



Universidade
de Aveiro
Ano 2021



NOVA MEDICAL
SCHOOL



**CAROLINA
ALEXANDRA DA
SILVA CARDOSO**

**ESTÁGIO CURRICULAR EM COORDENAÇÃO DE
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA NA BLUECLINICAL, LDA**



Universidade de
Aveiro
Ano 2021



NOVA MEDICAL
SCHOOL



**Carolina Alexandra da
Silva Cardoso**

ESTÁGIO CURRICULAR EM COORDENAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA NA BLUECLINICAL, LDA

Relatório de estágio curricular apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Bruno Miguel Alves Fernandes do Gago, Professor Auxiliar do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro e da *Head of BlueClinical Clinical Research Partnership (CRP)* na BlueClinical Ltd.

“Parecia que estávamos a fazer no Homem experiências injustificadas. Se tal doutrina fosse aceite, não haveria nunca progresso na ciência médica.”

Egas Moniz

o júri

presidente

Prof. Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro
Professora Auxiliar no Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro

vogal – arguente principal

Doutor Nuno Ricardo Esteves Ferreira
Investigador Doutorado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

vogal – orientador

Prof. Doutor Bruno Miguel Alves Fernandes do Gago
Professor Auxiliar no Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Ao Professor Luís Almeida, pela oportunidade de estágio na BlueClinical, bem como pelo seu contributo na área da Investigação Clínica em Portugal.

À Maria João Gomes, minha orientadora no local de estágio, por toda a motivação que me transmitiu bem como pelo apoio dado durante todo o estágio.

Ao Professor Bruno Gago, meu orientador de estágio, pelo seu entusiasmo na abordagem dos ensaios clínicos durante todo o meu percurso académico bem como pelo acompanhamento ao longo do meu estágio.

A todas as equipas de investigação com quem colaborei no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, não só pelo caloroso acolhimento como pelo contributo no meu percurso profissional como coordenadora de investigação clínica.

A toda a minha família e amigos pelo apoio incondicional durante todo o meu percurso académico fazendo-me acreditar que seria possível de alcançar tudo aquilo que ambicionava.

palavras-chave

Investigação Clínica, Coordenador de Investigação Clínica, Ensaio Clínicos, Estudos Observacionais, BlueClinical.

resumo

O presente relatório descreve as atividades realizadas durante o estágio curricular em coordenação de investigação clínica desenvolvido na BlueClinical, Lda, e no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica.

O estágio curricular tinha como objetivo principal a aquisição de competências gerais e específicas como coordenadora de investigação clínica, mas também competências transversais necessárias a esta área. O impacto da pandemia de COVID-19 na condução de investigação clínica será abordado tendo em conta o número de ensaios clínicos submetidos em Portugal e as mudanças exigidas nos procedimentos de um ensaio clínico. As atividades realizadas durante o estágio curricular incluíram todas as tarefas realizadas por um coordenador de investigação clínica desde a proposta do estudo clínico ao centro de investigação até ao seu encerramento.

O contacto com o mundo real da investigação clínica como coordenadora permitiu a aplicação de conhecimentos teóricos na condução prática dos estudos clínicos.

keywords

Clinical Research, Clinical Research Coordinator, Clinical Trials, Observational Studies, BlueClinical.

abstract

This report describes the activities carried out during the curricular internship in coordination of clinical research developed at BlueClinical, Lda, more specifically at Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, under the Master in Clinical Research Management.

The curricular internship had as its main goal the acquisition of general and specific skills as a clinical research coordinator, but also transversal skills required for this same area. The impact of the COVID-19 pandemic on the conduction of clinical research will be discussed considering the number of clinical trials submitted in Portugal and the changes required in the procedures of a clinical trial. The tasks performed during the curricular internship comprised procedures performed by clinical research coordinator from study proposal to close-out visit. The opportunity of contact with the real world of clinical research as a coordinator allowed the application of theoretical knowledge in the practical conduct of clinical studies.

Índice

<i>Lista de Abreviaturas</i>	2
<i>Lista de Figuras</i>	3
<i>Lista de Tabelas</i>	3
1. Introdução	4
1.1 Entidade Acolhedora.....	4
1.2 Objetivos do Estágio Curricular	6
1.3 O Impacto da Pandemia COVID-19 na Condução de Ensaios Clínicos num Centro de Investigação.....	7
2. Estágio Curricular Em Coordenação de Investigação Clínica	17
2.1 Submissão de Estudos Clínicos	17
2.2 Preparação da Visita de Início	20
2.3. Visitas dos Participantes e Monitorização	23
2.3.1 Visitas de Estudos Observacionais	23
2.3.2 Visitas de Ensaios Clínicos.....	25
2.3.3 Notificação de Eventos Adversos	28
2.3.4 Visitas de Monitorização	29
2.4 Visita de Encerramento.....	30
2.5 Resumo da Participação nos Estudos Clínicos do CHVNG/E.....	31
3. Discussão	37
4. Conclusão	41
5. Bibliografia	42

Lista de Abreviaturas

CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CHVNG/E	Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho
CRO	<i>Clinical Research Organization</i>
CRP	<i>Clinical Research Partnership</i>
CV	<i>Curriculum Vitae</i>
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i>
GIC	Gabinete de Investigação Clínica
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde e I.P.
MEGIC	Mestrado em Gestão da Investigação Clínica
IP	Investigador Principal
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
SNS	Sistema Nacional de Saúde

Lista de Figuras

Figura 1 - Evolução do número de ensaios clínicos submetidos e autorizados pelo INFARMED desde 2017 até ao primeiro semestre de 2021..... 9

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Número de ensaios clínicos submetidos em Portugal de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical* do medicamento experimental. 9

Tabela 2 – Número de estudos observacionais e ensaios clínicos nos quais me encontrava delegada como coordenadora de investigação clínica. 31

Tabela 3 - Etapas realizadas como coordenadora de investigação clínica em estudos observacionais nos diferentes serviços do CHVNG/E..... 32

Tabela 4 - Etapas realizadas como coordenadora de investigação clínica em ensaios clínicos nos diferentes serviços do CHVNG/E..... 34

1. Introdução

O presente relatório de estágio descreve as atividades realizadas no âmbito do estágio curricular do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC) que decorreu na BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda nomeadamente no Gabinete de Investigação Clínica (GIC) do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E) desde outubro de 2020 até junho de 2021.

Inicialmente é apresentada a entidade acolhedora do estágio curricular, a BlueClinical, bem como os objetivos que foram definidos no início do estágio curricular. Como introdução ao estágio foi efetuada uma revisão sobre o impacto da pandemia COVID-19 na condução de ensaios clínicos, descrita na secção 1.3 do relatório. Posteriormente são relatadas as atividades realizadas durante todo o período do estágio curricular, terminando com uma discussão das aptidões adquiridas e o seu impacto no contexto da atividade profissional em investigação clínica.

1.1 Entidade Acolhedora

A BlueClinical tem como objetivo prestar serviços de consultoria científica e atividades relacionadas com a investigação de medicamentos bem como dispositivos médicos e outros produtos de saúde. É especializada em estudos de bioequivalência e de fase precoce em indivíduos saudáveis e doentes bem como apresenta foco na consultoria de estudos de medicina translacional e gestão de recursos materiais e humanos.^{1,2} Atualmente, dispõe de três unidades de negócio: *Research and Development, Phase I; Clinical Research Partnership (CRP)*.¹

A unidade *Research and Development* presta consultoria no desenvolvimento de medicamentos e presta funções de *full-service Clinical Research Organization (CRO)* em ensaios clínicos, maioritariamente de fase precoce. A Unidade de Farmacologia Clínica (*Phase I*) localiza-se no Hospital da Prelada (Porto, Portugal) e tem como objetivo conduzir ensaios clínicos de fase I em indivíduos saudáveis ou em populações selecionadas, desde o desenho do protocolo até ao relatório final do estudo. Esta unidade apresenta 86 camas e tem

como vantagem a sua localização no hospital permitindo o acesso a serviços essenciais como os de emergência.² A CRP opera em parceria com as instituições do Sistema Nacional de Saúde (SNS) no desenvolvimento de investigação clínica, nomeadamente através da coordenação de estudos clínicos. As instituições parceiras são: ¹

- > Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro;
- > Unidade Local de Saúde do Alto Minho;
- > Hospital da Senhora de Oliveira de Guimarães;
- > Unidade Local de Saúde de Matosinhos;
- > Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia /Espinho;
- > Centro Hospitalar do Baixo Vouga;
- > Centro Hospitalar Leiria;
- > Hospital Garcia de Orta;
- > Centro Hospitalar Conde de Ferreira;
- > Unidade Local de Saúde da Guarda.

A sede da BlueClinical localiza-se na Senhora da Hora, Matosinhos, Portugal.¹

O estágio curricular decorreu no gabinete de investigação do CHVNG/E, instituição parceira da BlueClinical. O CHVNG/E foi criado inicialmente em 1947, conhecido como Sanatório D. Manuel II, tendo sido na época em questão uma referência nacional no combate à tuberculose através das suas técnicas pioneiras de cirurgia pulmonar e cardíaca. Em 1975, devido a alterações nas políticas de saúde, o Sanatório D. Manuel II converteu-se no Hospital Geral Central sendo que em 1977, no âmbito do Decreto Regulamentar nº 20/77, de 16 de março, foi criado o Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia que viria a integrar as seguintes unidades: Hospital Eduardo Santos Silva; Hospital Distrital de Gaia e Sanatório Marítimo do Norte.³

Em 2007, devido à implementação de políticas de modernização e revitalização do SNS foi criado o CHVNG/E, EPE, agregando-se o Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e o Hospital Nossa Senhora da Ajuda de Espinho, apresentando carácter de Entidade Pública Empresarial.³

Atualmente o CHVNG/E congrega 4 unidades:³

- > Unidade I – Antigo Sanatório D. Manuel II, conhecido como Hospital Eduardo Santos Silva, constituído por diversos pavilhões que abrangem a maioria das especialidades Médico-Cirúrgicas de todo o hospital bem como o serviço de urgência e urgência pediátrica;
- > Unidade II – Refere-se ao antigo Hospital Distrital de Vila Nova de Gaia e abrange as seguintes especialidades: Ortopedia e Especialidades Materno-Infantil;
- > Unidade III – Unidade localizada na cidade de Espinho, sendo o antigo Hospital Nossa Senhora da Ajuda. Abrange a Unidade de Cirurgia do Ambulatório, a Unidade de Cuidados Continuados, e consultas externas de diversas especialidades;
- > Unidade IV – Centro de Reabilitação do Norte – Dr. Ferreira Alves.

