

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



**Estágio em Gestão e Monitorização de Estudos Clínicos na
*Consulting Research Organization (CRO) Académica CETERA***

Marília Pamplona Saraiva e Silva

Orientada por: Professora Doutora Francisca Patuleia Figueiras

Co-orientada por: Professora Doutora Inês Zimbarra Cabrita

Relatório de Estágio na *Consulting Research Organization (CRO) Académica CETERA* no âmbito do Curso de Mestrado em Investigação Clínica para obtenção do grau de Mestre pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL)

Lisboa, 2024

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



Estágio em Gestão e Monitorização de Estudos Clínicos na *Consulting Research Organization (CRO) Académica CETERA*

Marília Pamplona Saraiva e Silva

Orientada por: Professora Doutora Francisca Patuleia Figueiras

Co-orientada por: Professora Doutora Inês Zimbarra Cabrita

Relatório de Estágio na *Consulting Research Organization (CRO) Académica CETERA* no âmbito do Curso de Mestrado em Investigação Clínica para obtenção do grau de Mestre pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL)



Lisboa, 2024

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da
Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 16/07/2024.**

Agradecimentos

Antes de mais, desejo expressar o meu profundo agradecimento à minha orientadora de estágio, a Professora Doutora Francisca Patuleia Figueiras e à co-orientadora, a Professora Doutora Inês Zimbarra Cabrita. Agradeço a oportunidade concedida para realizar o estágio na CRO Académica CETERA, por depositarem confiança no meu potencial e por me motivarem ao longo do percurso, especialmente nos momentos de adversidade, associados à minha trajetória e às responsabilidades de ser mãe de um filho pequeno.

Valorizo de sobremaneira todo o conhecimento que tive a oportunidade de adquirir durante o estágio e que me foi generosamente transmitido, bem como o acolhimento que me foi proporcionado.

Quero expressar o meu sincero agradecimento a toda a equipa da CETERA e do GAIC, pelo inestimável conhecimento transmitido, sempre com tranquilidade e dedicação para comigo.

Ao meu marido, que diariamente colabora comigo para que eu atinja os meus objetivos, incentivando-me e enfrentando comigo todos os obstáculos da vida. Não posso deixar de acrescentar que sem o seu apoio incondicional, nada disto seria possível. Ao nosso filho, que despertou em mim uma determinação ainda maior para lutar e conquistar tudo por ele.

Aos meus queridos pais, irmãs, sobrinhos e cunhados, que têm sido uma força presente.

Como pessoa de fé, quero agradecer a Deus e a Nossa Senhora, por me guiarem e estarem sempre comigo.

Resumo

No contexto da obtenção do grau de Mestre em Investigação Clínica, realizei um estágio académico na *Consulting Research Organization (CRO) Académica CETERA*, iniciado a 12 de setembro de 2023 e finalizado a 28 de março de 2024. O propósito deste estágio foi consolidar e aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do ciclo de estudos.

Ao longo do ano letivo e no âmbito das funções que me foram propostas na CRO-CETERA (AIDFM), foram executadas diversas atividades, sob orientação e supervisão direta das Professoras Doutoradas Francisca Patuleia Figueiras e Inês Zimbarra Cabrita. Desempenhei diversas atividades, entre as quais destaco tarefas na gestão e monitorização de estudos, revisão de documentação, elaboração de relatórios e apoio na elaboração de pedidos de esclarecimento à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

Particpei de forma ativa nas reuniões semanais e bimensais da equipa da CETERA, que contribuíram para que eu pudesse ter uma visão global dos estudos em curso, conhecer os desafios encontrados pela equipa e debater propostas de resolução.

Tive ainda a oportunidade de dar apoio na coordenação de um estudo observacional no Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular (GAIC).

O relatório está dividido em seis secções principais. A "introdução" oferece uma visão geral da investigação clínica em Portugal. A segunda secção explora a relevância das Boas Práticas Clínicas (BPC). A seguir, destaca-se a importância do envolvimento do Investigador Principal e da sua Equipa, incluindo desafios e vantagens. Posteriormente são abordados o processo de consentimento informado e a proteção de dados clínicos.

No capítulo 8 discutem-se os desafios nas visitas de monitorização em estudos académicos, apresentando as perspetivas tanto do Centro de Investigação como do Promotor/CRO. Aborda-se a importância da monitorização para a proteção ética dos participantes, as responsabilidades do monitor e estratégias para superar alguns dos desafios.

O último capítulo do relatório é dedicado integralmente ao estágio curricular.

Palavras-chave: Investigação Clínica; Monitorização; CRO; BPC; ICF

Abstract

In the context of obtaining the Master's degree in Clinical Research, I carried out an academic internship at the Consulting Research Organization (CRO) CETERA, which began on September 12, 2023, and concluded on March 28, 2024. The purpose of this internship was to consolidate and apply the theoretical knowledge acquired throughout the study cycle.

Throughout the academic year and within the scope of the tasks proposed to me at CRO-CETERA, various activities were carried out under the guidance and direct supervision of Professors Francisca Patuleia Figueiras and Inês Zimbarra Cabrita. I performed various activities, including tasks in the management and monitoring of studies, documentation review, report writing, and support in drafting requests for clarification to the Commission for Clinical Research Ethics (CEIC).

I actively participated in the weekly and bimonthly meetings of the CETERA team, which contributed to my overall understanding of ongoing studies, learning about the challenges faced by the team, and discussing proposals for resolution.

I also had the opportunity to coordinate and provide support for an observational study at the Cardiovascular Research Support Office (GAIC).

The report is structured into six main sections. In the "Introduction," a comprehensive overview of clinical research in Portugal is presented, addressing challenges and strategies. The following section, the relevance of Good Clinical Practices is explored. Subsequently, the importance of the involvement of the Principal Investigator and the respective team in research team, emphasizing the challenges and advantages associated with their responsibilities. Later, the significance of the informed consent process and the protection of clinical data.

In Chapter 8 of this report, challenges in monitoring visits in academic studies are discussed, presenting perspectives from both the Research Center and the CRO/Sponsor. The importance of monitoring for the ethical protection of participants, the responsibilities of the monitor, and strategies to overcome some of the challenges are addressed.

The last chapter of the report is entirely dedicated to the curricular internship.

Keywords: Clinical Research; Monitoring; CRO; GCP; ICF

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Lista de Tabelas | 5 |
| 2. Lista de Figuras | 5 |
| 3. Lista de Abreviaturas | 6 |
| 4. Introdução | 8 |
| 5. Boas Práticas Clínicas | 10 |
| 6. A Relevância do Envolvimento do Investigador Principal e da Equipe na Investigação Clínica | 12 |
| 6.1 Desafios e Vantagens ligados à Responsabilidade do Investigador Principal: Uma Perspetiva Crítica | 13 |
| 6.2 Estudos da Iniciativa do Investigador | 14 |
| 7. Importância do Consentimento Informado e a Proteção de Dados Clínicos | 15 |
| 8. Desafios nas Visitas de Monitorização em Estudos Académicos: Perspetivas da Equipa de Investigação, Centro, Promotor e CRO | 17 |
| 8.1 A Importância da Monitorização para a Proteção e Vigilância Ética dos Participantes.... | 17 |
| 8.2 Responsabilidades do Monitor | 18 |
| 8.3 Desafios na Uniformização | 19 |
| 8.3.1 Estratégias e Uniformização de Dados..... | 22 |
| 8.4 Desafios na Coordenação entre o Centro de Investigação e a CRO: Impactos na Eficiência da Monitorização em Ensaios Clínicos | 24 |
| 8.4.1 Estratégias | 24 |
| 8.5 Centros de Investigação | 25 |
| 8.5.1 Perspetivas do Centro de Investigação na Monitorização de Ensaios Clínicos..... | 26 |
| 9. Estágio | 27 |
| 9.1 Instituição de Acolhimento | 27 |
| 9.2 Objetivos do Estágio..... | 28 |
| 9.3 Desenvolvimento de Competências: Participação em Módulos c4c e Formação PtCRIN durante o estágio | 29 |
| 9.3.1 Módulo 1: <i>Essential Documents</i> | 30 |
| 9.3.2 Módulo 2: <i>Monitoring Paediatric Trials</i> | 37 |
| 9.3.3 Módulo 3: <i>An Introduction to Innovative Clinical Trial Design</i> | 38 |
| 9.3.4 Módulo 4: <i>Clinical Trial Start-up</i> | 38 |
| 9.3.5 Módulo 5: <i>Pediatric Good Clinical Practice</i> | 39 |
| 9.3.6 Módulo 6: <i>The process to obtain the Informed Consent and Assent</i> | 40 |
| 9.3.7 Módulo 7: <i>Audit and Inspection Readiness</i> | 42 |
| 9.3.8 Módulo 8: <i>Ethics Committee Evaluation of a Pediatric Clinical Trial</i> | 43 |

| | |
|---|----|
| 9.3.9 Formação PtCRIN: <i>Everything you need to know about submitting a European Multinational Clinical Study Proposal</i> | 44 |
| 9.4 Estágio: Aprendizagens e Contribuições | 46 |
| 9.4.1 Relatório de Acompanhamento da Visita de Monitorização de um Ensaio Pediátrico num Centro de Investigação na Grande Lisboa – Estudo 02..... | 56 |
| 9.4.1.1 Atividades Desenvolvidas Durante a Visita | 56 |
| 9.4.1.2 Análise Crítica Observada na Visita de Monitorização..... | 61 |
| 9.4.1.3 Planos em Ação: Estratégias para uma Implementação Bem-Sucedida..... | 62 |
| 9.4.1.4 Estratégias que Deveriam ser Implementadas pelo PI..... | 64 |
| 9.5 Participação e Impacto das Reuniões durante o Estágio: Semanais G&M, Equipa CETERA e Individuais | 66 |
| 9.6 Eventos de Confraternização na CETERA | 67 |
| 10. Discussão | 69 |
| 11. Conclusão | 73 |
| 12. Referências Bibliográficas | 75 |

1. Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Antes que a fase clínica do ensaio comece | 31 |
| Tabela 2 - Durante a condução clínica do ensaio..... | 34 |
| Tabela 3 - Após a conclusão ou término do ensaio | 36 |
| Tabela 4 - Atividades desenvolvidas em setembro de 2023..... | 47 |
| Tabela 5 - Atividades desenvolvidas em outubro de 2023 | 47 |
| Tabela 6 - Atividades desenvolvidas em novembro de 2023..... | 49 |
| Tabela 7 - Atividades desenvolvidas em dezembro de 2023 | 51 |
| Tabela 8 - Atividades desenvolvidas em janeiro de 2024 | 52 |
| Tabela 9 - Atividades desenvolvidas em fevereiro de 2024..... | 54 |
| Tabela 10 - Skills do PI | 65 |

2. Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 - <i>Respect of GCP is as shared responsibility</i> (Fonte: CETERA, 2024) | 11 |
| Figura 2 - Cronograma das atividades do estágio na CETERA..... | 46 |

3. Lista de Abreviaturas

| | |
|--------------|---|
| AEs | <i>Adverse Events</i> |
| AIDFM | Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina |
| ACRO | Associação de Organizações de Investigação Clínica |
| ASAE | Autoridade de Segurança Alimentar e Económica |
| BPC | Boas Práticas Clínicas |
| BI | Brochura do Investigador |
| CAML | Centro Académico de Medicina de Lisboa |
| c4c | <i>Conect4Children Collaborative Network for European Clinical Trials</i> |
| CE | Coordenador(a) de Estudos ou Coordenadores de Estudos |
| CEC | Comissão de Ética Competente |
| CEI | Comissão de Ética Independente |
| CEIC | Comissão de Ética para Investigação Clínica |
| CES | Comissão de Ética para a Saúde ou Comissões de Ética Locais |
| CHULN | Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE |
| CLE | Consentimento Livre e Esclarecido |
| CRFs | <i>Case Report Forms/Caderno de Recolha de Dados</i> |
| CRO | <i>Contract Research Organization</i> |
| CTIS | <i>Clinical Trials Information System/Sistema de Informação de Ensaios Clínicos</i> |
| CTUs | <i>Clinical Trial Units/Centros de Ensaios Clínicos Académicos</i> |
| CV | <i>Curriculum Vitae</i> |
| DGAV | Direção-Geral da Alimentação e Veterinária |
| EC | Ensaio(s) Clínic(o)s |
| eCRF | <i>Electronic Case Report Form /Caderno de Recolha de Dados Eletrónico</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency/Agência Europeia de Medicamentos</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| GAIC | Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular |
| IC | Investigação Clínica |
| ICF | <i>Informed Consent Form/Formulário de Consentimento Informado</i> |

| | |
|-----------------|---|
| ICH | <i>International Council for Harmonisation/Conselho Internacional de Harmonização</i> |
| IMP | <i>Investigational Medicinal Product</i> |
| ISF | <i>Investigator Site File/Dossier do Investigador</i> |
| I&D | Investigação & Desenvolvimento |
| INFARMED | Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P |
| PI | <i>Principal Investigator/Investigador Principal</i> |
| PIP | <i>Pediatric Investigation Plan/Plano de Investigação Pediátrica</i> |
| PM | Plano de Monitorização |
| PSF | <i>Pharmacy Site File/Dossier da Farmácia</i> |
| PtCRIN | Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica |
| NTF | <i>Note to File</i> |
| MIC | Mestrado em Investigação Clínica |
| MOV | <i>Monitoring On-Site Visit</i> |
| RBM | <i>Risk-Based Monitoring</i> |
| RBQM | <i>Risk-Based Quality Management</i> |
| SAE | <i>Serious Adverse Event</i> |
| SmPC | <i>Summary of Product Characteristics/Resumo das Características dos Medicamentos</i> |
| SSF | <i>Sponsor Site File</i> |
| SVD | <i>Source Data Verification</i> |
| SOPs | <i>Standard Operating Procedures/Procedimentos Operacionais Padrão</i> |
| TMF | <i>Trial Master File</i> |

4. Introdução

A Investigação Clínica (IC) é um campo fundamental que desempenha um papel de destaque no cenário global da saúde e da medicina. Este ramo da investigação científica abrange uma ampla gama de atividades, desde o desenvolvimento de novos tratamentos e terapias até aprofundar a nossa compreensão das doenças e dos seus mecanismos subjacentes. No contexto da saúde, a IC é uma força motriz para melhorar a qualidade dos cuidados médicos, garantir a segurança dos doentes e impulsionar avanços científicos significativos. Além disso, desempenha um papel vital na economia da saúde, ao reduzir custos a longo prazo e promover tratamentos mais eficazes. É um componente essencial dos sistemas de saúde modernos e tem um impacto positivo significativo no mundo inteiro (1) (2).

A pandemia de COVID-19 evidenciou a importância crítica da IC, destacando seu papel insubstituível na compreensão, contenção e tratamento de doenças em larga escala. A IC foi fundamental no desenvolvimento de vacinas, na monitorização e na identificação de tratamentos eficazes, tornando-se um farol de esperança durante esse período sem precedentes (3).

A IC visa gerar conhecimento útil para futuros doentes, mas enfrenta desafios éticos, especialmente em locais com recursos limitados e com grupos vulneráveis. Os comités de ética devem identificar e inferir questões éticas quando estas não são explicitamente abordadas nos protocolos (2) (4).

Em Portugal, a IC enfrenta falta crónica de financiamento, apesar de recentes aumentos ainda insuficientes. Para superar esses desafios, recomenda-se promover a importância da IC, demonstrar benefícios, participar em redes globais, investir em formação e retenção de talentos, garantir transparência na alocação de recursos e ajustar estratégias conforme necessário (5) (6).

É crucial fortalecer o compromisso estratégico entre todos os envolvidos. Priorizar investimentos em Investigação & Desenvolvimento (I&D) e atrair investimento farmacêutico são medidas fundamentais. O investimento em I&D e ensaios clínicos (EC) promove inovação, atrai entidades internacionais e contribui para o progresso científico e económico de Portugal (7).

