integrante do Jornal Médico de Família nº112 [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: <http://www.vfbm.com/jmf/150-159/155/155-molecula.pdf>
- [12] Portaria n.º 57/2005 de 20 de Janeiro, (2005). Comissão Ética para a Investigação Clínica – Legislação Nacional [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/LEGISLACAO/NACIONAL/Portaria%20n%BA%2057_2005.pdf

[13] Comissão de Ética para a Investigação Clínica. [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/QUEM_SOMOS/MISSAO

[14] Normas de Submissão de Estudos à Comissão de Ética [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: http://www.chlo.min-saude.pt/Downloads_HSA/CHLO/Hospital/Servi%C3%A7os/Comiss%C3%A3o%20de%20%C3%89tica/NormasCE%20CHLO.pdf

[15] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/PEDIDO_DE_AUTORIZACAO_DE_EC/instrucoes_0.pdf

[16] Lei n.º 67/98, de 26 de Outubro Protecção dos Dados Pessoais. Diário da República. I -Série A, Diário da República; (1998). [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: http://www.fct.pt/arquivo/docs/Lei67_98.pdf

[17] Deliberação Nº 333 / 2007 Sobre a protecção de dados pessoais nos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano de 16 de Julho de 2007, CNPD; (2007). [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: <http://www.cnpd.pt/bin/orientacoes/DEL333-2007-ENSAIOS-CL%C3%89NICOS.pdf>

[18] ICH Topic E6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice, (2002). European Medicines Agency [acedido em Setembro 2011]; Disponível em: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

[19] Declaração de Helsínquia - Princípios Éticos para a Pesquisa Clínica envolvendo Seres Humanos; (2008). [acedido em: Setembro 2011]; Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>