O GIC do CHVNG/E apresenta atividades de investigação quer na Unidade I como na Unidade II do centro hospitalar, coordenando cerca de 50 estudos clínicos. No CHVNG/E existem dois procedimentos distintos quanto à implementação de estudos clínicos. A implementação de estudos clínicos de iniciativa do investigador são submetidos à Unidade de Investigação de Ensaio Clínicos, constituída por elementos do CHVNG/E, e os estudos clínicos de iniciativa comercial são submetidos ao GIC constituído por elementos do CHVNG/E e da BlueClinical.

1.2 Objetivos do Estágio Curricular

Os seguintes objetivos gerais foram definidos no início do estágio curricular:

- > Aquisição de competências como coordenadora de investigação clínica;
- > Consolidação e aplicação dos conhecimentos teóricos na componente prática da investigação clínica;
- > Apoio na implementação e acompanhamento de estudos e ensaios clínicos no CHVNG/E;

- > Desenvolvimento de competências transversais, nomeadamente comunicação eficaz, organização, gestão adequada e pensamento crítico.

Adicionalmente foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- > Acompanhamento dos questionários de exequibilidade no centro de investigação;
- > Suporte no processo de seleção de estudos, nomeadamente em visitas de qualificação dos promotores;
- > Elaboração dos documentos necessários para submissão às Autoridades Regulamentares e seu encaminhamento às entidades competentes do CHVNG/E;
- > Preparação e suporte das visitas dos participantes em estudos clínicos;
- > Introdução dos dados gerados nos Cadernos de Recolha de Dados;
- > Preparação e apoio nas visitas de monitorização, incluindo visitas de início e visitas de encerramento;
- > Notificação de eventos adversos e eventos adversos graves;
- > Ponto de contato e comunicação com promotores e CROs.

1.3 O Impacto da Pandemia COVID-19 na Condução de Ensaios Clínicos num Centro de Investigação

A investigação clínica desempenha um papel fundamental no progresso do conhecimento e compreensão da saúde bem como contribui para o desenvolvimento de novos tratamentos seguros e eficazes.⁴ Este tipo de investigação é uma ferramenta fundamental na compreensão e aplicação de conhecimento em processos de prevenção, diagnóstico, tratamento e cura de doenças podendo ser conduzido em laboratórios, instituições de saúde ou outros locais que cumpram com os requisitos regulamentares necessários. Segundo o *National Institutes of Health*, investigação clínica pode ser definida como qualquer investigação que envolva diretamente um indivíduo, um grupo de pessoas, ou materiais destes como por exemplo os seus comportamentos ou tecidos.⁵ A Lei da

Investigação Clínica, Lei nº 21/2014, define estudo clínico, ou estudo, como *“qualquer estudo sistemático, conduzido no ser humano ou a partir dos seus dados individuais, destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos e saúde ou de doença, do desempenho e ,ou, segurança de intervenções ou serviços de saúde, através de aspetos biológicos, comportamentais, sociais ou organizacionais”*.⁶

Portugal, comparativamente com os outros países da Europa, é um dos países com menor número de ensaios clínicos registados, sendo que em 2015 enquanto Portugal registou 129 ensaios clínicos registados por um milhão de habitantes, Espanha registou 181, França 217 e a Alemanha 177. A maioria dos ensaios clínicos realizados em Portugal são da iniciativa da indústria farmacêutica, sendo que apenas 10% correspondem a ensaios clínicos da iniciativa do investigador. Os ensaios clínicos conduzidos em Portugal são maioritariamente de fase II (estudos de terapêutica exploratória) e fase III (estudos de terapêutica confirmatória).⁷ No entanto, comparativamente com outros países europeus de tamanho semelhante, Portugal tem apresentado uma evolução positiva na participação em ensaios clínicos, havendo uma tendência crescente quer do número de ensaios clínicos submetidos quer dos autorizados.⁸ Segundo o Relatório de Atividades 2020 da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde e I.P. (INFARMED), em 2020 foram autorizados 155 pedidos de autorização de ensaios clínicos representando um aumento de 9% face ao mesmo valor em 2019. Ainda de notar que em 2020 verificou-se o número mais elevado de pedidos de autorização de ensaios clínicos submetidos ao INFARMED em apenas um ano, 187.⁹

A figura 1 demonstra a evolução do número de ensaios clínicos submetidos e autorizados pelo INFARMED a cada ano, desde 2017 até ao primeiro semestre do ano 2021.⁹

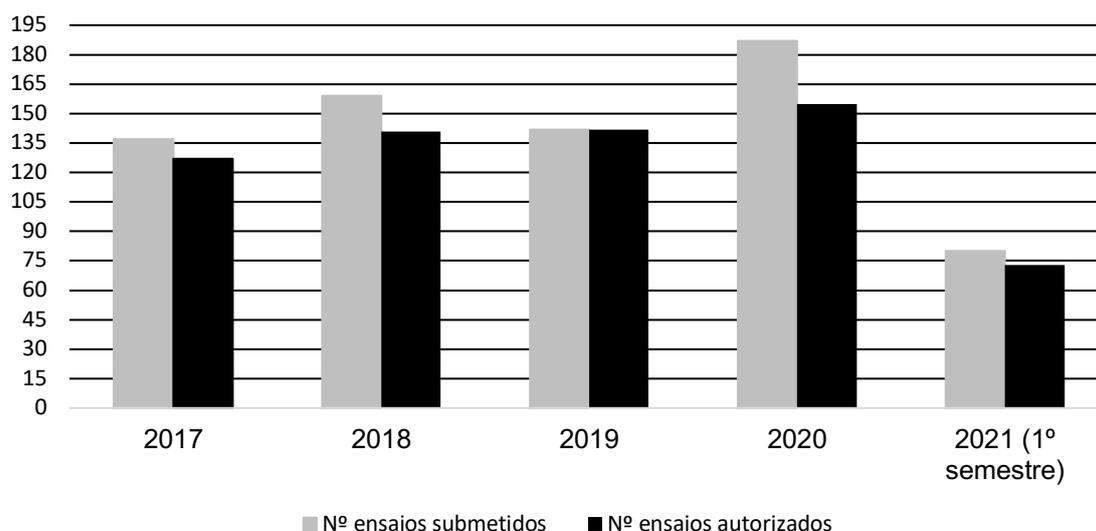


Figura 1 - Evolução do número de ensaios clínicos submetidos e autorizados pelo INFARMED desde 2017 até ao primeiro semestre de 2021.⁹

Tabela 1 – Número de ensaios clínicos submetidos em Portugal de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical* do medicamento experimental.¹⁰

Classificação ATC do(s) Medicamento(s) Experimental(ais)	2019	2020	2021 (1º semestre)
Antineoplásicos e Imunomoduladores	53	81	35
Anti-Infeciosos	3	13	10
Sistema Nervoso Central	27	27	12
Sistema Cardiovascular	13	13	3
Órgão dos Sentidos	6	8	2
Sangue e Hematopoiéticos	8	7	5
Gastrointestinal e Metabólico	17	8	5
Sistema Musculo Esquelético	3	3	2
Sistema Respiratório	5	9	2
Restantes ATC *	7	18	4
Total (nº submetidos)	142	187	80

Legenda: **ATC** – *Anatomical Therapeutic Chemical*

*Inclui: Sistema Endócrino, Sistema Genito-Urinário e Hormonas Sexuais, Dermatológicos, Vários e Antiparasitários, Inseticidas e Repelentes.

Ao longo dos últimos 5 anos, tem-se verificado uma tendência crescente quer no número de ensaios clínicos submetidos (com exceção do ano 2019) quer no número de ensaios clínicos autorizados. Os dados de 2021 apenas refletem o primeiro semestre, no entanto demonstram um padrão semelhante ao dos anos anteriores.

Apesar dos dados positivos acima demonstrados, Portugal possui algumas barreiras à implementação de ensaios clínicos como o baixo número de doentes referenciados entre instituições, o tempo limitado dos investigadores para a condução de investigação clínica, o aumento da complexidade regulamentar (e.g., tempos de aprovação) e burocrática ou ainda a falta de apoio de infraestruturas locais.⁸ Desta forma, a contratação de profissionais especializados e dedicados à condução de investigação é fundamental num centro de investigação devendo estes ser seleccionados tendo em conta a sua experiência prévia e posteriormente sujeitos a treino de acordo com os requisitos regulamentares.⁸ A presença de coordenadores de investigação clínica, também designados apenas por coordenadores, num centro de investigação torna-se assim essencial de forma a ultrapassar as barreiras acima mencionadas. Um coordenador caracteriza-se por ser um profissional especializado na área da investigação clínica com formação base nas ciências da vida, como por exemplo nas áreas de medicina, farmácia, ciências biomédicas ou enfermagem. A principal função deste profissional é orientar e dar suporte na condução de estudos clínicos, sendo responsável pela organização, gestão, implementação e acompanhamento da condução de estudos clínicos de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia bem como com os Princípios das Boas Práticas Clínicas.¹¹ São também, o ponto de contacto com as entidades administrativas e regulamentares, bem como com o promotor, CRO e outras instituições envolvidas. A existência de um coordenador num centro de investigação tem um impacto positivo no recrutamento e retenção de participantes sendo um reforço adicional para o cumprimento com a integridade científica durante todo o estudo.¹²

Desde o início da pandemia COVID-19 que a investigação clínica se evidenciou como uma necessidade para a saúde surgindo vários apelos à prática da medicina baseada na evidência direccionando recursos para o estudo do novo

vírus.¹² Apesar do impacto positivo, a prática da investigação clínica realizada paralelamente à investigação direcionada ao COVID-19 teve que ser adaptada quer pelos promotores como pelos centros de investigação clínica e equipas de investigação de forma a assegurar a segurança, proteção e os direitos dos participantes em ensaios clínicos.¹⁰

A 4 de fevereiro de 2020, a Agência Europeia do Medicamento pediu a todas as entidades que estivessem a desenvolver fármacos ou vacinas a serem utilizadas no combate ao SARS-CoV-2 que a contactassem de forma a estabelecerem a melhor estratégia para a obtenção de dados sólidos sobre esses mesmos medicamentos e/ou vacinas, nomeadamente acerca da sua segurança. Para além disso, quanto aos ensaios clínicos já autorizados várias entidades regulamentares como a Agência Europeia do Medicamento, *Food and Drug Administration* e INFARMED sentiram necessidade de emitir diretrizes e recomendações específicas para a condução de ensaios clínicos durante a pandemia COVID-19 de forma a minimizar o impacto desta no cumprimento dos protocolos dos estudos. A Agência Europeia do Medicamento identificou os seguintes desafios como críticos para a condução destes ensaios:¹³

- > Recrutamento e envolvimento contínuo dos participantes em ensaios clínicos em curso;
- > Início de novos ensaios clínicos;
- > Restrições nas visitas dos participantes;
- > Aumento da procura dos serviços de saúde;
- > Disponibilidade da equipa de investigação;
- > Cumprimento com os procedimentos do protocolo nomeadamente dispensa do medicamento experimental;
- > Introdução de dados no *Electronic Case Report Form (eCRF)*;
- > Notificação de eventos adversos.