O papel da ciência na prática clínica é fundamental nos dias de hoje e insubstituível. A constante publicação de estudos e EC gera evidências de boa qualidade que permitem aos médicos tomar decisões sólidas, mesmo quando enfrentam situações de incerteza e risco (6) (8).

A IC requer uma abordagem sistemática, com planejamento, execução e amostragem cuidadosa para obter resultados fiáveis e validados. Compreender a metodologia da investigação é crucial para os investigadores, pois a escolha inadequada de um tipo de estudo pode levar a falhas que não podem ser corrigidas posteriormente (2).

As *Clinical Research Organizations* (CROs) são estruturas com profissionais qualificados e especializados que apoiam todas as fases dos estudos e EC. As competências ao nível da regulamentação, monitorização, gestão de projeto, recrutamento de participantes, gestão de dados clínicos, gestão de qualidade, treino das equipas, elaboração de relatórios e comunicação, entre outras, conferem às CROs um estatuto de parceiro-chave no desenvolvimento de estudos tanto desenvolvidos no meio académico como os promovidos pela indústria (9).

As CROs desempenham, portanto, um papel essencial na facilitação da IC, garantindo que os estudos sejam conduzidos de maneira eficiente, ética e em conformidade com as regulamentações, permitindo o avanço do conhecimento médico e o desenvolvimento de novas terapias e tratamentos (10) (11).

A monitorização em IC assume-se como uma exigência incontornável para todos os estudos clínicos, em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e a legislação vigente. Este procedimento visa garantir a segurança dos participantes, a qualidade dos dados clínicos e a validade científica do estudo, além de confirmar a condução ética e legal. O monitor, profissional designado pelo promotor, desempenha um papel vital na supervisão do estudo, garantindo a estrita conformidade com o Protocolo, Procedimentos Operacionais Padrão (SOPs), BPC e regulamentação aplicável (12) (13).

A presença regular de um monitor nos centros de investigação facilita a gestão da qualidade dos estudos clínicos, incentivando a partilha de conhecimentos e a colaboração. A experiência do monitor é crucial para analisar riscos e propor ações concretas, melhorando a eficácia da monitorização e promovendo a excelência no desenvolvimento dos estudos clínicos (13) (14).

5. Boas Práticas Clínicas

Os ensaios clínicos, vitais para avaliar a eficácia de novos tratamentos, exigem um planeamento cuidadoso e a mobilização de recursos substanciais. Cumprir as regulamentações é fundamental, dada a natureza dos testes em seres humanos. As diretrizes de BPC, do Conselho Internacional de Harmonização (ICH), estabelecem padrões éticos internacionais para garantir a integridade nos diferentes estágios dos ECs (15).

Além disso, garantem a fiabilidade e precisão das informações, protegendo os direitos, a integridade e a privacidade dos participantes. A salvaguarda da segurança, bem-estar e direitos dos participantes humanos em ECs têm de estar em conformidade com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsínquia e com os padrões éticos definidos pela Associação Médica Mundial (15) (16).

Os requisitos para a realização de ECs na União Europeia, que abrangem as BPC, incluindo as inspeções correspondentes, estão estabelecidos nas Diretivas de Ensaio Clínicos (2001/20/CE) e de Boas Práticas Clínicas (2005/28/CE).

As BPC são essenciais para a condução ética e científica de estudos clínicos, integrando diversos elementos interdependentes. Os documentos fonte, como registos médicos e relatórios laboratoriais, são onde os dados clínicos são inicialmente registados e referem-se aos registos originais. Já os documentos essenciais, como o protocolo, o Formulário de Consentimento Informado (ICF) e os registos de dispensa e administração do medicamento em investigação, são obrigatórios para comprovar a qualidade e integridade do estudo.

O protocolo estabelece diretrizes detalhadas para o estudo, enquanto o ICF garante que os participantes estejam informados e consentam livremente. O *Investigational Medicinal Product* (IMP) é gerido nos registos de dispensa e administração, e o Controlo de Qualidade monitoriza os estudos, assegurando a precisão dos dados e a proteção dos participantes com base nos documentos fonte e essenciais. Assim, todos esses elementos garantem a qualidade e integridade dos estudos clínicos.

A responsabilidade pelo cumprimento das BPC é partilhada por todos os intervenientes, desde a equipa no local até aos participantes e comités éticos e de monitorização (17).

Todos os envolvidos, especialmente os investigadores e profissionais de saúde, devem possuir as qualificações adequadas e as instalações designadas para o ensaio devem cumprir requisitos essenciais. A monitorização eficaz por parte do promotor é fundamental para garantir a fiabilidade dos resultados e contribuir para a segurança dos participantes. Ao identificar infrações graves, o promotor ou investigador deve comunicar essas irregularidades às autoridades dos Estados-Membros para adoção de medidas adequadas (17).

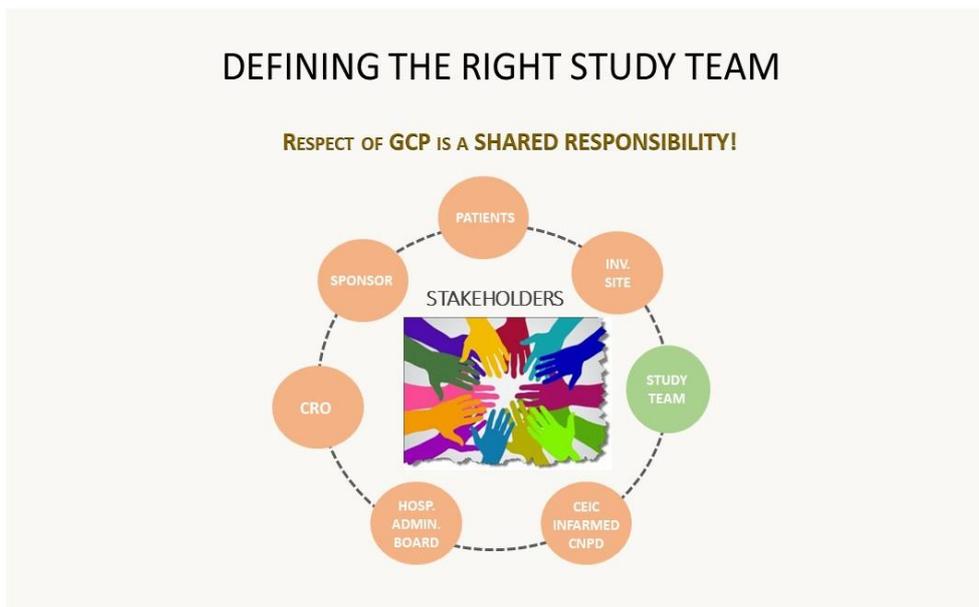


Figura 1 - *Respect of GCP is as shared responsibility* (Fonte: CETERA, 2024)

6. A Relevância do Envolvimento do Investigador Principal e da Equipa na Investigação Clínica

O investigador principal (PI), figura central no ensaio clínico, lidera a equipa de investigação, constituída por profissionais de saúde dedicados. Este grupo diversificado desempenha papéis fundamentais ao longo do estudo, com destaque para os enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de laboratório, auxiliares de ação médica, coordenadores de estudos (CE), entre outros. Juntos, colaboram para garantir a execução eficiente do ensaio, monitorizando e cuidando dos participantes, assegurando a integridade dos dados e contribuindo para o sucesso global da IC. Têm ainda a responsabilidade de conduzir os ensaios de acordo com as BPC e a legislação nacional aplicável. A conjugação de competências e experiências destes profissionais fortalece a robustez e a credibilidade dos resultados obtidos durante o EC (18).

O PI assume uma função primordial no âmbito dos ECs, garantindo a existência de instalações e equipamentos apropriados, assim como uma equipa de investigação qualificada. Pode delegar responsabilidades a outros investigadores, designadamente co-investigadores, e também a outros elementos da equipa de investigação, embora preserve a responsabilidade principal pela integridade do estudo (19) (20).

Para além de supervisionar todos os procedimentos relacionados com os ensaios, o PI deve ser um facilitador na comunicação e colaboração entre as diversas entidades, abrangendo elementos internos do centro, como a equipa de investigação, e elementos externos ao centro, tais como laboratórios centrais, monitores e o promotor (21).

Portanto, a visão e orientação do PI são fundamentais para garantir a coerência na abordagem do estudo, a consistência na colheita de dados e a integridade no processo de análise. Este profissional é responsável por comunicar eficazmente os objetivos do protocolo e resultados do estudo, tanto dentro da equipa quanto para o público mais amplo, incluindo a comunidade científica, profissionais de saúde e o público em geral (22).

Em suma, a importância da equipa de investigação, especialmente do PI, é crucial para o êxito e validade de qualquer investigação. A colaboração interna, essencial para

enfrentar desafios complexos e interpretar resultados de forma significativa, beneficia-se das habilidades e experiências únicas de cada elemento. Uma comunicação eficiente, através de reuniões regulares e transparência, assegura a compreensão das responsabilidades e alinhamento com os objetivos do estudo, contribuindo significativamente para a eficácia da equipa e o sucesso global da investigação (6) (21).

6.1 Desafios e Vantagens ligados à Responsabilidade do Investigador Principal: Uma Perspetiva Crítica

Durante as visitas de monitorização, auditorias e inspeções, é frequentemente identificada a ausência de documentos essenciais, carência de assinaturas, e outras lacunas nos registos/documentos fonte. Estas falhas revelam falta de compromisso por parte do investigador e de toda a equipa de investigação para com o estudo, o qual é a consequência de vários fatores. Importa sublinhar a importância da diligência na manutenção da documentação, pois só assim há a garantia da integridade e conformidade do estudo (23).

O envolvimento de todos os membros da equipa é fundamental para assegurar a qualidade e fiabilidade dos dados recolhidos, contribuindo assim para o êxito da IC (24).

É reconhecida a complexidade inerente aos ECs e a importância dos investigadores se dedicarem integralmente a estas funções, em vez de o fazerem a tempo parcial. É fundamental reconhecer a natureza exigente do papel do PI, que enfrenta uma carga de trabalho intensa na gestão de diversas responsabilidades, incluindo desafios decorrentes de prazos rigorosos e restrições orçamentais. A complexidade regulamentar, associada ao cumprimento de diretrizes éticas e legais, é uma preocupação constante que requer atenção diligente. Além disso, a coordenação de uma equipa multidisciplinar exige também habilidades de gestão (11).

Quando se assume a responsabilidade de participar num EC enquanto PI ou em qualquer outra função dentro da equipa, é imperativo seguir os princípios de conduta ética e das BPC, em respeito, sobretudo, aos participantes que depositaram toda a sua confiança nos profissionais de saúde que lideram o estudo.

Neste momento pós-pandemia, surge uma boa oportunidade para valorizar e destacar a importância da IC no nosso país. Para isso devem estabelecer-se padrões de qualidade e eficientes na condução dos ensaios, no estrito cumprimento dos protocolos, respeito pela condução ética e BPC. Estes são os únicos alicerces que atraem eficazmente os promotores a optarem por conduzir estudos nos nossos centros.

É imperativo implementar um plano de gestão de risco mesmo antes do início do estudo para que se consiga ter a capacidade para identificar atempadamente potenciais riscos e nos casos onde é necessário, aplicar medidas corretivas rigorosas para evitar a repetição de erros que possam comprometer a integridade dos dados. Caso tenha dúvidas da sua disponibilidade e capacidade deverá avaliar de forma objetiva e coerente a sua participação (17).

Deste modo, ao adotar estas práticas e promover uma cultura de integridade e excelência nos ECs, estaremos não apenas a garantir a credibilidade dos dados, mas também a contribuir para o avanço da IC de qualidade no nosso país.

6.2 Estudos da Iniciativa do Investigador

Os Estudos da Iniciativa do Investigador consistem em ECs conduzidos de modo independente por médicos ou investigadores de outras áreas, que desempenham a função de promotor-investigador. Neste contexto, as responsabilidades abrangem tanto o papel de promotor como o de investigador, em conformidade com as BPC. No âmbito da IC, salienta-se a relevância mútua de estudos clínicos, quer provenham da indústria farmacêutica quer sejam promovidos pelo investigador, todos sujeitos a princípios éticos e regulamentares (25).

O promotor-investigador assume a responsabilidade por todas as fases do estudo, desde a elaboração do protocolo até ao final da investigação, abrangendo a gestão do mesmo e a submissão às autoridades regulamentares. É comum os promotores-investigadores optarem por contratar uma CRO para auxiliar nessas tarefas. Estes estudos mostram-se valiosos ao complementar informações sobre a segurança e eficácia de medicamentos e dispositivos, mesmo quando não são comercialmente viáveis para a indústria (25) (22).

Esta abordagem independente oferece vantagens, como a autonomia para os investigadores, permitindo uma contribuição valiosa em áreas não exploradas pela indústria farmacêutica. Além disso, promove a colaboração científica, incentivando o intercâmbio e a partilha de conhecimento. Apesar dos benefícios, estes estudos também enfrentam desafios, como limitações de recursos e menor visibilidade em comparação com estudos financiados pela indústria. No entanto, a importância desses estudos na avaliação de risco-benefício e na obtenção de dados clínicos para uma compreensão mais aprofundada dos produtos em contextos reais, é indiscutível (19).

7. Importância do Consentimento Informado e a Proteção de Dados Clínicos

A Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia destaca a importância do Consentimento Livre e Esclarecido (CLE) em intervenções na biologia e medicina. A Diretiva 2001/20/CE estabelece regras abrangentes para proteger os participantes de ECs, mantendo essas regras.

Os Estados-Membros têm o poder de determinar representantes legalmente autorizados para pessoas incapazes e menores e também medidas específicas de proteção para grupos vulneráveis. O ICF é uma ferramenta utilizada para garantir que o CLE seja obtido e documentado adequadamente. O ICF fornece informações detalhadas sobre os objetivos, procedimentos, riscos, benefícios e alternativas disponíveis para os participantes, permitindo-lhes tomar uma decisão informada sobre sua participação. Depois de concordarem com as informações fornecidas no ICF e estarem satisfeitos com as explicações, os participantes assinam o documento, indicando o seu CLE (26).

Quando o participante for analfabeto ou incapaz de assinar, é necessário que uma testemunha imparcial esteja presente durante o processo de consentimento e assine em seu nome. Esta testemunha deve ser independente e não pode pertencer à equipa do estudo.

No caso da pediatria, os procedimentos de consentimento variam conforme a idade dos participantes. Para menores de até 15 anos, é necessário obter o consentimento dos pais ou responsáveis, além do assentimento da criança. Para

adolescentes de 16 e 17 anos, requer-se o consentimento tanto dos pais ou responsáveis quanto do próprio adolescente. A partir dos 18 anos, apenas o consentimento do participante é necessário.

O participante de um estudo clínico poderá retirar CLE em qualquer momento durante o estudo sem ter de apresentar nenhuma justificção ou razão para tal. Assim ficam salvaguardados os direitos e a autonomia dos participantes, fortalecendo a confiança e respeitando o bem-estar dos sujeitos. Esta prática, alinhada com princípios éticos, contribui para a integridade dos dados e valida os resultados do EC. Os participantes têm o direito, de acordo com limites legais, de retirar o ICF, solicitar a retificação e eliminação de dados, limitar ou opor-se ao tratamento, realizar a portabilidade dos dados e apresentar reclamações à entidade competente.

A utilização de linguagem de fácil compreensão é essencial para garantir que todos os participantes, independentemente do nível de literacia, compreendam os detalhes do estudo, promovendo uma participação informada. Considerar a acessibilidade linguística é fundamental para a inclusão de participantes diversos, contribuindo para uma representação adequada na IC (27) (28).

O tratamento de dados pessoais deve beneficiar as pessoas, sendo o direito à proteção de dados avaliado em relação à sua função na sociedade e equilibrado com outros direitos fundamentais, seguindo o princípio da proporcionalidade. Este regulamento respeita todos os direitos fundamentais, observando os princípios e liberdades consagrados legalmente, incluindo o respeito pela vida privada, domicílio e comunicações, a proteção de dados pessoais, a liberdade de pensamento, consciência e religião, a liberdade de expressão e informação, a liberdade de imprensa, o direito a um tribunal imparcial, e a diversidade cultural, religiosa e linguística (29).

É crucial que o ICF forneça uma explicação minuciosa sobre o tratamento dos dados pessoais. Essa explicação deve abordar questões como o destino dos dados pessoais, quem terá acesso aos mesmos, que informações serão coletadas, por quanto tempo permanecerão em formato codificado e quais são os direitos do participante conforme estabelecido na legislação de proteção de dados. Essa abordagem detalhada visa garantir uma compreensão clara e transparente do tratamento dos dados durante o EC (30).

Em Portugal, a realização de um EC depende da aprovação prévia de duas entidades independentes: a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) e a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

O INFARMED tem a responsabilidade de analisar se os benefícios potenciais para os participantes, atuais ou futuros, superam os riscos e inconvenientes previsíveis. A CEIC, composta por profissionais de saúde, garante a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes nos ECs, emitindo também o seu parecer (31).

Em suma, é essencial incluir uma explicação detalhada sobre o tratamento de dados pessoais no ICF. Isso promove transparência, permite que os participantes façam escolhas informadas e fortalece a confiança entre eles e os investigadores, demonstrando uma abordagem ética e responsável no tratamento de informações pessoais. Para isso, as equipas de investigação devem ser adequadamente treinadas no processo de obtenção do ICF. Além disso, é necessário garantir que haja tempo suficiente durante a visita do potencial participante ao centro para que este processo seja conduzido de maneira completa e apropriada.

8. Desafios nas Visitas de Monitorização em Estudos Académicos: Perspetivas da Equipa de Investigação, Centro, Promotor e CRO

8.1 A Importância da Monitorização para a Proteção e Vigilância Ética dos Participantes

A monitorização é um componente essencial para garantir a integridade e conformidade dos ECs, cumprindo três objetivos essenciais: assegurar a proteção dos participantes, verificar em permanência se os seus direitos e bem-estar estão devidamente salvaguardados ao longo do ensaio e manter-se uma vigilância ética na identificação e mitigação de qualquer potencial risco (15).

Os monitores, devidamente treinados e qualificados, desempenham um papel fundamental nesse processo, competindo-lhes aferir que a recolha e documentação dos dados estão em conformidade com os padrões estabelecidos. Esta verificação constante é essencial para a validade e confiabilidade dos resultados (13).

Importa destacar que a monitorização visa assegurar que a condução do EC esteja estritamente em conformidade com o protocolo e emendas aprovadas, bem como com as BPC e as exigências regulamentares aplicáveis. O trabalho de monitorização visa garantir que cada fase do estudo esteja alinhada com os requisitos éticos e normativos, reforçando a confiabilidade dos resultados e a ética na investigação (24) (32).

No que diz respeito à seleção e qualificação de monitores, na maioria dos casos, é da responsabilidade do promotor nomeá-los criteriosamente. Após nomeação, os monitores passam por um abrangente processo de formação e treino. As suas qualificações são devidamente documentadas para garantir a competência necessária no acompanhamento do ensaio, abordando assim um aspeto crítico da qualidade da monitorização (33).

Por último e não menos importante, os monitores devem estar minuciosamente familiarizados com o medicamento experimental e com todos os detalhes do protocolo do estudo, que inclui os critérios de inclusão e exclusão dos participantes, além do ICF, Plano de Monitorização (PM), bem como SOPs, entre outros documentos pertinentes. Só uma compreensão detalhada de todos os fatores, permite uma avaliação precisa e uma intervenção eficaz em caso de desvios ou emergências durante o EC (9).

8.2 Responsabilidades do Monitor

Como afluído no ponto anterior, um monitor tem, de facto, um papel central num estudo, atuando como elo primário de comunicação entre o promotor e o investigador, enquanto também age como facilitador/impulsionador na comunicação eficaz entre as partes, garantindo a notificação oportuna de *Adverse Events* (AEs) e o adequado arquivo de documentos essenciais.

O âmbito das suas funções passa por assegurar que as instalações, incluindo laboratórios e equipamentos, sejam adequadas à realização segura do ensaio, e que permaneçam assim durante toda a sua duração. Compete também ao monitor realizar verificações detalhadas dos medicamentos experimentais, garantindo que os tempos e as condições de armazenamento sejam aceitáveis, os suprimentos sejam suficientes e que a distribuição seja realizada conforme as especificações do protocolo.

A atividade de monitorização abarca, com especial relevância, a supervisão dos participantes, nomeadamente se estes recebem orientações apropriadas sobre o uso, manuseamento e armazenamento dos medicamentos experimentais. A competência do monitor estende-se também ao controlo e à documentação adequada relativamente ao recebimento e descarte desses medicamentos nos centros de investigação.

A precisão e integridade dos dados são cuidadosamente monitoradas, com verificações rigorosas em relação ao preenchimento correto dos Formulários de Registo de Caso (CRFs), documentação de modificações nas doses e terapias, relato adequado de AEs e conformidade com os procedimentos do protocolo (34).

Em situações de desvios ao protocolo, as BPC ou aos requisitos regulamentares, o monitor comunica essas discrepâncias ao investigador, adotando medidas preventivas para evitar reincidências. Em síntese, o monitor desempenha um papel multifacetado, contribuindo significativamente para a qualidade e rigor dos ECs (9).

Os monitores seguem os SOPs e, nesse contexto, elaboram relatórios após cada visita ao centro de investigação, detalhando *findings* significativos, desvios, conclusões e ações tomadas para assegurar a conformidade. Relatórios, quer sejam *in loco* ou centralizados, são enviados ao promotor, permitindo a verificação do cumprimento do PM (35).

O promotor formula um plano específico, enfatizando a importância da monitorização de dados críticos, conforme detalhado no PM de dados. Estes procedimentos, ancorados nos SOPs, contribuem de forma significativa para a qualidade e rigor, promovendo uma condução ética e eficaz da IC (9) (35).

8.3 Desafios na Uniformização

Na análise da monitorização em ECs, a escolha entre monitorização *in loco*, centralizada ou uma combinação de ambas apresenta desafios significativos, afetando diretamente a eficácia e eficiência do processo de monitorização. Cada método enfrenta obstáculos específicos que necessitam de considerações importantes na sua implementação.

Em relação à monitorização *in loco*, os desafios incluem despesas e logística, sendo dispendiosa devido a deslocações, estadias e outros custos associados. O

consumo de tempo é outro fator, uma vez que a necessidade de visitas presenciais pode prolongar a duração do processo de monitorização (14).

No que diz respeito à monitorização centralizada, o desafio reside na dependência significativa de dados remotos, o que pode ser complicado em locais com acesso limitado à tecnologia. Além disso, obter uma compreensão completa do contexto local sem presença física nos centros de investigação também se revela desafiador.

Quanto à combinação de ambas as abordagens, a gestão coordenada entre a monitorização in loco e centralizada requer um cuidado especial para garantir a eficácia do processo. A sincronização eficiente de dados entre essas duas formas de monitorização pode representar um desafio logístico (36).

Alguns ECs podem exigir métodos de monitorização mais adaptados à sua complexidade, tornando essencial uma escolha criteriosa da abordagem a ser adotada (37) (38) .

A Monitorização Baseada em Risco (*Risk-Based Monitoring* - RBM) é uma estratégia de monitorização que procura otimizar os recursos, concentrando-se nos aspetos mais críticos e de maior risco de um EC, sendo incentivada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Esta abordagem visa dar prioridade à revisão e monitorização de dados que são mais relevantes para a segurança dos participantes e a integridade dos resultados (39).

Esta iniciativa representa uma resposta à necessidade crescente na indústria da IC de aprimorar a eficiência, reduzir custos e assegurar a qualidade dos dados. A implementação prática pode variar entre diferentes estudos e organizações, refletindo a diversidade de abordagens adaptadas às características específicas de cada investigação. O impulso para a adoção de estratégias baseadas em risco começou a ser enfatizado em 2013, marcando uma evolução significativa nas práticas de monitorização clínica (39) (37).

Nesse contexto, é imperativo ressaltar que qualquer PM deve ser avaliado ao longo do estudo e atualizado conforme necessário para garantir sua eficácia e relevância contínuas diante das condições em evolução do estudo.

Recentemente, observou-se um aumento significativo na adoção de práticas como a RBM e a Gestão de Qualidade Baseado em Risco (RBQM), impulsionado por requisitos regulamentares, avanços tecnológicos e a descentralização desses ensaios.

Em 2019, a Associação de Organizações de Investigação Clínica (ACRO), composta por Organizações Globais de CROs e empresas de tecnologia, propôs-se a quantificar essa implementação, visando fornecer dados relevantes para apoio à defesa, desenvolvimento de políticas e educação das partes interessadas (39).

Um estudo recente investigou a supervisão de ECs acadêmicos no Reino Unido, identificando uma notável disparidade nas abordagens de monitorização. Entre os 38 Centros de Ensaio Clínicos Acadêmicos (CTUs) envolvidos, a maioria (97%) utiliza métodos de monitorização central para auxiliar, orientar ou reforçar as visitas presenciais. No entanto, é de salientar que 53% destas entidades não adotam sistemas automatizados de relatórios na realização dessa monitorização central (37).

A confiança no conhecimento e julgamento da equipa de investigação para tomar decisões sobre visitas presenciais sobressai como um elemento distintivo, sugerindo uma abordagem personalizada. Além disso, 91% das CTUs utilizam critérios específicos para decidir sobre a necessidade de visitas ao centro, onde é comum realizar uma combinação de verificações de documentos fonte e processos (37).

Estes resultados sublinham a diversidade nas abordagens de monitorização em ECs acadêmicos, enfatizando a importância de diretrizes uniformes e robustas para promover eficiência, consistência e qualidade nos estudos.

Embora a FDA e a EMA tenham defendido a adoção da RBM em 2013, ainda existe uma falta de orientações fundamentadas em evidências sobre como realizar de forma eficaz (2). A procura de padrões claros e fundamentados representa um passo para aprimorar a qualidade da monitorização, alinhando-se às melhores práticas e contribuindo para a confiabilidade da IC.

No contexto desta investigação, destaco um segundo estudo cujo propósito foi avaliar as vantagens e desvantagens de várias estratégias de monitorização em estudos de intervenção clínica. O objetivo principal era compreender as implicações de diferentes abordagens, incluindo estratégias baseadas em risco, através de investigações comparativas prospetivas de intervenções de monitorização, sem restrições de idioma ou data de publicação. Este estudo sistemático proporcionou uma visão mais detalhada das práticas de monitorização (38).

No âmbito deste estudo abrangente sobre estratégias de monitorização, ao analisar oito estudos agrupados em cinco comparações, constatou-se que a RBM não foi

inferior ao in loco, revelando custos consideravelmente mais baixos. Contudo, evidência foi limitada na comparação entre monitorização central com visitas desencadeadas versus regulares in loco, com dados sobre recrutamento e retenção indisponíveis. Além disso, a análise da monitorização estatística central com visitas anuais versus apenas monitorização estatística central e presencial demonstrou que a primeira detetou menos conclusões importantes ou críticas, mas gerou custos adicionais significativos. A verificação dos dados, *Source Data Verification* (SDV), direcionada mostrou eficácia, embora tenha aumentado a carga de trabalho (38).

Os resultados destacam a complexidade na escolha de estratégias, dada a base de evidências ainda limitada, que demanda estudos mais prospetivos e comparativos para obter conclusões mais sólidas. Embora estratégias como a RBM e monitorização central demonstrem ser promissoras, a escolha da estratégia adequada deve considerar cuidadosamente o perfil do estudo e suas metas específicas (40) (38).

A variabilidade nos resultados entre as diferentes estratégias de monitorização é um desafio, uma vez que a eficácia de cada abordagem pode ser influenciada por fatores específicos do estudo, como a natureza da intervenção, a população-alvo e as características do centro de investigação. Portanto, a generalização dos *findings* para diferentes contextos clínicos pode ser desafiadora.

Os *trade-offs* entre eficácia e custos emergem como um tema central. Embora algumas estratégias possam apresentar resultados promissoras em termos de eficácia na deteção de *findings* importantes ou críticos, os custos adicionais, como os das visitas in loco, precisam ser avaliados. A escolha da estratégia de monitorização deve ser cuidadosa para otimizar os recursos disponíveis.

8.3.1 Estratégias e Uniformização de Dados

Na tentativa de superar os desafios identificados na monitorização, existem estratégias que podem contribuir para a sua qualidade e eficiência. Uma abordagem central seria investir na melhoria da recolha de dados, promovendo sistemas mais robustos e uniformizados. Esta iniciativa visa garantir a precisão e consistência das informações, relacionadas com o recrutamento e retenção de participantes, podendo incluir a adoção de tecnologias avançadas de monitorização remota.

Os SOPs são instruções detalhadas, elaboradas para garantir uniformidade na execução de uma função específica. No âmbito de um Centro de Investigação, a sua implementação revela-se crucial por diversas razões. Contribuem para uma melhor preparação na condução de ECs, promovendo a harmonização dos processos, oferecendo treinos eficientes e elevados padrões de profissionalismo e credibilidade. Além disso, garantem a qualidade e rastreabilidade dos processos, facilitando auditorias ou inspeções.

Portanto, esta abordagem sistemática fortalece a integridade e o desempenho das operações no Centro de Investigação Clínica (35) (41).

Outra medida envolve a formação e o treino contínuo dos profissionais envolvidos nos ECs. Capacitar esses profissionais sobre as diferentes estratégias de monitorização, seus benefícios e desafios, é fundamental. Isso pode incluir treino em novas tecnologias e abordagens personalizadas (42).

O desenvolvimento de indicadores de desempenho claros representa uma maneira eficaz de avaliar estratégias de monitorização, indo além da deteção de *findings* importantes e considerando os custos associados. Estes indicadores poderiam contribuir significativamente para uma avaliação mais abrangente.

Adicionalmente, a promoção da colaboração e a partilha de experiências entre investigadores e profissionais envolvidos são estratégias promissoras. A criação de redes de colaboração, a realização de conferências e a publicação de BPC permitem uma troca valiosa de conhecimento (42).

Aprimorar as avaliações de risco, desenvolvendo critérios mais refinados para determinar a necessidade de visitas in loco ou outras estratégias de monitorização, é uma área que requer atenção. Incluir avaliações regulares é fundamental, pois esta abordagem pode contribuir para uma adaptação mais precisa às nuances de cada EC (43).

O estímulo à inovação tecnológica, com foco em tecnologias como a inteligência artificial e a monitorização remota, é essencial. Essas inovações têm o potencial de transformar significativamente a dinâmica neste domínio (41).

8.4 Desafios na Coordenação entre o Centro de Investigação e a CRO: Impactos na Eficiência da Monitorização em Ensaio Clínicos

Uma área crítica é a complexidade na coordenação entre o centro de investigação e a CRO. A eficácia da monitorização está intrinsecamente ligada à colaboração eficiente entre essas entidades. A falta de comunicação adequada pode resultar em atrasos na obtenção e revisão de dados, prejudicando a identificação precoce de problemas e a implementação de correções necessárias (44).

Além disso, a adaptação às especificidades dos protocolos académicos é um desafio importante na monitorização. Estes protocolos muitas vezes apresentam requisitos únicos que exigem uma compreensão aprofundada por parte dos monitores. Garantir a conformidade com diretrizes éticas, regulamentares e a compreensão detalhada do contexto académico é crucial para avaliar a qualidade dos dados de maneira abrangente.

A colaboração estreita entre o centro de investigação e a CRO, aliada à capacidade de adaptação às particularidades de cada protocolo, torna-se essencial para uma monitorização eficaz. Essas considerações sublinham a necessidade de estratégias flexíveis e personalizadas para garantir o sucesso dos ECs (45) (46).

8.4.1 Estratégias

A comunicação clara e regular, reuniões periódicas e o uso de ferramentas online, são excelentes estratégias para promover o contacto entre o centro, equipas de investigação, CRO e promotor. O treino especializado dos profissionais e o desenvolvimento de protocolos detalhados que abordem os requisitos académicos, são essenciais para uma boa comunicação entre as partes.