Como recomendações, a Agência Europeia do Medicamento sugeriu a passagem das visitas dos participantes para o formato de chamadas telefónicas ou videochamadas, suspensão ou abrandamento do recrutamento de novos participantes, extensão da duração dos ensaios clínicos, fecho de centros de investigação sem o comprometimento da segurança e bem estar dos participantes

e a possibilidade de realização de procedimentos dos estudos, como por exemplo exames laboratoriais ou exames imagiológicos, em outras instituições certificadas que não o centro de investigação clínica.¹³

O INFARMED priorizou também a avaliação de ensaios clínicos cujo fim seria a prevenção ou tratamento da infeção por SARS-CoV-2. Para os ensaios clínicos que já se encontravam implementados, o INFARMED recomendou as seguintes medidas:^{10, 14}

- > Suspensão de recrutamento de participantes e interrupção do tratamento em estudo sempre que estes sejam considerados um risco adicional de infeção por SARS-CoV-2;
- > Ajuste das visitas definidas por protocolo bem como a informação recolhida em cada uma destas. Possibilidade de realização de visitas remotas, quando consentido pelo participante;
- > Revisão do plano de monitorização priorizando a realização de visitas de monitorização de forma remota e reduzindo as presenciais;
- > Em circunstâncias excepcionais, quando possível, dispensa do medicamento experimental no domicílio do participante quando este exija a administração realizada por um profissional de saúde ou transferência do participante para outro centro;
- > Submissão de documentação ao INFARMED através do e-mail da entidade;
- > Garantia de *stock* de reserva do medicamento experimental pelo menos para três meses, sendo que no caso de impossibilidade de reserva, poder se avaliar a possível suspensão de recrutamento de participantes ou até mesmo do ensaio clínico.

Estas alterações apresentavam autorização para ser implementadas sem necessidade de notificação ou aprovação prévia de qualquer alteração substancial a não ser quando envolvesse a suspensão do recrutamento ou do tratamento do estudo.¹⁰

A pandemia COVID-19, apesar das suas restrições à condução da investigação clínica não afetou o número de ensaios clínicos submetidos em

Portugal. Como se pode verificar na tabela 1, apesar da existência da pandemia COVID-19, em 2020 o número de ensaios clínicos submetidos foi superior ao ano de 2019. Tal facto podia ser apenas atribuído ao aumento do número de ensaios clínicos com medicamentos experimentais anti-infecciosos (direcionados à prevenção e tratamento do novo vírus), no entanto, no ano de 2020 verificou-se um aumento considerável do número de ensaios com medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores como se manteve estável praticamente o número de ensaios submetidos de outras classificações medicamentosas.

Apesar do número de ensaios clínicos submetidos não ter sido afetado, vários desafios foram surgindo na condução de estudos clínicos durante a pandemia COVID-19. A restrição a apenas serviços essenciais bem como as restrições na movimentação da população fez levantar questões nomeadamente se poderia considerar a investigação clínica como um serviço essencial. De facto, as atividades de investigação clínica tiveram autorização para continuarem a ser realizadas no entanto, dependendo do promotor e dos centros de investigação estas podem ter sofrido mais ou menos alterações.

Os promotores implementaram também nos protocolos dos estudos adaptações e medidas de contingência a adotar durante este mesmo período de forma a manter a integridade da investigação. O impacto na integridade ética e científica do estudo teve de ser minimizado ao máximo, no entanto sempre que tenham que ser efetuados desvios ao protocolo de forma a assegurar a segurança e bem-estar do participante, estes devem ser realizados e documentados. Todas as alterações aos documentos essenciais do estudo devem ser documentadas, de forma a permitir o seu rastreamento, e comunicadas com os participantes, quando aplicável.¹⁶

O novo coronavírus impactou a condução de estudos clínicos desde o seu planeamento até à divulgação dos dados gerados pelo estudo. As atividades desenvolvidas num centro de investigação tiveram de ser assim adaptadas por forma que o cumprimento do protocolo estivesse assegurado assim como o bem-estar e segurança dos participantes:¹⁷

Organização Institucional

Durante a pandemia COVID-19, e perante as restrições implementadas pelos governos de vários países, a deslocação da população ficou apenas restrita para deslocações a serviços essenciais. Desta forma, a definição de investigação clínica como um serviço essencial teve de ser discutida, enfatizando-se sempre que esta seria também uma solução para a crise de saúde existente.¹⁵

O trabalho remoto foi implementado em diversos setores. Alguns elementos das equipas de investigação, nomeadamente coordenadores, viram-se obrigados a realizar as suas funções a partir de casa e a dirigir-se aos centros de investigação apenas quando estritamente necessário. Além disso, a obrigatoriedade de isolamentos em casos de infeção ou contacto com indivíduos infetados obrigou as equipas de investigação a possuírem mais elementos de forma a não comprometer a condução do estudo.¹⁵

Recrutamento e Retenção de Participantes

O recrutamento de ensaios clínicos, com intervenções não direcionadas à prevenção ou tratamento de COVID-19, sofreram um decréscimo significativo devido ao atraso de consultas previamente agendadas. A possibilidade de suspensão ensaios clínicos pelas autoridades competentes também permitiu que a iniciação de novos ensaios clínicos bem como o recrutamento dos implementados decrescesse.¹⁸

A retenção dos participantes durante a pandemia COVID-19 tornou-se particularmente desafiante não só pelas dúvidas sentidas pelos promotores quanto à continuação das visitas dos participantes, mas também por parte dos participantes que não se sentiam seguros nas suas deslocações ao centro de investigação. Contactos telefónicos periódicos com os participantes foram implementados, sensibilizando estes para a sua participação e cumprimento com o protocolo do estudo. Além disso, os promotores adotaram as visitas ao domicílio (quando aceites pelas autoridades competentes e participantes) assegurando que procedimentos como colheita de amostras biológicas ou administração da medicação experimental não fosse afetada.^{15, 16} A implementação destes novos

procedimentos acarretaram novos desafios quer a nível financeiro como burocrático devido à documentação de todos os procedimentos.¹⁶

Gestão do Medicamento Experimental

Por forma a assegurar a segurança e o bem-estar dos participantes, novos procedimentos foram implementados na condução de estudos clínicos. Um dos procedimentos críticos durante este período foi a dispensa da medicação experimental por os participantes poderem estar impossibilitados de sair dos seus domicílios. Assim, foi importante as autoridades competentes de cada país assegurarem medidas que permitissem a dispensa, distribuição e administração (quando aplicável) da medicação experimental no próprio domicílio do participante assegurando sempre as condições de transporte e acondicionamento, bem como a ocultação prevista no estudo.^{15, 16}

Recolha e Processamento de Dados

As restrições e dificuldades no cumprimento do protocolo, nomeadamente nas visitas dos participantes, levaram à falta de dados supostamente recolhidos durante as visitas dos participantes. A literatura afirma que a quantidade de dados em falta é significativa durante este período pandémico.¹⁵ No entanto, também durante este mesmo período foram adotadas novas estratégias minimizando assim possíveis desvios na recolha de dados através da implementação de teleconsultas ou do acesso remoto a sistemas dos centros de investigação, como acesso ao programa de registos clínicos eletrónico, consultas, exames laboratoriais e imagiológicos.¹⁵ Apesar das estratégias implementadas verificou-se um atraso na introdução de dados nas bases de dados. É expectável, que estes atrasos venham a resultar num aumento de desvios ao protocolo durante o período de pandemia COVID-19 principalmente no que concerne às visitas dos participantes e exames complementares.¹⁸

A realização dos exames complementares também sofreu adiamentos sendo que em ensaios clínicos, por exemplo na área oncológica, onde os exames imagiológicos são fundamentais para o estadiamento de doença, pode resultar num enviesamento dos resultados.¹⁸

Devido à suspensão ou adiamento de visitas dos participantes, a notificação e registo de eventos adversos foi também um processo que teve de ser adaptado de forma a não comprometer a segurança do participante. A realização de chamadas telefónicas para avaliar continuamente os eventos adversos quando a impossibilidade da realização de visita presencial foi uma das medidas adotadas. Além disso implementou-se um reforço com os participantes e seus familiares acerca da importância de notificação de eventos, de forma que o contacto se efetuasse nos dois sentidos. ¹⁶

Comunicação entre o Centro e o Promotor

As comunicações com os promotores passaram a realizar-se preferencialmente através de métodos remotos com recurso às plataformas *Skype*, *Zoom* ou *Microsoft Teams*. Atividades anteriormente realizadas presencialmente, como visitas de início, de monitorização ou até mesmo reuniões de investigadores adotaram a via remota, sendo que mesmo após o alívio de medidas e possibilidade de as realizar presencialmente, os promotores continuaram a preferir a utilização destas ferramentas e métodos tecnológicos. ¹⁵

No caso das visitas de monitorização, alguns centros de investigação não permitiam de todo a sua realização presencial, obrigando os promotores a atrasarem a sua realização. ¹⁸ No entanto, por forma a garantir a integridades dos dados, foram implementados novos métodos para realizar a verificação de documentação, como a digitalização de documentos fonte, do registo de Delegação de Funções, do Registo de Treino e dos certificados de Boas Práticas Clínicas. Além disso, permitiram-se visitas de monitorização remotas com partilha de informação através da visualização dos documentos pela câmara de vídeo. ¹⁵

As alterações implementadas durante o período de pandemia COVID-19 foram não só fundamentais para garantir a continuidade da condução dos estudos clínicos assegurando o bem-estar e segurança dos participantes bem como a integridade dos dados resultantes. No entanto, várias medidas continuam a estar implementadas nos centros de investigação como forma preventiva, mas também porque resultaram em novos métodos de conduzir investigação clínica para além dos implementados anteriormente.

2. Estágio Curricular Em Coordenação de Investigação Clínica

O estágio curricular desenvolvido no CHVNG/E, instituição parceira da unidade CRP da BlueClinical, decorreu entre outubro de 2020 e junho de 2021 tendo abrangido todas as atividades de coordenação de ensaios clínicos e estudos clínicos sem intervenção desenvolvidas pelo GIC.

As atividades realizadas pelo GIC podem dividir-se nas seguintes categorias: Submissão de Estudos Clínicos; Preparação da Visita de Início; Visitas dos Participantes e Monitorização; Visita de Encerramento.

2.1 Submissão de Estudos Clínicos

No CHVNG/E as propostas de novos ensaios clínicos e estudos observacionais são rececionadas essencialmente por duas vias: através do contacto direto do promotor com o GIC ou com o Investigador Principal (IP) e através do contacto entre o promotor e a BlueClinical que posteriormente encaminha as propostas para os diversos centros da CRP. Ambos os contactos são efetuados através do envio de um questionário de exequibilidade com o propósito de averiguar as condições do centro de investigação para a condução do estudo clínico. É tido em consideração o número de doentes correspondente à população do estudo no centro de investigação, o potencial de recrutamento, a disponibilidade da equipa de investigação, os equipamentos físicos necessários (consultórios, balanças, termómetros, congeladores, centrífugas, etc.) e questões regulamentares como os tempos de aprovação do conselho de administração e/ou da comissão de ética do CHVNG/E. Concomitantemente ao envio do questionário de exequibilidade, são enviadas informações acerca do estudo nomeadamente o protocolo ou respetiva sinopse para avaliação por parte do IP do interesse em participar no estudo. Dado esta informação ser fornecida antes da decisão do IP em participar no estudo, e antes da seleção do centro de investigação por parte do promotor, é necessário que o IP assine o acordo de confidencialidade assegurando a confidencialidade dos dados que o promotor transmitiu ao centro de investigação. Alguns promotores requerem que o acordo de confidencialidade seja assinado por

todos os elementos do centro que venham a ter acesso aos documentos enviados. Assim, quando a informação de um novo estudo é transmitida à equipa de coordenação do CHVNG/E, esta contacta o médico responsável pelo estudo. Caso este apresente interesse, o questionário de exequibilidade e o acordo de confidencialidade são enviados ao promotor para avaliação. Além disso, a equipa de coordenação tem a responsabilidade de comunicar com os serviços farmacêuticos, no caso de ensaios clínicos, de forma a dar conhecimento do interesse do centro de investigação num novo estudo.

Com base nas condições descritas no questionário de exequibilidade, o centro de investigação pode ser selecionado ou não para uma visita de qualificação. Esta visita tem o propósito de complementar a avaliação efetuada no questionário de exequibilidade, validando as respostas deste, e abordando novas questões fundamentais à condução do estudo. De forma a garantir que todas as questões possam ser discutidas, as visitas de qualificação no CHVNG/E tem a presença de pelo menos um dos elementos das equipas de investigadores, de coordenação, de enfermagem e da farmácia. Posteriormente à realização e avaliação por parte do promotor da visita de qualificação, o centro de investigação pode ser ou não selecionado para a condução do estudo clínico.

Caso o centro de investigação seja selecionado, o promotor envia a carta de seleção bem como o pedido dos documentos necessários para efetuar a submissão do estudo no centro de investigação. A responsabilidade dos procedimentos de submissão no CHVNG/E encontra-se atribuída à equipa de coordenação. Desta forma, aquando da receção da carta de seleção, os coordenadores do CHVNG/E enviam ao promotor (via e-mail) todos os documentos necessários para a constituição do dossiê de submissão. No caso dos estudos observacionais o dossiê é submetido à comissão de ética do hospital, também designada por comissão de ética para a saúde (CES), e ao conselho de administração. No entanto, no caso dos ensaios clínicos, dado estes terem de ser obrigatoriamente submetidos à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) para aprovação, a submissão no hospital apenas é necessária ao conselho de administração. O dossiê de submissão requerido pelo CHVNG/E é constituído pelos seguintes documentos:

- > Índice do dossiê de submissão;
- > Carta de pedido de autorização ao Conselho de Administração;
- > Declaração das condições do centro;
- > Versão atualizada do protocolo e respetiva sinopse;
- > Consentimento Informado;
- > *Curriculum Vitae* (CV) do Investigador Principal;
- > Declaração dos Serviços Farmacêuticos (se aplicável);
- > Circuito do medicamento (se aplicável);
- > Declaração de autorização da intervenção do colaborador do GIC;
- > Apólice e certificado de seguro;
- > Modalidade de recrutamento;
- > Compensação aos participantes;
- > Contrato Financeiro;
- > Pareceres e autorizações externas (INFARMED e CEIC).

A equipa de coordenação tem a responsabilidade de elaborar os seguintes documentos do dossiê de submissão:

- > Declaração de Condições do Centro: Documento que estabelece quais os serviços hospitalares envolvidos no estudo, a equipa de investigação, os equipamentos necessários à condução do estudo e ainda as entidades externas necessárias, como é o caso de clínicas de imagiologia. Este documento é assinado pelo responsável do GIC, pelo IP e por todos os diretores dos serviços envolvidos no estudo.
- > Modalidade de Recrutamento: Documento que refere os procedimentos de recrutamento a serem aplicados durante o estudo clínico.
- > Compensação aos Participantes: Documento que estabelece os métodos de compensação aos participantes por parte do promotor devido à sua participação no estudo clínico. Apenas é aplicável aos ensaios clínicos.

Durante o processo de submissão, a equipa de coordenação auxilia ainda na recolha do CV do IP, assinado e datado, que deve ser enviado ao promotor bem

como na recolha da assinatura do protocolo, documento requerido pelo promotor aquando da submissão às autoridades competentes (INFARMED e CEIC).

Os contratos financeiros são elaborados pelo promotor sendo a negociação com o CHVNG/E e com a BlueClinical da responsabilidade do departamento de *Contract Management* da BlueClinical. A equipa de coordenação tem a responsabilidade de realizar pontes de contacto acerca do status do acordo financeiro entre o CHVNG/E, a BlueClinical e o promotor.

Os documentos referentes aos serviços farmacêuticos, Declaração dos Serviços Farmacêuticos e Circuito do Medicamento Experimental, são da responsabilidade da equipa farmacêutica dos ensaios clínicos do CHVNG/E. A equipa de coordenação pode intervir na definição de alguns procedimentos, se aplicável .

Após a elaboração e conclusão dos documentos da responsabilidade do centro, a equipa de coordenação do GIC reencaminha-os para o promotor ficando a aguardar o envio do dossiê de submissão. A receção do dossiê de submissão é da responsabilidade do GIC que valida a sua composição e o submete às autoridades competentes do hospital. No caso dos ensaios clínicos existe uma submissão apenas ao conselho de administração enquanto nos estudos observacionais existe uma submissão inicial à CES e após parecer favorável desta a submissão ao conselho de administração. O CHVNG/E permite que a negociação e aprovação do contrato financeiro pelo conselho de administração ocorra paralelamente com a emissão dos pareceres pelas entidades competentes, no entanto o recrutamento apenas poderá ser iniciando quando todas as autorizações e pareceres positivos tenham sido obtidos. Após a emissão do parecer favorável quer do conselho de administração quer da CES (quando aplicável) estes devem ser enviados ao promotor pelos coordenadores bem como o parecer favorável do contrato financeiro.

2.2 Preparação da Visita de Início

Durante o período de aprovação e emissão de pareceres de todas as autoridades e entidades competentes para se iniciar um estudo no CHVNG/E, o

promotor contacta a equipa de coordenação no sentido de preparar a visita de início e assegurar que após esta o centro de investigação fica ativo, isto é, tem permissão para iniciar recrutamento. Estas atividades requeridas para iniciação do centro de investigação dependem do promotor de cada estudo, mas de uma forma geral a equipa de coordenação do CHVNG/E executa as seguintes tarefas:

- > Recolha da evidência de formação e treino, nomeadamente CV e certificado de Boas Práticas Clínicas de todos os elementos da equipa de investigação do estudo (Sub-Investigadores; Enfermeiros; Farmacêuticos; Coordenadores e outros técnicos). Dado que no CHVNG/E o processamento e envio das amostras laboratoriais é efetuado pelos coordenadores é necessário enviar o certificado “*International Air Transport Association*” de cada coordenador;
- > Recolha, junto do IP e sub-investigadores, dos *Financial Disclosure Form*, documento que assegura a não existência de conflitos de interesse entre cada investigador e o promotor;
- > Receção e verificação do material enviado pelo promotor ao centro, como por exemplo, *kits* laboratoriais, *tablets*, eletrocardiógrafo ou dossiês do estudo nomeadamente o dossiê do investigador e o dossiê do doente;
- > No caso de ensaios clínicos com a necessidade de realização de análises laboratoriais no CHVNG/E, é necessário os coordenadores elaborarem uma tabela com os valores de referência estabelecidos pelo laboratório do hospital de todos os parâmetros a serem analisados no âmbito do ensaio, permitindo ao promotor validar os resultados obtidos neste e confirmar eventos adversos daí resultantes;
- > Recolha dos certificados de calibração de todos os equipamentos do CHVNG/E a serem utilizados no âmbito dos ensaios clínicos (balanças, estadiómetros, centrífugas, frigoríficos, etc.), bem como a certificação/acreditação do laboratório local do CHVNG/E se necessário a realização de análises locais;
- > Preenchimento e verificação com o IP do *Source Data Agreement*, documento que descreve o método de recolha e localização de arquivo de

todas as informações geradas no âmbito do estudo clínico, nomeadamente, processo de consentimento informado, registos clínicos, relatórios laboratoriais, dossiês do estudo entre outros;

- > Auxílio no preenchimento do Plano de Recrutamento, isto é, documento que descreve procedimentos a serem utilizados durante o recrutamento, dificuldades previstas, formas de ultrapassar estas ou estimativa do número de doentes a serem recrutados;
- > Confirmação de acesso a todas as plataformas eletrónicas a serem utilizadas no estudo como por exemplo, portal do estudo e do laboratório central, acesso ao eCRF e acesso ao *Interactive Web Response System (IWRS)*. Os coordenadores confirmam os seus próprios acessos e auxiliam a restante equipa de investigação a confirmarem os mesmos.