Outro aspeto importante é a criação de canais eficientes para feedback, que permitam uma troca contínua de informações, e que incentivem a participação ativa dos centros no desenvolvimento de procedimentos (33) (47).

Desde o início de qualquer EC, é essencial estabelecer expectativas claras em termos de prazos, qualidade dos dados e responsabilidades de cada parte. Ambos os lados terão de assegurar que disponibilizarão os recursos e tempo necessários para

realizar as suas funções de maneira eficaz, podendo envolver a alocação de financiamento adicional ou reforço de equipas.

Promover uma cultura de colaboração entre todas as partes envolvidas, incentivando a partilha de ideias e a resolução conjunta de problemas, pode melhorar a eficiência da monitorização e contribuir para o sucesso do ensaio.

8.5 Centros de Investigação

Os Centros de Investigação desempenham um papel importante para impulsionar o progresso em IC, promovendo colaborações entre departamentos clínicos, clínicas universitárias e laboratórios. Estas instituições proporcionam uma infraestrutura essencial de suporte logístico e de conhecimento, facilitando a execução de projetos multidisciplinares. O objetivo primordial é contribuir para o aprimoramento da saúde e do bem-estar, tanto da comunidade científica quanto da sociedade em geral. Um exemplo notável dessa abordagem é observado no Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML), cuja missão central é impulsionar o avanço da IC em estreita ligação com os serviços clínicos do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN)

Nos Centros de Investigação Académica, o papel dos professores é fundamental e pode ter um impacto direto no processo de proporcionar oportunidades aos jovens que estão a iniciar os seus projetos de investigação. Esta influência manifesta-se em várias vertentes, desde a distribuição de recursos até à orientação académica fornecida pelos professores (48). Contudo, enfrentam desafios financeiros, dependendo muitas vezes de apoio externo para seus estudos. A perspetiva do centro envolve gerir recursos, procurar financiamento e garantir transparência na utilização dos fundos.

Importa também referir que os centros de investigação enfrentam diversos desafios operacionais, que têm um impacto direto no desenvolvimento e progresso dos estudos. Um dos principais desafios é o recrutamento de participantes, que muitas vezes requer estratégias específicas para atingir as metas estabelecidas. A atração de indivíduos interessados em participar em ECs pode ser influenciada por vários fatores, como a consciencialização da população, a confiança na instituição e uma compreensão clara dos benefícios e riscos envolvidos.

Enquanto isso, a gestão de dados exige sistemas eficientes e formação da equipa, de forma a assegurar a conformidade com os protocolos, envolvendo monitorização constante e colaboração com comités éticos. Superar todos esses desafios requer uma abordagem estratégica e investimentos em tecnologia e formação, fundamentais para contribuir para o avanço científico e médico (49).

8.5.1 Perspetivas do Centro de Investigação na Monitorização de Ensaio Clínicos

Numa perspetiva abrangente da condução de ECs, é imperativo obter uma compreensão profunda das perspetivas e desafios enfrentados pelos centros de investigação, especialmente no contexto da monitorização. Três áreas essenciais emergem como elementos cruciais: a gestão logística e o planeamento cuidadoso para as visitas de monitorização, o impacto substancial na rotina diária dos investigadores e a necessidade urgente de estabelecer uma colaboração eficiente com a CRO/promotor. Esta abordagem sistemática visa não apenas identificar, mas também tratar de forma proativa as complexidades inerentes à monitorização, contribuindo assim para o aprimoramento global da condução de ECs (50).

Para minimizar o impacto na rotina dos investigadores, estratégias como a gestão eficaz do tempo, o apoio administrativo adequado e a simplificação dos processos são fundamentais (51) (52).

Na gestão operacional de Centros de Investigação, a logística associada às visitas de monitorização ocupa uma posição central. A preparação minuciosa para essas visitas é um elemento essencial para garantir transparência, eficiência e conformidade. Estratégias direcionadas para otimizar a organização de documentos, assegurar a disponibilidade de dados e facilitar o acesso a informações relevantes desempenham um papel importante nesse processo. Além disso, a implementação de protocolos internos específicos para a preparação das visitas de monitorização pode contribuir de maneira significativa para uma colaboração mais harmoniosa. Esta abordagem proativa visa não apenas atender às exigências normativas, mas também promover uma gestão mais eficiente do centro de investigação (2) (52).

9. Estágio

O atual plano de estudos, no âmbito do Mestrado em Investigação Clínica (MIC) da FMUL, complementa a componente de aprendizagem teórica em várias áreas, um segundo ano letivo de estágio que pode ser realizado em unidades de saúde, instituições de ensino superior, centros académicos, empresas farmacêuticas, de tecnologias de saúde, CROs ou outros. Trata-se de uma unidade curricular de estágio em ambiente real de trabalho. Esta oportunidade, no âmbito do MIC, proporciona aos estudantes um programa educacional inovador que promove uma perspetiva abrangente e multidisciplinar, visando a excelência e o desenvolvimento de competências técnicas e essenciais na área da IC.

9.1 Instituição de Acolhimento

A Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM) é uma associação científica e tecnológica sem fins lucrativos que, desde 1995, tem como objetivo promover iniciativas de investigação científica e biomédica na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

A instituição de acolhimento envolvida no meu estágio curricular foi a *Consulting Research Organization* (CRO) Académica CETERA, vinculada à AIDFM, que surgiu em 2013 e que se destaca pela experiente equipa científica. Oferece uma vasta gama de serviços de consultoria científica, gestão e monitorização de estudos clínicos e de conformidade regulamentar. O seu portfólio inclui estudos interventivos e não interventivos, tanto da indústria quanto académicos. Em parceria com a FMUL, promove a IC em Portugal. Comprometida com elevados padrões de qualidade e transparência, a CETERA é uma parceira crucial para empresas farmacêuticas, centros de investigação, sociedades científicas e universidades. A sua visão é ser global em serviços de investigação em saúde e tem como missão melhorar a qualidade e quantidade da IC. Valores como a excelência, *expertise*, ética e trabalho em equipa estão no seu ADN.

O projeto conect4children, rede colaborativa c4c – *European Clinical Trials for Children*, é um projeto H2020, financiado pelo programa IMI2, que teve início em maio de 2018 e tem como um dos principais objetivos a criação de uma infra-estrutura

sustentável, que otimize a realização de ensaios clínicos em recém-nascidos, crianças e adolescentes. Neste contexto, foi criada a Rede Nacional de Ensaio Pediátricos STAND4Kids a qual foi integrada na AIDFM.

A CETERA é uma CTU da Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (PtCRIN), responsável pela gestão de ECs, abrangendo o planeamento, organização, logística, seleção de centros, gestão e análise de dados, monitorização, farmacovigilância e notificação. O Stand4kids e a CETERA têm colaborado ativamente ao longo do projeto, em particular nos ensaios da iniciativa do investigador.

Durante o estágio na CETERA, realizei um total de 432 horas de contacto presencial.

9.2 Objetivos do Estágio

Considerando o plano de atividades estabelecido para o estágio, apresentam-se de seguida os objetivos propostos:

- Aquisição de conhecimentos em gestão da investigação clínica, incluindo a gestão de projetos académicos e/ou promovidos pela indústria;
- Aquisição de competências em monitorização de estudos clínicos, idealmente incluindo o acompanhamento de todo o processo, desde a Visita de Início até às Visitas de Encerramento;
- Aquisição de conhecimentos sobre regulamentação vigente, que inclui a colaboração na tradução e adaptação de documentos/formulários utilizados nos estudos clínicos, acompanhamento nas diversas diligências regulamentares e aspetos de farmacovigilância;
- Aprendizagem sobre estratégias de motivação das equipas de investigação, de recrutamento e retenção de participantes nos estudos;
- Apresentação periódica dos dados e resultados ao orientador do projeto para preparação das etapas seguintes.

9.3 Desenvolvimento de Competências: Participação em Módulos c4c e Formação PtCRIN durante o estágio

O c4c além de ser uma rede europeia colaborativa que visa facilitar o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias para crianças e jovens, serve como uma plataforma de educação e treino, visando capacitar futuros líderes no desenvolvimento de medicamentos pediátricos. Através de uma infraestrutura sustentável, o c4c promove inovação na conceção de ECs pediátricos e métodos quantitativos, focando especialmente em doenças pediátricas raras e áreas de elevada necessidade médica.

No decorrer do estágio na CETERA, foi-me pedido que completasse vários módulos na plataforma de educação e treino da c4c. Inicialmente, estava prevista a realização de 5 módulos, iniciando-se em setembro de 2023 e concluindo-se em novembro do mesmo ano. No entanto, durante este período, participei em 4 formações adicionais, das quais 3 ocorreram na plataforma c4c, entre dezembro de 2023 e março de 2024.

Além disso, participei numa formação extra oferecida pela PtCRIN, em janeiro de 2024. O foco desta formação era transmitir informações acerca da obtenção de financiamento e da implementação de iniciativas da União Europeia, tendo sido abordados conceitos fundamentais. A PtCRIN visa atrair, implementar e gerir ECs multinacionais e outros estudos de intervenção liderados por investigadores, com ênfase na qualidade ética e científica, para promover a inovação terapêutica em benefício dos pacientes, cidadãos e sistemas de saúde.

No total, completei 8 módulos na c4c e 1 formação presencial da PtCRIN na Nova Medical School - Faculdade de Ciências Médicas. Esta expansão das formações não apenas enriqueceu a minha experiência, mas também proporcionou uma abordagem mais abrangente e enriquecedora no desenvolvimento de competências durante o estágio.

9.3.1 Módulo 1: *Essential Documents*

Neste módulo, foi enfatizada a importância dos documentos essenciais, explicando o que compõe o *Trial Master File* (TMF), diferenciando entre o *Investigator Site File* (ISF) e o *Sponsor Site File* (SSF), além de discutir discrepâncias documentais entre eles. Abordou-se o conteúdo apropriado para arquivamento em ambos os ISF e SSF, e como esses documentos são integrados no TMF ao final do estudo.

Adicionalmente, foram explicadas as responsabilidades tanto PI como do promotor em relação aos documentos essenciais, delineando claramente as atribuições de cada parte. Foram abordados os documentos exigidos antes do início, durante e após o ensaio clínico (EC). Foi também discutida a adequada conservação desses documentos, destacando as diferenças entre documentos essenciais em formato papel e híbrido. Importa referir que a legislação não faz distinção entre formatos eletrónicos ou em papel, ambos são aceites.

No encerramento do módulo, foi apresentado o tempo de retenção dos documentos essenciais, conforme estabelecido pelo novo regulamento de ensaios clínicos (Regulamento (UE) n.º 536/2014), fornecendo orientações claras sobre a gestão e conservação dos documentos ao longo do tempo.

A importância dos documentos essenciais num EC é crucial para assegurar a integridade, qualidade e fiabilidade da investigação. Estes documentos desempenham um papel fundamental em todas as fases do EC, desde a fase inicial de planeamento até à conclusão e apresentação dos resultados (12).

Entre os principais documentos essenciais, destacam-se:

O Protocolo do EC, que define os objetivos, desenho e metodologia do estudo, orientando a equipa de investigação. Serve também como referência ética e regulamentar;

O ICF, que é um documento ético e legal que fornece detalhes aos participantes sobre os riscos, benefícios e procedimentos do ensaio, demonstrando respeito pelos seus direitos;

Os Relatórios de Monitorização, que documentam atividades por forma a garantir conformidade com o protocolo e BPC, abordando potenciais problemas;

Relatórios de AEs, onde se registam esses eventos, facilitando avaliações contínuas da segurança;

Registos de Dados e Relatórios Estatísticos, que asseguram a precisão dos dados e fundamentam a análise estatística;

O Relatório Final do EC, onde se apresentam resultados, conclusões e implicações clínicas, submetendo-se à revisão das autoridades reguladoras para possível aprovação de tratamentos (12).

A compreensão das etapas relacionadas aos documentos essenciais, tanto antes, durante e após a conclusão do EC, é de extrema importância para uma gestão eficaz. Esta perspetiva permite-nos obter conhecimento detalhado acerca dos documentos necessários em cada fase do processo, bem como compreender as responsabilidades tanto do PI quanto do Promotor em relação a esses documentos, seja em interação mútua, ou de forma independente (32).

Tabela 1 - Antes que a fase clínica do ensaio comece

| Tipo de Documento | Localizados nos Arquivos do: | |
|--|------------------------------|--------------------------------------|
| | Investigador/ Instituição | Promotor |
| Brochura do Investigador/Resumo das Características do Medicamento (SmPC) | X | X |
| Protocolo Assinado e Adendas, se houver, e modelo CRF | X | X |
| Informações Fornecidas ao Participante do Ensaio – ICF (incluindo todas as traduções aplicáveis) | X | X |
| Qualquer Outra Informação Escrita | X | X |
| Publicidade Para Recrutamento de Participantes (se utilizada) | X | |
| Aspetos Financeiros do Ensaio | X | X |
| Declaração De Seguro (quando necessário) | X | X |
| ACORDO ASSINADO ENTRE AS PARTES ENVOLVIDAS, por exemplo: <ul style="list-style-type: none"> • investigador/instituição e promotor • investigador/instituição e CRO • Promotor e CRO • investigador/instituição e autoridade(s) | X X X | X X (quando necessário) X X |

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <p>DATA, APROVAÇÃO DOCUMENTADA/OPINIÃO FAVORÁVEL DO COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL/ COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDENTE DOS SEGUINTE ITENS:</p> <p>protocolo e quaisquer adendas CRF (se aplicável)</p> <p>Formulário(s) de consentimento informado</p> <p>qualquer outra informação escrita a ser fornecida ao(s) participante(s)</p> <p>anúncio para recrutamento de participantes (se utilizado)</p> <p>compensação ao participante (se aplicável)</p> <p>quaisquer outros documentos que tenham recebido aprovação/opinião favorável</p> | X | X |
| Composição do Comité De Ética Institucional/Comité De Ética Independente | X | X (quando necessário) |
| Autorização/Aprovação/Notificação Do Protocolo Pela(s) Autoridade(s) Reguladora(s) (quando necessário) | X (quando necessário) | X (quando necessário) |
| Curriculum Vitae e/ou Outros Documentos Relevantes que Comprovem as Qualificações Do(s) Investigador(es) e Co-investigador(es) e outros elementos que compõe a equipa de investigação | X | X |
| Valor(es)/Gama(s) Normal(is) Para Procedimento(s) MÉDICO/LABORATORIAL/ PROCEDIMENTOS TÉCNICOS E/OU TESTE(S) INCLUÍDO(S) NO PROTOCOLO | X | X |
| PROCEDIMENTOS/TESTE MÉDICO/LABORATORIAL/ PROC. TÉCNICOS <ul style="list-style-type: none"> • certificação ou • acreditação ou • controlo de qualidade estabelecido e/ou avaliação externa de qualidade ou • outra validação (quando necessário) | X (quando necessário) | X |
| Exemplo de etiqueta(s) anexa(s) ao(s) recipiente(s) do produto em investigação | | X |

| | | |
|---|---|-------------------------------|
| Instruções para manuseio de produto(s) investigacional(is) e materiais relacionados ao ensaio (caso não estejam incluídas no protocolo ou no Dossier do Investigador) | X | X |
| Registos de Expedição para produtos(s) investigacional(is) e materiais relacionados ao ensaio | X | X |
| Certificado(s) de análise do(s) produto(s) investigacional(is) enviado(s) | | X |
| Procedimentos de decodificação para ensaios cegos | X | X (terceiros se aplicável) |
| Lista Mestra de randomização | | X (terceiros se aplicável) |
| Relatório de monitorização prévia ao ensaio | | X |
| Relatório de monitorização do início do ensaio | X | X |

(Adaptado de: Date C. ICH-E6-R2-Guideline GCP. 2018;6 (June 2017): 1–68. Available from: www.ema.europa.eu/contact)