As tarefas mencionadas acima podem ter a obrigatoriedade de serem finalizadas antes da ativação do centro de investigação, no entanto, podem existir atividades em curso durante o decorrer do estudo clínico.

Após aprovação de todas as autoridades e entidades competentes sob o estudo clínico em causa, o promotor contacta a equipa de investigação para a marcação da visita de início. Se por algum motivo for necessário a realização da visita de início antes de todas as aprovações, esta pode ser realizada, mas o centro de investigação apenas fica ativo após recolha de todas as autorizações necessárias. A visita de início tem o propósito de rever os aspetos críticos do protocolo nomeadamente critérios de inclusão e exclusão, processo de consentimento informado, procedimentos das visitas do estudo, medicação concomitante proibida, administração da medicação experimental, entre outros. A visita de início forma os elementos da equipa de investigação presentes no protocolo do estudo.

Desta forma, a equipa de coordenação do GIC agiliza com todos os elementos da equipa de investigação uma data possível para a realização da visita de início assegurando o maior número de elementos possíveis. Os membros da equipa de investigação que não puderem estar presentes na visita de início são posteriormente treinados no estudo pelo IP ou pelo próprio promotor. Durante a

visita de início, além da formação e esclarecimento de dúvidas no protocolo, existe a recolha de documentação necessária à realização do estudo, nomeadamente o Registo de Delegação de Funções (documento que evidencia as responsabilidades e os elementos da equipa de investigação) e o Registo de Treino (documento que evidencia os procedimentos em que cada elemento da equipa de investigação foi treinado). Estes documentos são recolhidos e arquivados no dossiê do investigador pelos coordenadores do CHVNG/E sendo que caso exista a necessidade de adicionar um novo elemento à equipa, anteriormente treinado no protocolo, têm a responsabilidade de providenciar estes mesmos formulários.

Posteriormente à visita de início, o promotor comunica a ativação do centro de investigação ou os pendentes a resolver para que se possa proceder à ativação. Após esta ativação, o centro de investigação encontra-se apto para iniciar o recrutamento.

2.3. Visitas dos Participantes e Monitorização

Os estudos observacionais bem como os ensaios clínicos apresentam procedimentos a serem realizados com determinada periodicidade. Assim no âmbito de um estudo clínico o participante terá de realizar as visitas estipuladas bem como os procedimentos inerentes a esta. Os coordenadores do CHVNG/E auxiliam na preparação destas visitas de forma que o cumprimento dos procedimentos estabelecidos no protocolo seja o mais correto possível.

2.3.1 Visitas de Estudos Observacionais

Após a realização da visita de início os coordenadores do CHVNG/E preparam os documentos operacionais necessários à condução do estudo, que no caso dos estudos observacionais prende-se com uma listagem dos dados a recolher em cada visita do participante. Esta listagem inclui informação dependente do objetivo e protocolo do estudo, sendo alguns exemplos: dados demográficos, história médica, medicação concomitante, eventos adversos entre outros. Esta lista tem a função de auxiliar os investigadores a identificar os dados dos doentes a recolher em cada visita sendo um documento de fácil leitura e acesso.

Aquando da identificação de um potencial participante, a equipa de investigação comunica com os coordenadores do CHVNG/E de forma a garantir que na primeira visita do participante a coordenação esteja presente. Esta visita, também designada por visita *baseline*, é particularmente importante dado se realizar a apresentação do estudo ao participante incluindo o processo de consentimento informado. A presença da equipa de coordenação é fundamental dado esta poder complementar informações fornecidas ao participante pelo médico e pela verificação adequada do registo do processo de consentimento informado. Para além disso, serve como uma apresentação dos coordenadores ao participante que posteriormente será um ponto de contacto com este. No caso de o estudo observacional requisitar visitas posteriores à visita de inclusão, visitas de *follow up*, os coordenadores do CHVNG/E podem estar ou não presentes dependendo do tipo de procedimentos a serem realizados. Como a maioria das consultas de seguimento focam-se na recolha de informação, apenas quando existe o preenchimento de questionários é que se verifica a necessidade da presença dos coordenadores para auxílio em questões logísticas como entrega dos questionários ou manuseamento de *tablets*, no caso de os questionários serem digitais.

Após as visitas dos participantes, os coordenadores do CHVNG/E requerem ao investigador que realizou a visita para imprimir o registo eletrónico do processo clínico desta, assinando e datando o documento impresso, obtendo-se assim uma cópia certificada. Os coordenadores arquivam as cópias no dossiê do doente permitindo que em posteriores visitas de monitorização se consiga realizar a verificação dos documentos fonte. Se a visita por protocolo exigir algum procedimento extra ao registado no processo eletrónico, como por exemplo consentimento informado, resultados laboratoriais, etc., estes devem ser também assinados e datados pelo investigador. Após cada visita do participante, os coordenadores inserem os dados no eCRF num prazo recomendado de 5 dias úteis, sendo que se daí surgir alguma inconsistência ou dúvida, a coordenação contacta o investigador responsável por aquela visita para esclarecimento e aditamento ao registo no processo clínico. Os coordenadores são ainda responsáveis pelas respostas às *queries* (questões que denotam as discrepâncias ou inconsistências existentes nos dados inseridos) que vão sendo abertas no eCRF

pelo promotor (por exemplo através dos monitores de ensaios clínicos ou responsáveis pela gestão de dados).

A equipa de coordenação do CHVNG/E também auxilia na identificação de potenciais participantes a serem recrutados através da verificação de bases de dados existentes no hospital. É ainda responsabilidade dos coordenadores manter o dossiê do investigador atualizado, nomeadamente o Registo de Delegação de Funções e o Registo de Treino com a equipa de investigação em vigor. O preenchimento dos seguintes documentos também é realizado pela equipa de coordenação e deve encontrar-se sempre o mais atualizado possível: *screening log* (documento que identifica todos os doentes identificados como potenciais participantes do estudo tendo informações como nome, data de nascimento, verificação do cumprimento dos critérios do estudo) e *patient identification log* (documento que identifica todos os doentes recrutados tendo informação como número de identificação do doente no estudo, nome, data de nascimento e data de assinatura do consentimento informado).

2.3.2 Visitas de Ensaios Clínicos

Após a realização da visita de início de um ensaio clínico, os coordenadores do CHVNG/E preparam os documentos operacionais necessários para cada visita do ensaio clínico:

Texto de Apoio à Consulta: Documento com a identificação dos procedimentos a serem realizados em cada visita do protocolo bem como a informação a recolher durante a visita. Serve de apoio ao investigador e minimiza a ocorrência de desvios ao protocolo. Pode conter informação como dados demográficos, história médica, resultados de exames imagiológicos, resultados de análises laboratoriais, medicação concomitante ou eventos adversos.

Folha de Enfermagem: Documento de apoio à equipa de enfermagem do ensaio clínico para registo dos procedimentos efetuados por esta. Pode conter informações acerca da ordem e/ou intervalos de tempo entre procedimentos. Alguns dos dados comumente recolhidos nestas folhas são: sinais vitais, peso,

altura, horário de colheita de amostras biológicas ou hora de administração da medicação. Esta folha deve ser assinada e datada pelo enfermeiro responsável pela execução dos procedimentos descritos nesta.

Requisição de Exames: O CHVNG/E, no âmbito de ensaios clínicos, requisita uma clínica externa para a realização de exames imagiológicos como radiografias, tomografias computadorizadas, ecocardiogramas entre outros. Assim é necessário a elaboração de uma requisição com a identificação do doente e ensaio clínico para marcação dos exames imagiológicos requeridos por protocolo na clínica externa previamente contratada.

Configuração Análises Laboratoriais Locais: No caso de ensaios clínicos com a necessidade de realização de análises laboratoriais locais, os coordenadores realizam o pedido de configuração de requisições específicas para cada estudo ao serviço de informática do hospital assegurando que todos os parâmetros laboratoriais requeridos por protocolo são analisados na visita adequada. Este pedido é realizado através do envio de uma listagem com todos os parâmetros a serem avaliados no laboratório local do CHVNG/E de acordo com as visitas definidas no protocolo.

Aquando da identificação potencial de um participante num ensaio clínico, a equipa de investigação comunica com os coordenadores do CHVNG/E que têm responsabilidade de informar a equipa farmacêutica da data prevista para apresentação e esclarecimento do consentimento informado. Tal como nos estudos observacionais, dado ser a primeira visita do participante, a coordenação encontra-se presente na visita de forma a poder complementar informações fornecidas ao participante pelo investigador pela verificação adequada do registo do processo de consentimento informado. Para além disso, também aqui, serve como uma apresentação dos coordenadores ao participante que posteriormente serão um ponto de contacto com este.

Após assinatura do consentimento informado, os coordenadores procedem ao planeamento das visitas seguintes e dos procedimentos a serem realizados em

cada uma destas. No caso dos ensaios clínicos, os protocolos estabelecem um período de *screening* que tem como objetivo verificar o cumprimento de todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão por parte do participante bem como obter resultados necessários antes da intervenção experimental. O coordenador insere inicialmente o participante na plataforma eletrónica IWRS para que possa ser atribuído uma identificação ao doente no estudo. Só após realização de todos os procedimentos de *screening* e confirmação de todos os critérios de inclusão e exclusão é que o coordenador randomiza o participante no IWRS, isto é, atribui a intervenção experimental.

O planeamento das visitas no CHVNG/E realizado pela coordenação (quer visitas de *screening* quer visitas subsequentes a esta – visitas de seguimento) abrangem as seguintes tarefas:

- > Agendamento das consultas médicas e consultas de enfermagem de acordo com a periodicidade estipulada em protocolo. O secretariado da Unidade de Investigação e Ensaio Clínicos fornece apoio logístico à coordenação do CHVNG/E;
- > Agendamento de exames imagiológicos com clínica externa previamente contratada de acordo com o protocolo;
- > Realização dos pedidos de transporte do participante para a realização das visitas no CHVNG/E, quando necessário.

Durante as visitas, os coordenadores apoiam ainda a restante equipa de investigação nomeadamente nos seguintes procedimentos: entrega de questionários ao participante, entrega de diários médicos ao participante; devolução de medicação à farmácia; dispensa de medicação através do sistema IWRS e acompanhamento da entrega de novo *kit* de medicação ao participante. As amostras biológicas recolhidas para o laboratório central no âmbito das visitas dos ensaios clínicos são processadas e enviadas pelos coordenadores sendo necessário estes efetuarem o pedido de recolha e envio das mesmas. Além disso, a gestão de *stock* e pedido de *kits* de material para a recolha de amostras biológicas para envio ao laboratório é central e da responsabilidade da equipa de coordenação.

Após as visitas dos participantes, os coordenadores do CHVNG/E recolhem todos os documentos fonte provenientes da visita para posterior arquivo no dossiê do doente. Documentos como impressão do registo eletrónico da visita, relatório das análises laboratoriais e centrais, relatório dos exames imagiológicos, folhas de enfermagem, entre outros, devem ser recolhidos com a assinatura e data do elemento responsável pelo procedimento em causa. Após cada visita do participante, os coordenadores devem inserir os dados no eCRF seguindo a mesma lógica dos estudos observacionais apresentada anteriormente.

Tal como nos estudos observacionais, os coordenadores mantêm ao longo do ensaio clínico o dossiê do investigador atualizado, nomeadamente o Registo de Delegação de Funções e o Registo de Treino com a equipa de investigação em vigor. O preenchimento do *screening log* e *patient identification log* é atualizado pela equipa de coordenação de forma contínua ao longo de todo o período de recrutamento.

2.3.3 Notificação de Eventos Adversos

Segundo a Lei nº 21/2014, de 16 de abril, acontecimento adverso refere-se a qualquer manifestação clínica desfavorável, independentemente da relação de causalidade com a intervenção. Um acontecimento adverso grave refere-se a qualquer acontecimento ou reação adversa que tenha uma das seguintes consequências: morte ou perigo de vida do participante, necessidade de hospitalização ou prolongamento desta, deficiência ou incapacidade significativa ou duradoura, sofrimento fetal, morte fetal, anomalia ou malformação congénita, ou qualquer acontecimento clinicamente relevante na opinião do investigador.⁶

O registo de eventos adversos deve ser sempre efetuado durante os ensaios clínicos e quando solicitado pelo promotor também nos estudos observacionais. O registo deve conter as seguintes informações: designação do evento, grau do evento, se é considerado ou não grave, avaliação da causalidade nomeadamente com a intervenção experimental do estudo (se aplicável) e ainda a data de início e fim do evento.

A inserção de dados relativos aos eventos adversos no eCRF é realizada o mais breve possível pelos coordenadores dado transmitir ao promotor informações

acerca da segurança do participante. No caso de se tratar de um evento adverso grave a comunicação com o promotor deve ser realizada num período de 24 horas após a tomada de conhecimento através de formulários específicos ou plataformas eletrónicas do estudo. A notificação de eventos adversos no CHVNG/E é uma tarefa conjunta da equipa de investigadores e coordenadores dado os investigadores preencherem os formulários de notificação com a informação clínica apropriada e os coordenadores apoiarem nas informações logísticas e enviarem estes mesmos formulários para o promotor, nomeadamente equipas de farmacovigilância.

2.3.4 Visitas de Monitorização

Durante a condução dos estudos clínicos, quer ensaios clínicos quer estudos observacionais, existem vistas de monitorização cuja execução é da responsabilidade dos monitores de ensaios clínicos, profissionais contratados pelo promotor. Estas visitas têm como objetivo verificar o cumprimento do centro com as Boas Práticas Clínicas, nomeadamente a proteção dos direitos e bem-estar dos participantes, bem como assegurar que os dados gerados ao longo do estudo são completos, precisos e fiáveis. As visitas de monitorização verificam o cumprimento do centro com procedimentos do estudo bem como com os requisitos regulamentares inerentes à condução da investigação clínica.

Desta forma, durante uma visita de monitorização o monitor:

- > Verifica o processo de consentimento informado, o registo deste em processo clínico e as assinaturas do documento em si;
- > Certifica que os dados e informações contidos nos documentos fonte correspondem aos dados inseridos no eCRF e se não existe discrepância entre estes;
- > Revê a Delegação de Funções e o Registo de Treino, assegurando que todos os indivíduos que realizaram procedimentos do estudo encontram-se devidamente treinados e delegados.

A preparação de uma visita de monitorização ocorre também por parte da equipa de coordenação que deve assegurar os seguintes aspetos:

- > Preparação da sala de monitorização com os dossiês do estudo nomeadamente dossiê do investigador e dossiê do doente;
- > Arquivo de todos os documentos fonte no dossiê do doente permitindo ao monitor a realização de verificação de dados;
- > Preenchimento no eCRF de todas as visitas realizadas pelo menos até 5 dias úteis antes da visita de monitorização;
- > Revisão e resolução de documentação pendente como CVs ou *Financial Disclosure Form*.

Durante a visita de monitorização o coordenador reúne com o monitor de forma a avaliar discrepâncias entre documentos fonte e dados no eCRF, identificar possíveis desvios ao protocolo, identificar falta de documentação regulamentar ou esclarecer possíveis dúvidas. A presença do IP deve ser assegurada sempre que possível nas visitas de monitorização.

2.4 Visita de Encerramento

A visita de encerramento de um estudo clínico ocorre após a última visita do último doente incluído sendo que têm de estar assegurados alguns parâmetros como o eCRF completo, isto é, com todos os dados de todos os participantes inseridos em eCRF e com todas as *queries* resolvidas. Além disso, a documentação regulamentar deve estar atualizada e arquivada nos respetivos dossiês.

Desta forma, os coordenadores após notificação da ocorrência de uma visita de encerramento devem assegurar o preenchimento e resolução de possíveis *queries* no eCRF bem como recolher documentação em falta como CV e certificados de Boas Práticas Clínicas da equipa de investigação, *Note to File* (documento que reporta desvios e discrepâncias identificadas durante o estudo), entre outros. Além disso, deve ser agilizada a recolha de equipamentos fornecidos pelo promotor no âmbito do estudo como *tablets*, telemóveis, etc. Durante a visita de encerramento as atividades de coordenação também incluem o arquivo de documentação e a digitalização de documentos a serem enviados ao promotor.

Após a visita de encerramento, os dossiês do estudo devem ser arquivados durante o prazo definido pelo promotor, geralmente 5 anos no caso de estudos observacionais e 25 anos no caso de ensaios clínicos.

2.5 Resumo da Participação nos Estudos Clínicos do CHVNG/E

Durante o estágio curricular participei como Coordenadora de Investigação Clínica no total de 31 estudos clínicos, 16 ensaios clínicos e 15 estudos observacionais.

A tabela 2 demonstra, de acordo com os serviços existentes no CHVNG/E, o número de estudos observacionais e ensaios clínicos nos quais participei.

Tabela 2 – Número de estudos observacionais e ensaios clínicos nos quais me encontrava delegada como coordenadora de investigação clínica.

Serviço Hospitalar	Número de Estudos Observacionais	Número de Ensaios Clínicos
Dermatologia	2	-
Hematologia	2	5
Infecciologia – COVID19	-	3
Medicina Interna	2	-
Oftalmologia	-	1
Oncologia	5	4
Pneumologia Oncológica	2	3
Psiquiatria	1	-
Urologia	1	-

A tabela 3 e a tabela 4 resumem as etapas onde realizei as funções descritas ao longo deste relatório como Coordenadora de Investigação Clínica nos diferentes estudos dos serviços hospitalares do CHVNG/E.

Tabela 3 - Etapas realizadas como coordenadora de investigação clínica em estudos observacionais nos diferentes serviços do CHVNG/E.