Tabela 2 - Durante a condução clínica do ensaio

| Tipo de Documento | Localizados nos Arquivos do: | |
|--|------------------------------|----------|
| | Investigador/ Instituição | Promotor |
| Atualizações do Dossier do Investigador | X | X |
| QUALQUER REVISÃO A: protocolo/emenda(s) e CRF ICF qualquer outra informação escrita fornecida aos participantes anúncio para recrutamento de participantes (se utilizado) | X | X |
| APROVAÇÃO/OPINIÃO FAVORÁVEL DATADA E DOCUMENTADA DO COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL (IRB) / COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDENTE (CEI) DOS SEGUINTEs: <ul style="list-style-type: none"> • adenda(s) ao protocolo • revisão(ões) do: • ICF e qualquer outra informação escrita a ser fornecida ao participante anúncio para recrutamento de participantes (se utilizado) • quaisquer outros documentos que tenham recebido aprovação/opinião favorável | X | X |
| AUTORIZAÇÕES/APROVAÇÕES/NOTIFICAÇÕES DA(S) AUTORIDADE(S) REGULADORA(S) QUANDO NECESSÁRIO PARA: <ul style="list-style-type: none"> • adenda(s) ao protocolo e outros documentos | X (quando necessário) | X |
| <i>Curriculum vitae</i> para novos investigadores, co- investigadores e elementos da equipa | X | X |
| Atualizações para valor(es)/gama(s) normal(is) para procedimento(s)/teste(s) médico(s) /laboratorial(is) /técnico(s) incluído(s) no protocolo | X | X |
| Atualizações de procedimentos/testes médicos /laboratoriais/técnicos | X (quando necessário) | X |
| Documentação do envio de produto(s) investigacional(is) e materiais relacionados ao ensaio | X | X |
| Certificado(s) de análise para novos lotes de produtos investigacionais | | X |
| Relatórios de visitas de monitorização | | X |
| COMUNICAÇÕES RELEVANTES ALÉM DAS VISITAS AO LOCAL: <ul style="list-style-type: none"> • Cartas • Notas de reunião • Notas de chamadas telefónicas | X | X |
| ICF assinados | X | |
| Documentos Fonte | X | |

| | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Formulários de relatório de caso (CRFs) assinados, datados e completos | X (cópia) | X (original) |
| Documentação de correções CRF | X (cópia) | X (original) |
| Notificação pelo investigador responsável ao promotor de eventos adversos graves e relatórios relacionados | X | X |
| Notificação pelo patrocinador e/ou investigador, quando aplicável, à(s) autoridade(s) reguladora(s) e à CEIC/CES de reações adversas inesperadas graves relacionadas a medicamentos e outras informações de segurança | X (quando necessário) | X |
| Notificação pelo promotor aos investigadores de informação sobre segurança | X | X |
| Relatórios intercalares ou anuais ao CEI/CEC e à(s) autoridade(s) | X | X (quando necessário) |
| Registo de seleção de participantes | X | X (quando necessário) |
| Lista de códigos de identificação de participantes | X | |
| Registo de inscrição de participantes. | X | |
| Responsabilidade dos produtos investigacionais no local. | X | X |
| Folhas de assinaturas | X | X |
| Registo de amostras de fluídos corporais/tecidos retidos (se houver) | X | X |

(Adaptado de: Date C. ICH-E6-R2-Guideline GCP. 2018;6 (June 2017): 1–68. Available from: www.ema.europa.eu/contact)

Tabela 3 - Após a conclusão ou término do ensaio

| Tipo de Documento | Localizados nos Arquivos do: | |
|---|------------------------------|----------|
| | Investigador/ Instituição | Promotor |
| Responsabilidade dos Produto(s) Investigacional(is) no Local | X | X |
| Documentação da Destruição do Produto Investigacional | X (se destruído no local) | X |
| Lista de códigos de identificação de participantes concluída | X | |
| Certificado de auditoria (se disponível) | | X |
| Relatório final de monitorização de encerramento do ensaio | | X |
| Documentação de alocação de tratamento e descodificação | | X |
| Relatório final do investigador para o CEI/CEC, quando necessário, e, se aplicável, para a(s) autoridade(s) reguladora(s) | X | |
| Relatório de estudo clínico | X (se aplicável) | |

(Adaptado de: Date C. ICH-E6-R2-Guideline GCP. 2018;6 (June 2017): 1–68. Available from: www.ema.europa.eu/contact)

A gestão meticulosa e preservação destes documentos essenciais são fundamentais para cumprir os requisitos éticos, regulamentares e científicos. Contribuem não apenas para a transparência, mas também para a confiabilidade dos resultados do EC, promovendo avanços significativos na prática clínica e no desenvolvimento de novas terapias (32) (24).

9.3.2 *Módulo 2: Monitoring Paediatric Trials*

Durante o módulo dedicado à monitorização de ensaios clínicos pediátricos, foram exploradas minuciosamente as responsabilidades dos monitores durante as visitas ao centro. No decorrer do módulo, foram destacadas as dinâmicas interativas durante as visitas e a avaliação abrangente do desempenho do estudo, abordando as nuances do progresso e os planos estratégicos para recrutamento. O trabalho da monitorização em ECs pediátricos impacta significativamente na validade e na integridade dos dados recolhidos.

Durante o módulo, explora-se também a distinção entre o consentimento por escrito do responsável legal da criança e o assentimento da própria criança para participar do estudo. O assentimento, como foi discutido, é uma forma de permissão específica para crianças que têm a capacidade de compreender os detalhes do estudo, mesmo que ainda não tenham atingido a maioridade legal para dar consentimento pleno. A avaliação desse assentimento leva em consideração a capacidade mental e discernimento da criança, assegurando que ela tenha uma compreensão adequada do que está envolvido. Essa diferenciação destaca a sensibilidade necessária ao lidar com participantes pediátricos, garantindo que a sua participação seja eticamente fundamentada e respeitosa.

Foi enfatizada a transição para uma abordagem mais focada na monitorização, combinando uma verificação sistemática de dados predefinidos com a revisão aleatória de alguns CRFs. Destacou-se a validação de dados críticos para todos os participantes, como os documentos de consentimento e os critérios de elegibilidade, visando garantir a integridade e a confiabilidade dos dados.

No decorrer do módulo tornou-se clara a importância das atividades pós-visita, sublinhando-se a necessidade de relatórios detalhados que documentem tanto informações quantitativas quanto qualitativas. Além disso, foi discutida a relevância dos relatórios centralizados de monitorização na análise global do desempenho do estudo.

Na visita de encerramento, após a conclusão da colheita, correção e esclarecimento dos dados, destaca-se a necessidade de relatórios de encerramento. Torna-se crucial seguir todas as etapas rigorosamente para garantir a conformidade e o

armazenamento adequado dos documentos, contribuindo assim para a robustez e validade dos ensaios clínicos pediátricos (53) (54).

9.3.3 *Módulo 3: An Introduction to Innovative Clinical Trial Design*

Neste módulo explora-se ativamente as potenciais vantagens dos ensaios multi-braço e dos ensaios grupo-sequenciais de dois braços, bem como a combinação desses métodos. Foi orientada pelos formadores, através de discussões detalhadas sobre como o cálculo do tamanho da amostra, que está intrinsecamente ligada a suposições feitas sobre certos parâmetros, a compreender a importância da "reestimação do tamanho da amostra" por forma a ajustar dinamicamente o tamanho com base nos dados acumulados.

Foi explicada a randomização adaptativa de dois braços e de vários braços, tendo-se abordado as controvérsias associadas ao método. Considerando o benefício para o participante, o ensaio visa oferecer aos participantes inscritos opções de tratamento aprimoradas, além de examinar o impacto do efeito *Hawthorne* e do efeito placebo. Paralelamente, foi discutido como as evidências coletadas podem informar o tratamento para participantes não inscritos no ensaio.

Ainda neste módulo, são lançadas pistas sobre projetos adaptativos de resposta e ética em ECs, explorando o conceito de randomização adaptativa de resposta como uma abordagem para melhorar o benefício para os participantes do ensaio.

No contexto da medicina de precisão, foram transmitidos conceitos de biomarcadores preditivos e ensaios de enriquecimento adaptativo, mostrando a importância de estratificar participantes com base em informações diversas, como genética, biomarcadores, fenótipos e gravidade da doença (55) (56) (57).

9.3.4 *Módulo 4: Clinical Trial Start-up*

Neste módulo abordaram-se as várias fases essenciais no desenvolvimento de ensaios clínicos, proporcionando uma visão abrangente do ciclo de vida de um estudo. Começou por ser discutida a etapa da visita de qualificação do local, que enfatiza a importância de uma preparação meticulosa antes da visita, seguida pela avaliação da

adequação do local para o estudo e, finalmente, pela necessidade de acompanhamento para abordar quaisquer questões identificadas.

Outra etapa explicada, foi a avaliação remota de qualificação do centro, explorando métodos que permitem a avaliação à distância, fazendo uso de tecnologia e comunicação eficiente.

Por fim, a da visita de início ao centro, onde se mostra a importância do planeamento prévio, a realização da visita para estabelecer os fundamentos do estudo no local e da necessidade de um acompanhamento detalhado para elaboração de relatórios após a visita.

No que diz respeito aos tópicos gerais, o módulo proporcionou uma compreensão de termos essenciais relacionados com o processo, explorou o enquadramento legal que regula os ECs, delimitou as responsabilidades e objetivos no contexto do estudo, sem esquecer a identificação do papel dos diversos colaboradores envolvidos.

No que concerne ao TMF eletrónico, o módulo avança com as vantagens e desvantagens dessa abordagem, bem como o período adequado para retenção de documentos, assegurando conformidade. Foi destacada a importância de se garantir a segurança e a integridade dos dados no TMF eletrónico, para evitar perda, alteração ou corrupção de informações e de documentos (58) (59).

9.3.5 *Módulo 5: Pediatric Good Clinical Practice*

Neste módulo, foi centrada a atenção nas BPC para Ensaios Clínicos Pediátricos, abordando-se tópicos essenciais relacionados com a ética na investigação e com os Comités de Ética Independentes. Começou-se com uma visão geral, destacando as particularidades europeias ECs, com ênfase na avaliação ética.

Discutiu-se a complexidade dos Comités de Ética, variando em número e estrutura entre os países europeus, especialmente em estudos pediátricos multinacionais. A falta de harmonização pode dificultar a autorização simultânea em vários países europeus, sendo a Diretiva 2001/20/EC substituída pela nova Regulamentação de Ensaios Clínicos Europeus (Regulamento (UE) n.º 536/2014).

Os Comitês de Ética são órgãos independentes responsáveis pela avaliação ética de ECs. A sua função inclui rever e aprovar o protocolo, a Brochura do Investigador (BI) e garantir a proteção dos participantes. O promotor é responsável por fornecer documentação completa para autorização e atualizações anuais.

O módulo focou-se na necessidade de realizar ensaios clínicos pediátricos, respeitando os direitos das crianças e considerando as diferenças fisiológicas e psicológicas. A importância de se fazer uma avaliação ética baseada na maturidade, garantindo que benefícios da investigação não sejam negados às crianças.

A BI foi destacada como documento fundamental, compilando informações pré-clínicas e clínicas sobre o produto investigacional. Sempre atualizado, proporciona uma visão abrangente da segurança e eficácia do produto investigacional. O investigador deve realizar uma avaliação de risco-benefício imparcial, utilizando o BI como guia. O foco recai na necessidade de compreender, evitar e tratar AEs.

Em resumo, são fornecidos *insights* essenciais sobre ética em ensaios clínicos pediátricos, destacando a complexidade da avaliação ética, o papel crítico do investigador e a importância da BI na condução segura e ética dos ensaios (15) (60).

9.3.6 Módulo 6: *The process to obtain the Informed Consent and Assent*

Ao abordar o procedimento de obtenção de Consentimento Informado, este módulo enfatizou as práticas éticas e regulamentares indispensáveis para assegurar que os participantes, incluindo crianças, compreendam e deem o seu consentimento e assentimento de forma esclarecida na sua participação em ensaios, em conformidade com a legislação do respetivo Estado Membro.

O consentimento informado de sujeitos em ensaios clínicos pediátricos é uma componente indispensável, regida por regulamentação aplicável, BPC e princípios éticos originados na Declaração de Helsínquia. Antes do início do ensaio, o investigador deve obter a aprovação por escrito do Comité de Ética (IRB/CEI) para o formulário de consentimento informado e quaisquer informações adicionais. O formulário deve ser revisto sempre que nova informação relevante surgir, com aprovação prévia da Comissão de Ética para Investigação Clínica (CEIC) e Comissão de Ética Independente (CEI).

O investigador não deve coagir os sujeitos a participar ou continuar no ensaio, e o ICF não deve conter linguagem que renuncie a direitos legais. A informação fornecida deve ser compreensível, não técnica e abordar detalhes essenciais do ensaio. O processo de obtenção do consentimento deve permitir ao sujeito ou seu representante legal esclarecer dúvidas e dar tempo suficiente aos participantes para refletir.

Antes da participação, o ICF deve ser assinado e datado pelo sujeito ou seu representante legal, além de quem conduziu a discussão. De acordo com o artigo 29 do Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, se o participante do estudo for analfabeto, deve estar presente uma testemunha imparcial para assinar o ICF e o participante, incapaz de ler, deve dar o seu consentimento por meios alternativos apropriados (61). Durante o ensaio, qualquer atualização no ICF deve ser fornecida ao sujeito.

Quando envolve menores, o consentimento é obtido dos representantes legais. Em emergências, o consentimento do representante legal é solicitado se o do sujeito não for possível. Aqueles legalmente capazes de consentir, como adolescentes emancipados, devem ser tratados como adultos no processo de consentimento informado. É importante enfatizar a importância de informações claras, compreensíveis e abrangentes para os pais ou representantes legais, com ênfase no direito de recusar a participação.

O material informativo destinado a crianças sobre o EC deve conter informações adequadas à idade, adaptadas às habilidades linguísticas e compreensão da criança. Recomenda-se o uso de estratégias visuais, como desenhos, figuras e caricaturas, e é essencial considerar as diferenças culturais. Quando apropriado, o PI deve providenciar a tradução.

Para recém-nascidos e bebês (do nascimento aos 2 anos de idade), requer-se apenas o consentimento dos pais/representantes legais. Pré-escolares (2-5 anos) também necessitam apenas do consentimento dos pais/representantes legais. Escolares (6-9 anos) exigem o assentimento e consentimento dos pais/representantes legais. Adolescentes (10-18 anos) têm um tratamento diferenciado entre os Estados-Membros (62) (15) (63) (64).

De acordo com a legislação portuguesa (lei 21/2014 de 16 de abril), a realização de estudos clínicos em menores deve observar os seguintes requisitos: Para menores

com 16 anos ou mais, é necessário obter o consentimento do próprio menor e do seu representante legal. Para menores com menos de 16 anos, o consentimento deve ser obtido do representante legal, refletindo a vontade presumível do menor. O consentimento pode ser revogado a qualquer momento, sem prejuízo para o menor (65).

9.3.7 *Módulo 7: Audit and Inspection Readiness*

O módulo sobre auditoria e inspeção concentra-se na regulamentação e nos procedimentos associados à verificação da conformidade com as BPC em ensaios clínicos, tal como estabelecido na Diretiva 2001/20/CE. É relevante salientar a designação de inspetores pelos Estados-Membros, a sua formação e a necessidade de confidencialidade ao acederem a informações confidenciais durante as inspeções (66).

Os Estados-Membros são responsáveis por assegurar que os inspetores possuem formação universitária em medicina, farmácia, farmacologia, ou áreas relevantes. Além disso, é importante o treino contínuo e a manutenção das habilidades dos inspetores, abrangendo conhecimentos sobre o desenvolvimento de produtos medicinais, investigação clínica e legislação aplicável (67).

A normativa estabelece que os Estados-Membros devem manter registos atualizados das qualificações, formação e experiência de cada inspetor, fornecendo-lhes procedimentos operacionais padrão e identificação apropriada. Também destaca a necessidade dos inspetores declararem não ter quaisquer ligações financeiras ou outras com as partes a serem inspecionadas (67).