Estudo Clínico	Título do Protocolo	Área Terapêutica	Atividades Realizadas
GLOBOSTAD	<i>A prospective observational study of adult patients receiving Dupixent® for atopic dermatitis</i>	Dermatite Atópica	Visita de Início
PSOLAR	<i>A Multicenter, open registry of patients with psoriasis who are candidates for systemic therapy including biologics</i>	Psoríase	Visita <i>Baseline</i> Visitas <i>Follow-up</i> Visita Monitorização
MRDEEP	<i>Prevalence of minimal residual disease (MRD) in patients treated for Multiple Myeloma (MM) who reach complete response and are currently on 2nd or 3rd line of therapy for MM</i>	Mieloma Múltiplo	Visita de Início Visita <i>Baseline</i> Visitas <i>Follow-up</i> Visita Monitorização
PAIS	Analysis of Stereotyped B-cell Receptors Frequencies Among Portuguese 'De Novo' Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients	Leucemia Linfocítica Crónica	Visita de Início Visita <i>Baseline</i> Visitas <i>Follow-up</i> Visita Monitorização
ETNA-AF	<i>Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: 1-year follow-up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study</i>	Fibrilhação Auricular	Visita Monitorização
HORIZON	<i>A Non-Interventional CoHort Study of the Effect of Dapagliflozin in Glycated Haemoglobin and Body Weight in Uncontrolled Type 2 Diabetes Patients, Followed at Outpatient Hospital Departments in Portugal</i>	Diabetes	Visita de Início Visita <i>Baseline</i> Visitas <i>Follow-up</i> Visita Monitorização
BREAST CANCER LIGHTHOUSE	Estudo observacional híbrido de caracterização dos padrões de tratamento com ribociclib e resultados clínicos associados, em mulheres com cancro da mama avançado ou metastático HR+/HER2- em contexto de vida real em Portugal	Cancro da Mama	Visita de Início Visita <i>Baseline</i> Visitas <i>Follow-up</i> Visita Monitorização
BROADEN	<i>Observational study to assess the absolute burden of HPV-related head and neck cancers</i>	Cancro da Cabeça e Pescoço	Visita de Início
PROMETCO	<i>A real world evidence prospective cohort study in the management of metastatic colorectal cancer: a clinical and patient perspective</i>	Cancro Colorretal	Visita <i>Baseline</i> Visitas <i>Follow-up</i>
RESPONSE	<i>Clinical response to standard of care for advanced ovarian cancer in real-life settings - Observational cohort study programme across Europe and Canada to describe real world treatment patterns and clinical outcomes for advanced ovarian cancer patients</i>	Cancro do Ovário	Visita de Início Visita <i>Baseline</i> Visitas <i>Follow-up</i> Visita Monitorização

Estudo Clínico	Título do Protocolo	Área Terapêutica	Atividades Realizadas
TRACE	Cancro de cabeça e pescoço recorrente ou metastático - um estudo sobre a utilização de recursos de saúde em Portugal	Cancro da Cabeça e Pescoço	Visita de Início Visita <i>Baseline</i> Visitas FUP Visita Monitorização
BRAINMETS	<i>Cross-Sectional Study to Identify the Presence of Initial Brain Metastasis at Diagnosis of Advanced NSCLC with EGFRm in Portuguese Patients</i>	Cancro do Pulmão	Visita de Início Visita <i>Baseline</i>
PICTURE	<i>A real-world retrospective, non-interventional observational study, utilizing secondary data collection from medical records/applicable registries of patients with stage III NSCLC, diagnosed inPAGE</i>	Cancro do Pulmão	Visita de Início Visita <i>Baseline</i>
PSIPROSPER	<i>A multicentre retrospective study to analyse the impact of treatment with paliperidone palmitate on clinical outcomes and hospital resource utilization in adult patients with schizophrenia in Portugal</i>	Esquizofrenia	Visita <i>Baseline</i> Visitas <i>Follow-up</i> Visita Monitorização Visita de Encerramento
CAPA	<i>Characterization of Castrate-Resistant Prostate Cancer patients followed in Urology Department of Portuguese hospitals</i>	Cancro da Próstata	Visita de Início Visita <i>Baseline</i>

Tabela 4 - Etapas realizadas como coordenadora de investigação clínica em ensaios clínicos nos diferentes serviços do CHVNG/E.

Estudo Clínico	Título do Protocolo	Fase do Estudo	Área Terapêutica	Atividades Realizadas
ACE-LY-312 ESCALADE	<i>A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) Alone Versus in Combination with Acalabrutinib in Subjects ≤65 Years with Previously Untreated Non-Germinal Center Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>	Fase III	Linfoma Difuso de Grandes Células B	Preparação da Visita de Início Visita de Início
ACT16482 UMBRELLA	<i>Phase 1-2 trial evaluating anti-TGFβ agent (SAR439459) or pomalidomide in combination with isatuximab and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM)</i>	Fase I/II	Mieloma Múltiplo	Preparação da Visita de Início
ARGX-113-2004	<i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and the Safety of Efgartigimod (ARGX-113) PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia</i>	Fase III	Trombocitopenia Imune Primária	Preparação da Visita de Início
CHRONOS 3	<i>A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of copanlisib in combination with rituximab in patients with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (iNHL)</i>	Fase III	Linfoma não Hodgkin	Visitas de Seguimento Visita Monitorização
CHRONOS 4	<i>A Phase III, randomized, double-blind, controlled, multicenter study of intravenous PI3K inhibitor copanlisib in combination with standard immunochemotherapy versus standard immunochemotherapy in patients with relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL)</i>	Fase III	Linfoma não Hodgkin	Visitas de Seguimento Visita Monitorização
KRT-232-111	<i>An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination with Acalabrutinib in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia</i>	Fase Ib/II	Linfoma Difuso de Grandes Células B ou Leucemia Linfocítica Crónica	Visita de Início
FITE19	<i>Evaluation of the efficacy and safety of PTC299 in hospitalized subjects with COVID-19 (FITE19)</i>	Fase II/III	COVID-19	Visita de Início Visita Screening Visitas de Seguimento Notificação de Evento Adverso Grave Visita Monitorização
GS-US-540-5912	<i>A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remdesivir in Participants with Severely Reduced Kidney Function who are Hospitalized with COVID-19</i>	Fase III	COVID-19	Visita de Início

Estudo Clínico	Título do Protocolo	Fase do Estudo	Área Terapêutica	Atividades Realizadas
SNG018	<i>A randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial to determine the efficacy and safety of inhaled SNG001 for the treatment of patients hospitalised due to moderate COVID-19</i>	Fase III	COVID-19	Visita de Início
PULSAR	<i>Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Phase 3 Study of Efficacy and Safety of High Dose Aflibercept in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration</i>	Fase III	Degeneração Macular	Visitas de Seguimento Visita Monitorização
DESTINY DS3201-A-U303	<i>A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HR-positive, HER2-low expressing, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects</i>	Fase III	Cancro da Mama	Visitas de Seguimento Visita Monitorização
INTERLINK	<i>A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multicenter, Global Study of Monalizumab or Placebo in Combination With Cetuximab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Previously Treated With an Immune Checkpoint Inhibitor</i>	Fase III	Cancro da Cabeça e Pescoço	Preparação da Visita de Início
LEAP 009	<i>A Phase 2, randomized, open-label three-arm clinical study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus standard of care chemotherapy and lenvatinib monotherapy in participants with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) that have progressed after platinum therapy and immunotherapy (PD-1/PD-L1 inhibitors)</i>	Fase III	Cancro da Cabeça e Pescoço	Preparação da Visita de Início
M12-914	<i>A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without the PARP Inhibitor Veliparib (ABT-888) in HER2-Negative Metastatic or Locally Advanced Unresectable BRCA-Associated Breast Cancer</i>	Fase III	Cancro da Mama	Visitas de Seguimento Visita Monitorização
NANORAY	<i>A Phase 3 (Pivotal Stage) Study of NBTXR3 Activated by Investigator's Choice of Radiotherapy Alone or Radiotherapy in Combination with Cetuximab for Platinum-based Chemotherapy-Ineligible Elderly Patients with Locally Advanced Head & Neck Squamous Cell Carcinoma</i>	Fase III	Cancro da Cabeça e Pescoço	Submissão
NAPOLI	<i>An open-label, randomised, multicentre, phase III study of irinotecan liposome injection, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin versus nab-paclitaxel plus gemcitabine in subjects who have not previously received chemotherapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas</i>	Fase III	Cancro do Pâncreas	Visitas de Seguimento Visita Monitorização
SERENA 4	<i>A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Phase III Study of AZD9833 (an Oral SERD) plus Palbociclib versus Anastrozole plus Palbociclib for the Treatment of Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer Who Have Not Received Any Systemic Treatment for Advanced Disease</i>	Fase III	Cancro da Mama	Submissão Preparação da Visita de Início

Estudo Clínico	Título do Protocolo	Fase do Estudo	Área Terapêutica	Atividades Realizadas
XENERA	<i>A multi-centre, double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial to compare efficacy and safety of xentuzumab in combination with everolimus and exemestane versus everolimus and exemestane in post-menopausal women with HR+ / HER2-metastatic breast cancer with non-visceral disease</i>	Fase III	Cancro da Mama	Visitas de Seguimento Notificação de Evento Adverso Grave Visita Monitorização
GO41892 CONTACT	<i>A phase III, multicenter, randomized, open-label, controlled study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of atezolizumab given in combination with cabozantinib versus docetaxel monotherapy in patients with metastatic non small cell lung cancer previously treated with an anti pd-1/pd-1 antibody and platinum-containing chemotherapy</i>	Fase III	Cancro do Pulmão	Visita de <i>Screening</i> Visitas de Seguimento Notificação de Evento Adverso Grave Visita Monitorização
KRYSTAL 12	<i>A Randomized Phase 3 Study of MRTX849 versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation</i>	Fase III	Cancro do Pulmão	Preparação da Visita de Início
MK3475-091 PEARLS	<i>A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy</i>	Fase III	Cancro do Pulmão	Visitas de Seguimento Visita Monitorização
PAPILLON	<i>A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer</i>	Fase III	Cancro do Pulmão	Preparação da Visita de Início Visita de Início

3. Discussão

A investigação clínica, nomeadamente os ensaios clínicos e estudos observacionais, apresenta-se como uma ferramenta essencial à inovação em saúde. Os ensaios clínicos permitem que novas intervenções terapêuticas ou combinações de terapêuticas já existentes sejam avaliadas do ponto de vista de segurança e eficácia possibilitando como objetivo final a disponibilidade destas para a sociedade. Além disso, durante a realização dos ensaios clínicos, existem casos de participantes em que a sua entrada no ensaio clínico permite-lhes uma terapêutica adicional às opções existentes na prática clínica habitual, onde muitas vezes os participantes já esgotaram todas as opções existentes. Apesar dos estudos observacionais não apresentarem uma nova intervenção terapêutica em si, estes tornam-se fundamentais sob o ponto de vista da sociedade dado avaliarem continuamente dados de segurança e eficácia de terapêuticas já aprovadas e comumente utilizadas, bem como avaliarem a qualidade de vida dos doentes com o objetivo da sua contínua melhoria e da demonstração da efetividade das opções terapêuticas.