De acordo com o artigo 28º da Diretiva 2001/83/UE, os Estados-Membros podem formar equipas de inspetores e especialistas para atender às exigências específicas das inspeções. São abordados os procedimentos de inspeção, incluindo os momentos em que as inspeções de BPC podem ocorrer, os requisitos para as equipas de inspetores e peritos, e a necessidade de cooperação entre os Estados-Membros (68).

O artigo 24º destaca a disponibilidade pública dos documentos relacionados com os princípios de BPC, enquanto o artigo 25º enfatiza a alocação de recursos adequados pelos Estados-Membros para garantir a verificação eficaz da conformidade. Os artigos 26º e 27º estabelecem procedimentos para verificar a conformidade e cooperação em

inspeções e o artigo 28º do documento destaca a necessidade de manutenção dos registos das inspeções (68).

O módulo aborda igualmente a introdução de um documento relacionado com a necessidade de verificar a conformidade com as BPC em ensaios clínicos incluídos em solicitações ao procedimento centralizado de autorização de comercialização de medicamentos. O documento realça a importância da seleção adequada de inspeções, considerando fatores pré-definidos e critérios identificados em diferentes fases do processo de avaliação (69).

São apresentados fatores que podem desencadear a necessidade de inspeções, tanto de rotina quanto por causa específica. São também identificados os desvios *Critical*, *Major* e *Minor* a serem considerados durante o ensaio. A abordagem destaca a importância de utilizar eficazmente os recursos de inspeção, considerando diversos cenários (69).

9.3.8 Módulo 8: *Ethics Committee Evaluation of a Pediatric Clinical Trial*

O presente módulo centrou-se na análise do parecer emitido pelo Comité de Ética em ensaios clínicos pediátricos. Esta abordagem proporcionou uma compreensão substancial e aplicada do processo de avaliação conduzido por esta entidade.

Os Estados-Membros devem assegurar que os prazos e procedimentos para a revisão pelos comités de ética sejam compatíveis com os prazos e procedimentos estabelecidos neste Regulamento para a avaliação do pedido de autorização de um EC.

"Comité de Ética" significa um organismo independente estabelecido num Estado-Membro de acordo com a legislação desse Estado-Membro e autorizado a emitir pareceres para os fins deste Regulamento, tendo em conta as opiniões de leigos, nomeadamente participantes ou organizações de participantes.

Os membros do Comité de Ética devem possuir as qualificações e experiência necessárias para rever e avaliar a ciência, os aspetos médicos e éticos do ensaio proposto, com pelo menos 5 membros, incluindo pelo menos 1 membro independente da instituição/local do ensaio e pelo menos 1 membro cuja área principal de interesse seja não científica.

Possíveis decisões do Comité de Ética incluem aprovação/opinião favorável, modificações necessárias antes da aprovação/opinião favorável, desaprovação/opinião negativa ou término/suspensão de qualquer aprovação/opinião favorável anterior.

O material informativo para menores e os formulários de assentimento devem estar em conformidade com a idade e maturidade dos menores. O tamanho da população do ensaio deve ser o menor possível, e o uso de placebo deve ser devidamente justificado por motivos científicos. Os procedimentos clínicos relacionados com o estudo devem ser limitados ao necessário; a quantidade de sangue retirada deve ser minimizada de acordo com os volumes clinicamente aceites, e as visitas devem ser compatíveis com a vida diária normal (61) (70).

O Plano de Investigação Pediátrica (PIP) é uma exigência regulamentar na União Europeia para o desenvolvimento de medicamentos destinados a crianças. Este plano estabelece os parâmetros dos estudos clínicos em crianças, detalhando aspetos como doses, métodos de administração, segurança e eficácia. Esta abordagem é crucial devido às diferenças fisiológicas entre crianças e adultos, exigindo uma adaptação na dosagem para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos.

Os medicamentos pediátricos frequentemente enfrentam desafios no desenvolvimento e são considerados "medicamentos com necessidades não atendidas", devido à escassez de dados e à complexidade envolvida. O PIP procura colmatar essa lacuna, promovendo a realização de mais investigações clínicas específicas para crianças, assegurando que os medicamentos sejam seguros e eficazes para esta população única (71) (72).

9.3.9 Formação PtCRIN: *Everything you need to know about submitting a European Multinational Clinical Study Proposal*

Nesta formação oferecida pela PtCRIN, foram abordados conceitos fundamentais que moldam a obtenção de financiamento e a implementação de iniciativas na União Europeia. Iniciámos a exploração do ciclo de vida dos projetos europeus, compreendendo as diversas fases desde a identificação de oportunidades de financiamento até à avaliação pós-implementação. Este processo visa garantir não

apenas a viabilidade financeira, mas também a eficácia na consecução dos objetivos propostos.

Uma análise aprofundada das particularidades dos projetos europeus destacou a importância de estabelecer parcerias transnacionais e aderir estritamente às normas da União Europeia, enfatizando a centralidade da inovação e sustentabilidade como princípios orientadores.

A abordagem dos pilares chave para preparar uma proposta competitiva proporcionou uma compreensão profunda da importância da clareza na definição de objetivos, relevância das soluções propostas e capacidade da equipa para o sucesso do projeto, formando uma base robusta para propostas competitivas (73).

Na elaboração da proposta, sublinhou-se a aderência rigorosa às diretrizes das entidades financiadoras, destacando a inovação, exequibilidade e benefícios sociais do projeto.

A configuração do orçamento, fundamental na gestão financeira de projetos, foi discutida detalhadamente, sublinhando a importância de uma abordagem cuidadosa na consideração de custos realistas associados à implementação.

A fase de submissão e avaliação foi abordada com ênfase na transparência, qualidade e alinhamento estratégico com os objetivos de financiamento como determinantes para o êxito durante a avaliação (73).

Esta formação revelou-se informativa e fundamental na consolidação do conhecimento prático necessário para navegar no ambiente complexo e dinâmico dos projetos europeus. Acredito firmemente que as lições aprendidas serão valiosas na minha trajetória académica e profissional.

9.4 Estágio: Aprendizagens e Contribuições

Nesta secção, apresento uma visão clara e objetiva das atividades realizadas durante o estágio. Destaco que estive envolvida em duas áreas distintas: Gestão e Monitorização (G&M) na CETERA e Coordenação de Estudos no GAIC. As atividades são organizadas em três categorias principais: G&M, Coordenação de Estudos e outras atividades, incluindo reuniões. As funções de G&M e Coordenação encontram-se discriminadas nas tabelas que se seguem, proporcionando uma compreensão clara das minhas contribuições em cada área.

Apresento um pequeno resumo das atividades, por mês de estágio:



Figura 3 - Cronograma das atividades do estágio na CETERA

Tabela 4 - Atividades desenvolvidas em setembro de 2023

| | | |
|--------------------------|-------------------------------|--|
| Setembro 2023 | G&M | <ul style="list-style-type: none"> • Estudo 01 – Estudo interventivo com suplementação, nacional, da iniciativa do investigador (área cardiovascular): revisão do protocolo inicial; • Identificação das discrepâncias entre a descrição do estudo no protocolo (não randomizado) e na tese do PI (randomizado). Obtenção de esclarecimentos; • Organização de pastas com artigos e legislação relevante adicionados na <i>Drive</i> CETERA. |
| | Coordenação de Estudos | - |
| | Outros | <ul style="list-style-type: none"> • Configuração de e-mail e Skype no sistema CETERA; • Assistência à tese de doutoramento do PI (Estudo 01 - Projeto “Suplementação”); • Leitura de artigos sobre suplementação, especialmente estudos randomizados e duplo cego; • Aprendizagem de diretrizes e regulamentos da Direção Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV) e autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), bem como a distinção ente medicamentos, suplementos e nutracêuticos; • Envio de e-mail à CEIC, com o objetivo de demonstrar que a suplementação é considerada um género alimentar comum, não sendo classificado como medicamento ou cosmético, e para esclarecer a sua classificação regulamentar e respetivo processo de submissão; • Apoio na submissão de um artigo. Realização de uma análise minuciosa das diretrizes da Revista Portuguesa de Cardiologia, anexando-as a um projeto <i>ongoing</i>. |
| | Reuniões | <p>12/09 – Apresentação do Estudo 01 (projeto “Suplementação), por parte da coorientadora do estágio;</p> <p>14/09, 21/09, 28/09 – G&M: Apresentação dos projetos em curso na CETERA e pontos de situação dos projetos;</p> <p>19/09 – Apresentação e discussão do e-mail a enviar à CEIC com a orientadora;</p> <p>28/09 – Reunião com a orientadora para definição de planos e objetivos do estágio.</p> |

Tabela 5 - Atividades desenvolvidas em outubro de 2023

| | | |
|---|--|--|
| <p style="text-align: center;">Outubro 2023</p> | <p style="text-align: center;">G&M</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Estudo 01: revisão do protocolo, com a identificação de potenciais problemas, nomeadamente interações entre o suplemento, medicamentos e outros suplementos; • Criação de tabelas, incluindo o cronograma do estudo e um diário de registo da suplementação para os participantes; • Tradução do protocolo para inglês; • Contributos para o protocolo: <ol style="list-style-type: none"> 1. Uniformização do horário de administração do suplemento, durante o almoço para evitar flutuações nos dados; 2. Sugestão para que os participantes do grupo experimental iniciassem a suplementação quatro semanas antes da cirurgia; 3. Inclusão informações sobre procedimentos em caso de esquecimento, perda ou dano de comprimidos; 4. Desenvolvimento de um <i>flowchart</i> para orientar a equipa e os participantes; 5. Colaboração na criação do acrónimo do Estudo 01; 6. Acréscimo de novas secções ao protocolo: <ul style="list-style-type: none"> • Eventos Adversos e suas Definições; • A Condução do Estudo e Regulamentações; • O Controlo e Garantia de Qualidade; • A Formação da Equipa; • Medidas para a Monitorização de Eventos Adversos do Estudo; • Monitorização Geral; • Desvios do Protocolo; • Proteção de dados e Confidencialidade do Participante; • Consentimento Informado; • Publicação; 7. Identificação de possíveis interações entre o suplemento e outros medicamentos e elaboração de um documento detalhando essas interações: <ul style="list-style-type: none"> • Suplementos de ómega-3; • Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs); • Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários; • Corticosteroides; |
|---|--|--|

| | | |
|--|------------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> . Anti-Hipertensivos; . Antidepressivos e ansiolíticos; . Antifúngicos azóis; . Inibidores da bomba de prótons (IBPs) . Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS). <p>8. Criação de um registo diário para os participantes, fornecendo instruções sobre a administração do suplemento.</p> |
| | Coordenação de Estudos | - |
| | Outros | <ul style="list-style-type: none"> • Redação de texto de apresentação pessoal para site da CETERA e outras plataformas digitais; |
| | Reuniões | <p>04/10 – Reunião com a Equipa CETERA;</p> <p>10/10 – Reunião com o PI e orientadora para discussão das propostas/alterações ao protocolo inicial do Estudo 01;</p> <p>11/10, 18/10, 26/10 – G&M: pontos de situação dos projetos em curso;</p> <p>12/10, 26/10, 31/10 – Reunião com a orientadora para discussão do progresso das atividades em curso.</p> |

Tabela 6 - Atividades desenvolvidas em novembro de 2023

| | | |
|--|-----|--|
| | G&M | |
|--|-----|--|

Novembro
2023

- Elaboração do ICF do Estudo 01, com prévia análise de outros ICFs de estudos *ongoing* na CETERA.

Secções desenvolvidas no ICF:

1. Formulário de Informação – informação ao participante;
2. Convite para Participação;
3. Objetivo do Estudo;
4. Obrigação ou Não em Participar do Estudo;
5. Procedimentos e Responsabilidades;
6. Complicações Potenciais;
7. Benefícios da Participação;
8. Compensação por Danos;
9. Aprovação do Estudo;
10. Gestão de Dados Pessoais;
11. Dados Recolhidos;
12. Tipos de Dados que Serão Recolhidos;
13. Acesso aos Dados;
14. Quem Terá Acesso aos Dados Pessoais do Participante;
15. Período de Manutenção dos Dados Codificados;
16. Direitos do Participante Sob a Lei de Proteção de Dados;
17. Contactos Durante o Estudo;
18. Declaração de Consentimento Livre e Esclarecido;

- Criação de um sistema de controlo de entrada e saída do ISF, visando a monitorização da última pessoa responsável pelo manuseamento do documento. Medida necessária após o extravio do ISF do Estudo 03;
- Estudo 02: Ensaio clínico pediátrico, internacional, da iniciativa do investigador (área cardiovascular): Visita de Monitorização ocorrida a 28/11/2023;
- Foi elaborado um minucioso relatório desta visita, onde foram identificadas e propostas várias estratégias para enfrentar as desconformidades identificadas (relatório na secção 9.4.1).

Coordenação de
Estudos

-

Outros

-

| | | |
|--|----------|---|
| | | |
| | Reuniões | 02/11, 08/11, 15/11, 29/11 - G&M: pontos de situação dos projetos em curso; 30/11 – Discussão com a monitora do Estudo 03 acerca das <i>tasks</i> do CRF, inserção de dados e protocolo. |

Tabela 7 - Atividades desenvolvidas em dezembro de 2023

| | | |
|------------------|------------------------|--|
| Dezembro 2023 | G&M | <ul style="list-style-type: none"> Estudo da documentação para compreensão aprofundada do Estudo 03 - Estudo não interventivo, nacional, da iniciativa do investigador (área cardiovascular). Leitura e análise de diversos elementos, tais como: <ol style="list-style-type: none"> 1. Protocolo; 2. Processo de submissão do estudo para Comissões de Ética Locais (CES); 3. Adenda; 4. Comunicações à Comissão de Ética; 5. Centro escolhido e visitas realizadas; 6. Site Initiation Visit Report; 7. Documentos essenciais na google drive do Estudo 03, tanto no ISF/SSF; 8. Plano de Monitorização; 9. ICF; 10. <i>Flowchart</i>; 11. eCRF (Electronic Case Report Form); 12. Formulários de Eventos Adversos; 13. Formulário do <i>Delegation Log</i>; 14. Formulário de Registo de Desvios do Protocolo. Revisão das BPC e CVs de todos os membros da equipa de um centro, num estudo <i>ongoing</i> (auxílio a outra estagiária). |
| | Coordenação de Estudos | <ul style="list-style-type: none"> Acompanhamento dos procedimentos realizados pelo CE, no âmbito de um estudo em curso no GAIC. |
| | Outros | <ul style="list-style-type: none"> Realização de buscas para encontrar o ISF físico do Estudo 03 (extraviado em data desconhecida). |
| | Reuniões | <p>06/12 – G&M: pontos de situação dos projetos em curso e, na mesma data, reunião com a orientadora para discussão do progresso das atividades em curso;</p> <p>14/12 – G&M.</p> |