A conjugação da prática clínica habitual com a condução de estudos clínicos, designadamente em ambiente hospitalar, torna-se particularmente difícil para os elementos das equipas de investigação que realizam ambas as tarefas. O número elevado de doentes por médico, que resulta numa carga de consultas/dia elevada, tanto a nível médico como de enfermagem, faz com que o tempo disponível para a realização de investigação clínica seja escasso ou praticamente inexistente durante o horário de trabalho, o que leva a que frequentemente estas atividades sejam realizadas fora do horário laboral dos elementos da equipa de investigação. Para além disso, a condução de estudos clínicos exige procedimentos distintos da prática clínica habitual acarretando mais tempo despendido pela equipa de investigação por exemplo, em consultas, análises, exames, entre outros procedimentos. Outra diferença significativa da prática médica habitual é o trabalho administrativo exigido por parte dos promotores, como por exemplo, a documentação de todas as atividades, o acesso e realização de procedimentos em plataformas eletrónicas ou disponibilidade para reuniões com os promotores.

A função de coordenador de investigação clínica, torna-se assim fundamental para que a articulação entre a prática clínica habitual e as atividades de investigação clínica seja facilitada. O coordenador ao realizar o planeamento do estudo clínico no centro bem como a gestão de todas as questões logísticas inerentes a este, desde marcação de consultas e exames, preenchimento de eCRF, comunicações com o promotor, liberta a restante equipa de investigação para focar o seu trabalho em atividades exclusivamente da sua competência. Cada vez mais, para exercer como coordenador é necessária formação específica em investigação clínica permitindo um melhor desempenho e pensamento crítico durante a condução dos estudos clínicos dado

O estágio curricular em coordenação de investigação clínica permitiu-me a transposição direta de conhecimentos previamente adquiridos no MEGIC. A abordagem durante o mestrado acerca de procedimentos operacionais de todos os intervenientes em investigação clínica facilitou a minha integração no centro de investigação do CHVNG/E. No início do meu estágio curricular contactei diretamente apenas com estudos observacionais permitindo-me inteirar de todos os documentos comuns em estudos clínicos bem como criar familiaridade com as plataformas utilizadas nestes. Além disso, este contacto inicial fez com que aspetos críticos da investigação clínica ficassem bem consolidados como é o caso do processo de consentimento informado e a notificação de eventos adversos. Durante este período, fui contactando com atividades específicas de ensaios clínicos de forma que a transição para estes não ocorresse de abruptamente. A meio do meu estágio curricular e até ao final, tive oportunidade de contactar diretamente com ensaios clínicos enfrentando novas dificuldades como a articulação de diferentes serviços hospitalares num único ensaio e a gestão de *stress* quanto ao surgimento de imprevistos e resolução destes, Desta forma, foi essencial implementar reuniões com as equipas de investigação para planeamento operacional dos ensaios nos centros e ainda discutir com o promotor eventuais imprevistos para que no dia da visita a situação fosse rapidamente resolvida. No final do estágio curricular, encontrava-me responsável pela coordenação da investigação clínica do serviço de oncologia, hematologia, pneumologia oncológica e serviço de infecciologia-

COVID-19, sendo que tanto o meu percurso académico como a minha transição durante o estágio pelos estudos clínicos tornou esta função possível.

Os objetivos inicialmente estabelecidos no início do estágio curricular foram cumpridos na sua totalidade, sendo que executei todas as tarefas da responsabilidade de um coordenador do GIC. Para além disso, contribuí para a implementação de uma nova plataforma de registo e monitorização de ensaios clínicos no CHVNG/E, que pretende agregar informações quer administrativas quer operacionais de todos os elementos das equipas de investigação. O estágio curricular como coordenadora permitiu-me o desenvolvimento de espírito crítico na abordagem a novos estudos clínicos bem como uma capacidade adaptativa a diferentes estudos de diferentes serviços. No final do meu estágio, era capaz de planejar estudos distintos e implementá-los no centro de uma forma eficiente e com o menor impacto possível na prática clínica habitual. A colaboração com serviços como oncologia e pneumologia oncológica permitiram-me ainda reforçar o meu pensamento acerca da importância da investigação clínica no nosso SNS, dado ser muitas vezes a única alternativa terapêutica para os doentes. De uma forma geral, e como benefício para atividades profissionais futuras, o estágio em coordenação permitiu-me ainda o desenvolvimento de várias competências transversais:

- > **Gestão Adequada do Tempo:** A quantidade e diversidade de funções que um coordenador apresenta em apenas um dia de trabalho, obriga a que este faça um planeamento adequado do seu tempo. No mesmo dia, pode ocorrer uma visita de um participante, uma visita de monitorização e até uma visita de início, onde o coordenador tem de estar preparado para a ocorrência de possíveis imprevistos;
- > **Estabelecimento de Prioridades:** As tarefas a serem realizadas pelo coordenador num centro advém da necessidade de muitos intervenientes como do participante, do promotor, do investigador, do enfermeiro, etc. Um coordenador, perante uma lista de tarefas, tem de estabelecer prioridades de forma que assuntos urgentes e prioritários nunca comprometam o estudo clínico.
- > **Gestão de *Stress*:** Devido à investigação clínica ser uma atividade tão complexa quer a nível regulamentar quer a nível dos seus procedimentos, a

pressão existente na sua condução provém de todos os intervenientes. Para além disso, em ambiente hospitalar, a ocorrência de imprevistos é elevada exigindo assim capacidade de adaptação e resolução de problemas por parte do coordenador.

Do meu ponto de vista, o conceito de investigação clínica bem como a sua aplicação prática no SNS devia ser divulgada de forma mais ativa para toda a comunidade permitindo desmistificar dúvidas e aumentar a adesão a esta. Além disso, a implementação de medidas para ajudar a integração da investigação clínica com a prática médica realizada habitualmente no nosso SNS (como por exemplo: horário laboral específico para a condução de estudos clínicos; contratação de coordenadores especializados em cada serviço hospitalar; formações na área da investigação clínica a todo os intervenientes) permitiria uma maior e melhor condução de estudos clínicos o que resultaria numa maior adesão por parte de todos os intervenientes.

4. Conclusão

A realização de ensaios clínicos e estudos observacionais num centro de investigação é essencial de forma a providenciar um novo meio de inovação para a saúde, quer pela avaliação de terapêuticas inovadoras quer pela recolha de informações sobre o estado de saúde atual de determinada população. Para isso é necessário a colaboração de profissionais especializados, como os coordenadores de investigação clínica, permitindo que a condução dos estudos clínicos ocorra de forma adequada.

O estágio curricular desenvolvido na BlueClinical, nomeadamente no CHVNG/E, permitiu a aquisição de competências como coordenadora de investigação clínica na condução total de um estudo clínico, mas também outras valências transversais a outras atividades profissionais. O envolvimento com diversos serviços do CHVNG/E reforçou em mim a necessidade de fomentar a investigação clínica dado apresentarem alternativas terapêuticas disponíveis a toda a população. O estágio desenvolvido foi essencial para a consolidação dos aspetos teóricos abordados no MEGIC e para o contacto com o mundo real da investigação clínica. Após o término do estágio curricular, continuei a exercer funções como coordenadora de investigação clínica no CHVNG/E, mantendo-me responsável pelos serviços de oncologia, hematologia, pneumologia oncológica e serviço de infecciologia-COVID19.

5. Bibliografia

1. BlueClinical. Investigação e Desenvolvimento em Saúde. In: Manual da Qualidade. 12.0. 2020.
2. BlueClinical [Internet]. [cited 2021 Oct 19]. Available from: www.blueclinical.com
3. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. História [Internet]. [cited 2021 Oct 1]. Available from: www.chvng.min-saude.pt/PAGE_20210804162144796432
4. Kubiak C, de Andres-Trelles F, Kuchinke W, Huemer K-H, Thirstrup S, Whitfield K, et al. Common definition for categories of clinical research: a prerequisite for a survey on regulatory requirements by the European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN). *Trials* [Internet]. 2009 Dec 16;10(1):95. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-10-95>
5. R. Aparasu R. The Scientific Approach To Research And Practice. In.
6. Diário da República n.º 75/2014 - Série I de 2014-04-16. Lei da Investigação Clínica. Lei nº21 /2014. 2014.
7. Rute I, Ribeiro S, Alves R, Ana C, Nogueira M, Lopes C, et al. Ensaios clínicos em portugal. 2016;1–11.
8. Carvalho M, Cunha de Eça R, Gomes I, Gonçalves M, Lopes A, Lopes D, et al. Ensaios Clínicos em Portugal: Como Podemos Melhorar? *Acta Med Port* [Internet]. 2021 Feb 1;34(2):80. Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/15155>
9. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Relatório de Atividades 2020. 2020.
10. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Infarmed-Evolução anual 2005 ao 1º Semestre (2020). 2021.
11. Kang H-S, Son H-M, Lim N-Y, Cho K-S, Kwon S-B, Yi Y-J, et al. Job Analysis of Clinical Research Coordinators Using the DACUM Process. *J Korean Acad Nurs* [Internet]. 2012;42(7):1027. Available from: <https://jkan.or.kr/DOIx.php?id=10.4040/jkan.2012.42.7.1027>

12. Cinefra M, Cagnazzo C, McMahon L, Arizio F, Campora S, Camisa R, et al. The Critical Role of the Clinical Research Coordinator for Clinical Trials: A Survey in Oncology. *Med Access @ Point Care* [Internet]. 2017 Jan 10;1. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.5301/maapoc.0000015>
13. Azevedo J, Simões J. INVESTIGAÇÃO NA ERA COVID-19. *Rev Port Cir.* 2020;19–23.
14. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. COVID-19: Medidas excepcionais no âmbito da realização de Ensaio Clínicos , durante o período de risco para a saúde pública (Versão 3 data de 11/05/2020). 2020.
15. Flores S, Kurian N, Yohannan A, Persaud C, Saif MW. Consequences of the COVID-19 Pandemic on Cancer Clinical Trials. *Cancer Med J.* 2021 Apr 1;4(1):38–43.
16. Hasford J. Impact of the COVID-19 pandemic on clinical trials with drugs. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2020;19(11):1373–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1828861>
17. Poongothai, Anjana RM, Aarthy R, Kasthuri S, Begum MA, Karkuzhali K, et al. Strategies adopted in conduct of clinical trials amidst coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Diabetol.* 2020;11(2):81.
18. Shiely F, Foley J, Stone A, Cobbe E, Browne S, Murphy E, et al. Managing clinical trials during COVID-19: experience from a clinical research facility. *Trials.* 2021 Dec 18;22(1):1–7.