Tabela 8 - Atividades desenvolvidas em janeiro de 2024

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Janeiro 2024 | G&M | <p>30/01/2024 – Visita de Monitorização do Estudo 04 - Ensaio clínico, internacional, da iniciativa do investigador (área cardiovascular):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verificação minuciosa no eCRF; • Confirmação da integridade do dossier do doente e de todo o TMF; • Identificação dos doentes que faleceram durante o estudo; • Identificação dos doentes que retiraram o ICF; • Verificação dos sinais vitais para confirmar os critérios de inclusão e exclusão do estudo; • Verificação das assinaturas necessárias em documentos importantes; • Identificação da ausência da narrativa de hospitalização, para a qual foram colocados post-its indicando as ações necessárias ao CE para atualização e obtenção de assinaturas em falta, entre outras correções. |
| | Coordenação de Estudos | <p>Delegação e Capacitação para o desempenho de funções de CE no Estudo 03:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Criação de um novo dossier físico do ISF (extraviado), incluindo a sua divisão em 2 volumes dado a necessidade futura de adicionar os ICFs; 2. Atualizações diversas dos documentos retirados da plataforma digital <i>Google Drive</i> (logotipo, separadores, capa e lombada); 3. Identificação de erros e lacunas <i>Training Log</i>, CVs e BPC; 4. Criação de alertas no <i>Delegation Log</i> (post-its) dos elementos ausentes; 5. Identificação (post-its) de vários elementos da equipa que tinham os CVs, BPC e <i>Training Log</i> incompletos, incluindo o CE; 6. Realização de <i>upgrades</i> e digitalizações no SSF; 7. <i>Upgrades</i> contínuos dos dossiers físicos criados, com registo das tarefas realizadas, em andamento e pendentes; 8. Criação de <i>Note To File</i> (NTF) para explicar a falta de documentos específicos; 9. Pontos abordados nos NTFs: |

| | | |
|--|----------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> . Substituição do <i>Investigator Study File</i> (ISF); . <i>Delegation Log</i>; . <i>Training Log</i>; . Secção VII <i>Subject Information</i> - (b) <i>Informed Consent Form</i> (ICF) do Dossier do Investigador (ISF); . Secção VIII <i>Legal and Ethical Requirements</i> - (d) <i>Close Out Letter or Final Report to EC</i> do Dossier do Investigador do (ISF); . Secção XII. <i>Correspondence</i> - (b) <i>Nacional Newsletters</i> do Dossier do Investigador (ISF); . Secção VIII <i>Legal and Ethical Requirements</i> - (c) <i>Local Ethics Committee</i>; . <i>Communication/Notification do Dossier do Investigador</i> (ISF); . Secção II <i>Study Protocol</i> - (c) <i>Other</i> do Dossier do Investigador (ISF). |
| | Outros | <ul style="list-style-type: none"> • Elaboração de <i>Power Point</i> do Módulo “Documentos Essenciais” |
| | Reuniões | <p>03/01, 10/01, 18/01, 31/01 – G&M: pontos de situação dos projetos em curso;</p> <p>10/01, 31/01 - Reunião com a orientadora para discussão do progresso das atividades;</p> <p>10/01 – Equipa CETERA e GAIC: Apresentação do Módulo “Documentos Essenciais”.</p> |

Tabela 9 - Atividades desenvolvidas em fevereiro de 2024

| | | |
|--|-----|------------|
| | G&M | Estudo 03: |
|--|-----|------------|

| | | |
|---------------------------|-------------------------------|--|
| Fevereiro 2024 | | <ul style="list-style-type: none"> • Atualização da folha de monitorização, em EXCEL (trabalho contínuo); • Para otimizar o trabalho, foi criado um documento de apoio à monitorização, com a compilação dos <i>findings</i> encontrados. |
| | Coordenação de Estudos | <p>Estudo 03:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criação de um dossier físico (volume 2) do SSF do estudo; • Identificação e resolução de pendências (CVs, Certificados de BPC da equipa); • Atualizações das pastas ISF/SSF • Análise minuciosa dos dossiers dos doentes; • Detecção de desconformidades no <i>Delegation Log</i> (inclusão indevida de médicos sem prévio treino, mas que estavam delegados); • Levantamentos das pendências nos dossiers dos doentes (ausência de assinaturas, datas inconsistentes no ICFs, falta do próprio ICF), compiladas em folha de EXCEL; • Inclusão com sucesso de 19 participantes no eCRF; • Atualização do <i>Delegation Log</i>, que incluiu obtenção de assinaturas do PI e de outros co-investigadores que não ainda não tinham sido delegados. Atualização das datas de início e término do CE, médicos e outros elementos da equipa que já não integravam o estudo; • Atualizações do <i>Subject Enrolment and Identification Log</i>, <i>Subject Screening</i> e NTF, devidamente autorizadas e assinados pelo PI. |
| | Outros | - |
| | Reuniões | <p>02/02, 16/02 – Tratamentos de pendências com o PI do Estudo 03;</p> <p>15/02 (2 reuniões) – G&M e com a orientadora para discussão do progresso das atividades em curso;</p> <p>22/02 – Reunião com a monitora do Estudo 03, atualização de tudo o que foi feito no EXCEL da</p> |

| | |
|--|---|
| | monitorização e finalização dos trabalhos relacionados com o estágio. |
|--|---|

Dentro do contexto das BPC, enfatizo a importância da integridade dos dados no decorrer do estudo. A consistência e completude dos CRFs, apesar dos desafios encontrados, são fundamentais para garantir que os dados recolhidos reflitam com precisão a realidade do estudo.

Apesar do empenho dedicado à inserção de dados no eCRF, o preenchimento incompleto dos CRFs pelo PI ou outros médicos designados complicou o processo. A maioria dos CRFs estavam incompletos, com falhas em datas, assinaturas e informações essenciais sobre o procedimento. Este desafio impactou significativamente na eficácia da inserção de dados no sistema eletrónico, ressaltando a importância de um compromisso consistente com as BPC.

Estas atividades proporcionaram-me a habilidade de gerir eficientemente diversas tarefas e resolver questões complexas durante o meu estágio. Permitiram-me também avaliar desvios graves, em desconformidade com as BPC e identificar situações de desorganização gerais no estudo.

9.4.1 Relatório de Acompanhamento da Visita de Monitorização de um Ensaio Pediátrico num Centro de Investigação na Grande Lisboa – Estudo 02

9.4.1.1 Atividades Desenvolvidas Durante a Visita

Parece-me importante descrever passo-a-passo a visita de monitorização, em que acompanhei a Monitora do estudo, uma vez que foram detetadas diversas desconformidades:

1. Na semana anterior, dediquei-me à revisão do protocolo do estudo, ao ICF e ao plano de monitorização. Além disso, consultei os centros participantes e as métricas associadas;
2. Portanto, no dia da *Monitoring On-Site Visit* (MOV) com a Monitora, tivemos acesso ao ISF e ao *Pharmacy Site File* (PSF) para conferirmos toda a documentação;
3. Depois da farmácia fornecer a caixa onde constava a medicação que foi administrada aos participantes até à data da visita, constatei que as ampolas não estavam devidamente acondicionadas nas caixas da medicação (1 caixa por participante que contém 20 ampolas). Devido a este mau acondicionamento, existiam ampolas que apresentavam fungos. Assim, numa primeira fase, procedi à organização das ampolas, colocando-as em ordem nas caixas correspondentes a cada participante do estudo;
4. Limpei manualmente as caixas e os rótulos, uma vez que estavam em péssimas condições, que impediam a verificação do lote da ampola. Esta limpeza revelou-se necessária para identificar o número do lote;
5. Percebi que algumas ampolas ainda mantinham o rótulo que deveria estar no documento intitulado "*Certify the prescription and the administration of the treatment within the framework of the protocol*". Este documento viabiliza o controlo das ampolas que foram administradas a cada um dos participantes.
6. Assim, constatei e informei a Monitora que persistiam rótulos em estado precário nas ampolas, os quais não haviam sido removidos para serem incorporados no documento acima referido;
7. Identifiquei e informei a Monitora da ausência de uma ampola no kit do participante X. Surgiu a incerteza se a ampola teria sido administrada ao participante ou se foi administrada e descartada sem registo no documento original. A Monitora, no entanto, procedeu à verificação no documento "*Certify the prescription*" do participante em causa, onde constatámos a existência apenas da cópia deste documento. O documento original, que continha os rótulos originais colados, estava

em falta. A cópia indicava que a ampola tinha sido administrada, pois o rótulo estava colado no documento, sugerindo assim a possibilidade da ampola ter sido descartada.

8. De acordo com o protocolo do estudo, a eliminação das ampolas só pode ocorrer no final do estudo, após verificação por parte da Monitora. Consta ainda no protocolo a importância de manter as ampolas em bom estado de conservação e organização, para assegurar o controlo necessário para auditorias e inspeções. Mesmo com a presença do rótulo na cópia do documento, a ausência da ampola no kit poderá levantar questões sobre a sua efetiva administração;
9. Foi comunicada à coordenadora do estudo (CE) a ausência do original do referido documento, para que durante a MOV esta pudesse tentar encontrar o original junto da equipa do estudo. A CE procurou a enfermeira na tentativa de localizar o documento, contudo, até ao momento da visita de monitorização, este não foi encontrado;
10. Para além do participante X, ainda era necessário anexar os rótulos dos participantes Y e Z ao documento original "*Certify the prescription*", os quais não tinham sido retirados das ampolas em mau estado de conservação. Procedi à entrega e separação de todos os rótulos em falta dos participantes Y e Z, com vista à posterior colagem nos respetivos documentos originais de cada participante;
11. Estive, em conjunto com a Monitora, a rever os Consentimentos Informados dos participantes incluídos e a verificar, em simultâneo, o *Delegation Log* (lista de pessoas incluídas e as respetivas funções). Identificámos que houve uma médica, que não estava devidamente delegada nem treinada no protocolo do estudo e que deu Consentimento Informado a dois participantes no estudo. Esta situação configura um desvio ao protocolo, crítico de acordo com as BPC estabelecidas. Aquando da reunião com o PI, esta informação foi partilhada e a Monitora re-treinou a equipa do estudo para as Boas Práticas Clínicas.
12. Colaborei com a Monitora na verificação do ISF, atualizando o mesmo com documentação essencial do ensaio, arquivando as comunicações entre a Monitora e o centro, aprovações das entidades regulamentares, entre outros documentos. Verificámos ainda a documentação relativa à equipa do estudo, como por exemplo a presença de todos os *Curriculum Vitae* (CVs) dos investigadores, médicos e

enfermeiros. Identificámos a ausência de 12 CVs de médicos e 9 de enfermeiros. Posteriormente, procedi à verificação dos certificados de BPC em conjunto com a Monitora, constatando a falta de 9 certificados de BPC por parte dos médicos e 7 por parte dos enfermeiros;

13. Reunimos com a enfermeira do estudo para verificar a administração efetiva da ampola do participante X, que estava ausente. A enfermeira confirmou-nos, no entanto, que a mesma tinha sido administrada;

14. Necessitávamos de verificar determinados documentos relativos aos participantes, nomeadamente a data da administração da dose, o volume administrado e o horário da administração. Estes documentos não estavam disponíveis no dossier dos participantes, e a CE indicou que estavam no sistema do hospital, não tendo sido impressos para verificação da Monitora. Foi proposto, então, que ela elaborasse uma impressão (*print*) de todas essas informações inseridas no computador, consolidando-as num único ficheiro PDF. Desta forma, eu e a Monitora poderíamos confirmar todos os dados registados no eCRF;

15. Um resumo conciso do procedimento conforme delineado no protocolo do estudo é o seguinte: O participante em questão é um bebé prematuro. A avaliação inicial deve verificar se o bebé cumpre todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão do estudo. Após essa verificação pela parte médica, antes de incluir o bebé no estudo, é imperativo que o ICF seja explicado aos pais e dado tempo para os mesmos o lerem, havendo tempo para possíveis esclarecimentos de dúvidas que surjam, compreendido e assinado pelos pais ou responsável legal e pelo médico do estudo. O bebé deve ser incluído (aleatorizado) no estudo no prazo máximo de 12 horas após o nascimento. Durante a participação no estudo, o bebé receberá uma dose do fármaco a cada 6 horas, com uma duração de administração de 15 minutos. A quantidade da dose administrada será calculada em conformidade com o peso do bebé;

16. Posto isto, após a CE ter disponibilizado o documento contendo informações sobre o dia, horário e doses administradas desde a primeira administração até ao último dia, identifiquei e comuniquei à Monitora que a CE havia uniformizado o volume da dose do fármaco para todos os participantes. Esta uniformização evidenciou uma falta de compreensão do protocolo do estudo, o qual estabelece que a dose deve ser

calculada e individualizada para cada participante. Esta constatação foi reforçada durante a organização das ampolas, quando percebi que os frascos em cada kit continham doses diferentes. Alguns kits apresentavam doses vazias, enquanto em outros as doses estavam quase cheias ou pela metade, indicando claramente a necessidade de individualização das doses para cada participante;

17. Assim, destaquei e questionei a CE sobre a razão pela qual esse valor fixo estava presente no documento, uma vez que não estava em conformidade com o protocolo estabelecido. Coloquei, portanto, post-its em todo o documento, solicitando a devida correção e uma revisão junto do PI para determinar com precisão a dose administrada em cada caso;
18. Além da discrepância que observei na administração da dose, constatei também que o horário de administração, conforme estipulado no protocolo, apresentava incorreções, e comuniquei tal constatação à Monitora. Conforme as diretrizes estabelecidas, a inclusão do bebê no estudo deve ocorrer no prazo máximo de até 12 horas após o nascimento, sendo que a administração do fármaco deve ocorrer a cada 6 horas, durante um período de 15 minutos;
19. A CE confirmou a incorreção no horário, e procedi à colocação de post-its no documento, solicitando a correção e a confirmação do horário efetivo de administração;
20. Durante a revisão dos ICFs dos participantes, observei uma omissão consistente em todos os ICFs examinados, que consistia na inexistência do nome dos participantes. Sendo esta informação relevante para o ICF, reunimos com o PI, que nos explicou que durante o internamento, os bebês prematuros não têm ainda o nome designado, e o centro identifica-os por “Filho de...”.
21. A pedido da Monitora, ao examinar a o preenchimento do nome dos pais, identifiquei um padrão semelhante no formato e estilo de letra em todos os ICFs, indicando possivelmente que o nome dos pais foi escrito por um elemento da equipa. Esta constatação levanta preocupações quanto à integridade do estudo, além de suscitar questões sobre a ética e as BPC;
22. No âmbito do estudo, estava prevista a realização de visitas e o registo de diversos parâmetros, tais como o peso diário do bebê, a necessidade de oxigénio, o tipo de alimentação administrada, entre outros. Durante a análise, identifiquei e apresentei

- à Monitora algumas datas incorretamente registadas no documento, nomeadamente no que diz respeito ao período em que o bebé necessitou de oxigénio, a duração do uso do cateter para alimentação e o peso do bebé;
23. Com o intuito de corrigir estas discrepâncias, procedi à colocação de post-its no documento, com a autorização da monitora, permitindo que a CE pudesse, posteriormente, confirmar e registar com precisão os dados no relatório. Esta abordagem visa garantir a integridade e exatidão das informações documentadas ao longo do estudo;
24. Adicionalmente, a monitora constatou a ausência no report de alguns *Serious Adverse Events* (SAEs), que se encontravam documentados no processo clínico dos participantes. Neste contexto, procedi à utilização de post-its com o intuito de sugerir que a CE promovesse uma reunião com a equipa médica e com o PI para esclarecer integralmente esta questão;
25. Identifiquei uma irregularidade no dossier dos participantes, onde o documento do participante X estava erradamente inserido no dossier do participante Y. Procedi à verificação para confirmar a correção da alocação dos documentos nos respetivos lugares apropriados;
26. Posteriormente, a monitora identificou e mostrou-me documentos essenciais que estavam preenchidos a lápis pela CE, inseridos no eCRF e que não estavam validados pelo PI, comprometendo assim a integridade dos dados e violando as BPC.

9.4.1.2 Análise Crítica Observada na Visita de Monitorização

Certamente, reconhecemos a complexidade associada à captação de participantes para os ECs e a necessidade dos investigadores se dedicarem integralmente a estas investigações, em vez de o fazerem a tempo parcial.

Compreendo as dificuldades que os profissionais de saúde enfrentam ao

disponibilizar o seu tempo e esforço para participarem em estudos, muitas vezes sem uma remuneração adequada, sendo esta uma atividade adicional à sua prática clínica diária.

Contudo, quando assumimos a responsabilidade de participar num EC, é imperativo que sigamos os princípios da conduta ética e das BPC, em respeito, sobretudo, pelos participantes que depositam toda a sua confiança nos profissionais de saúde que encabeçam o estudo.

Neste momento pós-pandemia, surgiu uma oportunidade significativa para valorizar e destacar a importância da IC.

Se almejamos estabelecer no nosso país um padrão exemplar na condução de ensaios, aderindo integralmente à conduta ética e as BPC, conforme estipulado nos regulamentos, e atrair mais promotores para conduzirem estudos nos nossos centros, é essencial investir e capacitar mais a equipa de investigação, sobretudo os CE, que são o principal apoio ao PI. Além disso, é imperativo implementar medidas corretivas rigorosas para evitar a repetição de erros que possam comprometer a integridade dos dados e dos participantes.

É fundamental sensibilizar a equipa, especialmente o PI, para a importância de manter uma postura ética, dedicada, motivada e responsável ao longo de todo o EC.

9.4.1.3 Planos em Ação: Estratégias para uma Implementação Bem-Sucedida

- **Reorganização e Armazenamento de Kits:** Implementar uma reorganização imediata dos kits, assegurando condições adequadas de armazenamento, removendo fungos e garantindo a integridade dos materiais até o fim do estudo.

- **Uniformização dos Rótulos:** Estabelecer um procedimento padronizado para os rótulos das ampolas, assegurando que todas sejam corretamente retiradas e documentadas no formulário de prescrição.
- **Treino da Equipe:** Realizar treinos regulares com a equipa para reforçar as BPC, procedimentos operacionais padrão (SOPs) e responsabilidades individuais.
- **Documentação Adequada:** Garantir que todos os documentos originais, incluindo certificados e cópias dos CVs dos profissionais envolvidos, estejam disponíveis e devidamente arquivados.
- **Revisão e Correção do Consentimento Informado:** Rever todos os consentimentos informados, garantindo a presença do nome do participante ou representante legal, e assegurando assinaturas autênticas.
- **Inclusão de Participantes:** Validar e corrigir a inclusão dos participantes de acordo com as BPC e o protocolo do estudo.
- **Ações Pendentes:** Garantir a assinatura e a data em todos os formulários pendentes, verificando se foram preenchidos corretamente.
- **Resolução de AES:** Realizar uma reunião da equipa para rever e definir critérios claros para a identificação e reporte de eventos adversos, garantindo conformidade com o protocolo.
- **Registo Adequado de Dados:** Corrigir qualquer erro na introdução de dados, incluindo doses administradas, datas de intervenções e outros registos relevantes.
- **Comunicação Interna Melhorada:** Estabelecer canais de comunicação eficazes entre o PI, a CE e outros membros da equipa, promovendo uma abordagem colaborativa.
- **Avaliação da Conduta Ética:** Realizar uma avaliação interna abrangente da conduta ética da equipa, garantindo o cumprimento de padrões éticos rigorosos.
- **Gestão de Documentos Essenciais:** Implementar um sistema organizado para rastreamento e armazenamento de documentos essenciais, garantindo fácil acesso durante visitas de monitorização.
- **Acompanhamento Contínuo:** Estabelecer um plano de monitorização contínua para identificar e corrigir prontamente qualquer desvio ou não conformidade.

- **Envolver o Investigador Principal:** assegurar que o PI esteja plenamente informado e envolvido na gestão do estudo, mesmo que algumas atividades/tarefas estejam delegadas à CE, assumindo a responsabilidade total pela sua condução do ensaio.
- **Promotor:** Estabelecer uma comunicação ativa e contínua com a equipa envolvida no EC para garantir que todos estejam alinhados com os objetivos e procedimentos do estudo. Rever e ajustar o número de monitorização para este centro e a periodicidade.

Todas essas medidas que sugiro visam corrigir as falhas identificadas, fortalecer a conduta ética, melhorar a organização e garantir que o EC esteja em conformidade com as BPC e os protocolos estabelecidos. É fundamental destacar a importância de conduzir um EC com o máximo respeito pela integridade dos participantes, garantindo que o estudo seja ético, seguro e valioso para a ciência.

9.4.1.4 Estratégias que Deveriam ser Implementadas pelo PI

- **Planeamento Prévio:** Uma gestão eficaz e planeamento adequado antes do início do EC poderiam ter mitigado potenciais desafios decorrentes da situação atual dos hospitais. Antecipar e resolver questões operacionais durante a fase de preparação é essencial para evitar problemas posteriormente.
- **Capacidade de Realização Prévia:** Muitos dos procedimentos e verificações que foram identificados como falhas durante a visita de monitorização poderiam ter sido realizados antes do início do estudo, independentemente da atual sobrecarga hospitalar. A revisão prévia dos documentos, a organização dos kits e a confirmação da integridade dos procedimentos são práticas que não dependem exclusivamente da situação atual dos hospitais.
- **Responsabilidade do Investigador Principal:** Como PI, é essencial assumir a responsabilidade pela condução adequada do estudo, mesmo em circunstâncias desafiadoras. A busca proativa por soluções, a comunicação eficaz com a equipa e a garantia de que todos os requisitos éticos e operacionais sejam atendidos são elementos centrais dessa responsabilidade.

- **Adaptação às Circunstâncias:** Embora seja compreensível que a situação atual tenha impacto na operação dos hospitais, adaptar-se às circunstâncias e encontrar alternativas para manter a organização e integridade do estudo é crucial.

Tabela 10 - Skills do PI

| Skills do Investigador Principal (PI) | | |
|---|---|---|
| Competências do PI | O que o PI deve fazer ✓ | O que o PI não deve fazer ✗ |
| 1. Conhecimento técnico-científico | Possuir uma compreensão sólida dos princípios científicos relevantes. | Ignorar ou negligenciar a atualização do conhecimento científico na área da investigação. |
| 2. Ética e conformidade regulamentar | Garantir o cumprimento das BPC e outras regulamentações aplicáveis. | Agir de forma antiética ou violar os regulamentos éticos e legais estabelecidos para a IC. |
| 3. Capacidade de comunicação | Comunicar de forma clara e eficaz com a equipa de investigação e outros <i>stakeholders</i> . | Falhar na comunicação ou na transmissão de informações importantes para a equipa ou outros envolvidos no estudo. |
| 4. Gestão do tempo e dos recursos | Gerir eficientemente o tempo e os recursos disponíveis para o estudo clínico. | Desperdiçar recursos ou não planejar adequadamente o tempo, resultando em atrasos ou desperdício de recursos. |
| 5. Liderança e trabalho em equipa | Liderar a equipa de forma eficaz, promovendo colaboração e produtividade. | Demonstrar falta de liderança ou capacidade de trabalho em equipa, prejudicando o progresso do estudo. |
| 6. Tomada de decisão | Tomar decisões informadas e rápidas, mantendo o foco nos objetivos do estudo. | Procrastinar ou tomar decisões precipitadas sem considerar adequadamente as implicações. |
| 7. Resolução de problemas | Identificar e resolver problemas que possam surgir durante o estudo. | Ignorar ou minimizar problemas, comprometendo a integridade ou o progresso do estudo. |
| 8. Rigor científico | Adotar uma abordagem rigorosa à coleta, análise e interpretação dos dados. | Realizar a IC de forma descuidada ou não seguir os procedimentos estabelecidos para garantir a validade dos resultados. |
| 9. Autoconsciência e melhoria contínua | Refletir sobre o próprio desempenho e buscar oportunidades de | Ignorar <i>feedback</i> ou falhar em reconhecer áreas de |

| | | |
|--------------------------------------|---|---|
| | aprendizagem e aprimoramento. | melhoria pessoal ou profissional. |
| 10. Planeamento estratégico | Desenvolver um plano de IC abrangente e realista. | Falhar na elaboração de um plano estratégico adequado, resultando em atrasos. |
| 11. Gestão de dados e riscos | Supervisionar a gestão de dados e mitigar riscos, evitando erros e ameaças à segurança dos participantes e à integridade dos dados. | O PI não pode negligenciar a gestão de dados nem ignorar os riscos. |
| 12. Flexibilidade e adaptação | Adaptar-se a mudanças inesperadas ou imprevistas no ambiente da IC. | A inflexibilidade prejudica a resposta a desafios inesperados. |

9.5 Participação e Impacto das Reuniões durante o Estágio: Semanais G&M, Equipa CETERA e Individuais

No decurso do estágio, participei em diversas reuniões estratégicas que desempenharam papéis fundamentais no meu desenvolvimento profissional e académico. As reuniões semanais com a equipa de G&M foram essenciais para discutir

estratégias, analisar o progresso de projetos e garantir a monitorização e gestão eficaz. As reuniões individuais com a orientadora de estágio, proporcionaram orientações personalizadas, *feedback* construtivo e estabelecimento de metas. Além disso, as reuniões com toda a equipa CETERA, promoveram a comunicação aberta, a partilha de atualizações e a colaboração na resolução de desafios, fortalecendo assim a coesão do grupo. Estas interações contribuíram significativamente para o êxito do estágio, enriquecendo tanto o desenvolvimento profissional quanto o académico.

Estive presente em 17 reuniões com a equipa de G&M, 2 com a equipa CETERA e 10 encontros individuais com a minha orientadora.

Desenvolvimento e Atualização do Plano Semanal para a equipa de Gestão e Monitorização:

Durante o período em análise, assumi a responsabilidade de elaborar e atualizar o plano semanal da equipa de G&M todas as quintas-feiras. Esta tarefa envolveu o conhecimento e gestão eficiente de informações relevantes dos estudos que estão a decorrer na CETERA, bem como a garantia de que o plano refletisse de forma precisa e abrangente as atividades planeadas para a semana. A execução desta função contribuiu para a otimização do processo de gestão e facilitou a monitorização eficaz das atividades da equipa.

9.6 Eventos de Confraternização na CETERA

A realização de eventos sociais no âmbito laboral assume um papel importante na promoção do espírito de equipa e na construção da cultura organizacional. Estas atividades, como não apenas celebram datas especiais, mas também fortalecem os laços entre os colaboradores. Ao criar momentos de descontração e interação, estes eventos contribuem para um ambiente de trabalho mais coeso e colaborativo. Neste contexto,

exploraremos como tais iniciativas desempenham um papel vital na construção de uma cultura empresarial positiva e na promoção de relações saudáveis entre os membros da equipa:

Mês de setembro: Encerramento do Mês com o Evento "Almoço Saudável/Mês do Coração" na CETERA

No final de setembro, tive a oportunidade de participar no evento "Almoço Saudável/Mês do Coração", uma iniciativa promovida pela *World Heart Federation* e realizada nas instalações da CETERA, que, demonstrando total apoio à iniciativa, organizou o evento em conjunto com a sua equipa. Neste evento, cada membro da equipa contribuiu de forma significativa, trazendo consigo um prato saudável para partilhar durante o almoço.

A diversidade de pratos saudáveis não só refletiu o compromisso individual com a saúde e o bem-estar, mas também criou uma atmosfera de partilha e consciencialização sobre a importância de hábitos alimentares saudáveis.

Mês de outubro: Comemoração dos 10 Anos da CETERA e Celebração do Halloween com Toda a Equipa Vestida a Rigor

Tive a oportunidade de integrar as filmagens no dia de comemoração dos 10 anos da CETERA. A equipa estava repleta de entusiasmo pelo sucesso e pelas conquistas alcançadas ao longo destes anos.

Durante o mês de outubro, a CETERA abraçou o espírito do Halloween com entusiasmo contagiante. Num ambiente festivo, todos os membros da equipa vestiram-se a rigor, adicionando um toque de diversão e criatividade ao quotidiano de trabalho. Os espaços foram decorados de acordo com a temática, proporcionando uma atmosfera descontraída e festiva.

A iniciativa não se limitou apenas às fantasias e decorações; cada elemento da equipa contribuiu para um festim gastronómico temático. Cada colaborador trouxe consigo um prato inspirado no Halloween, resultando numa variedade deliciosa e criativa que refletiu a diversidade e a união da equipa.

Mês de dezembro: Natal

Durante o almoço, organizámos o tradicional “Amigo Secreto” CETERA. Envolto na atmosfera festiva, tive o prazer de me vestir de Pai Natal e distribuir chocolates pela equipa, acrescentando um toque de alegria ao evento. A troca de prendas entre os membros da equipa fortaleceu os laços e criou momentos memoráveis de partilha.

À noite, desfrutámos de um agradável jantar, que não só proporcionou uma experiência gastronómica, mas também serviu como um espaço para interação.

10. Discussão

A investigação clínica, ao desvendar descobertas e inovações terapêuticas, possui um poder transformador direto na qualidade de vida das pessoas. Além de aliviar o sofrimento e melhorar a saúde, ela molda o futuro da medicina, proporcionando esperança e oportunidades. O seu impacto significativo e duradouro na vida das pessoas destaca-se ao abrir caminho para avanços que beneficiam não apenas indivíduos, mas

toda a sociedade.

A realização da investigação clínica não só permite o avanço simultâneo do conhecimento em medicina clínica e o aprimoramento do pensamento crítico, mas também é essencial para que os clínicos documentem e publiquem as suas observações. Destaca-se a importância desse processo, promovendo a aprendizagem contínua e a divulgação de percepções valiosas na comunidade médica (1) (74).

No âmbito da investigação, é evidente que a contribuição do Investigador Principal, através do seu vasto conhecimento clínico e contextual, é complementada de forma significativa pelas habilidades especializadas da CRO no desenho de estudos, regulamentação e gestão operacional. Esta colaboração sinérgica culmina numa abordagem holística e eficiente ao longo de todo o processo do estudo, desde a sua conceção até à conclusão (75) .

A CRO, ao compreender minuciosamente as nuances técnicas e éticas inerentes aos ensaios clínicos, realiza uma tradução eficaz das orientações fornecidas pelo PI para procedimentos operacionais concretos. Este processo não apenas garante uma conformidade estrita com as diretrizes éticas e regulamentares, mas também simplifica a comunicação e a compreensão dentro da equipa de investigação (76) (52).

A execução do estágio curricular na CRO CETERA revelou-se um marco essencial no meu percurso de crescimento pessoal e desenvolvimento profissional. Ao longo deste período, mergulhei numa formação abrangente, que abarcou todas as fases dos estudos, catalisando o aprimoramento de competências técnicas e interpessoais. A natureza abrangente do estágio, que englobou a gestão de projetos académicos e/ou promovidos pela indústria, permitiu-me assumir, de forma autónoma e independente, uma série de tarefas descritas no âmbito da Investigação Clínica.

Dentro deste contexto, destaco a aquisição de conhecimentos em gestão de tarefas inerentes à IC, que incluíram a gestão de projetos, e a constatação da importância dessas competências no panorama académico e no sector privado. Pela oportunidade de desempenhar tanto funções de monitorização como de coordenação em estudos, aprimorei significativamente as minhas competências nessas áreas, participando ativamente em todas as fases do processo. Esta imersão prática proporcionou-me uma compreensão profunda dos desafios e requisitos associados a cada etapa e de ambos os intervenientes (equipas e promotor/CRO) (77).

Contudo, uma das principais dificuldades enfrentadas, tanto na coordenação quanto na monitorização dos estudos, manifestou-se na demora da recolha de assinaturas e documentos associados às equipas. Este obstáculo resultou, em grande parte, da frequente indisponibilidade ou ausência dos profissionais envolvidos. Adicionalmente, o Monitor confronta-se com a complexidade em obter respostas atempadas, encontrando-se sob pressão constante para cumprir rigorosamente todos os prazos e metas estabelecidos.

Essas dificuldades foram exacerbadas pela falta de treino de algumas equipas de investigação, o que impactou diretamente na eficiência do processo. A recolha de assinaturas e documentos tornou-se mais demorada devido à necessidade de repetidas tentativas de contacto com os profissionais. Foi também identificada uma questão mais profunda relacionada com o desinteresse e a falta de dedicação de alguns Investigadores ao estudo clínico. Este envolvimento parcial não apenas gerou atrasos significativos, mas também resultou em desvios em relação às BPC, comprometendo a integridade e eficácia do estudo.

Este cenário destaca a importância dos investigadores possuírem um perfil adequado para a investigação, demonstrando total dedicação e assumindo todas as responsabilidades do estudo. A falta de compromisso, quando alguns investigadores não se dedicam plenamente ao estudo, pode ter impactos substanciais nos participantes e na qualidade dos dados obtidos. É fundamental que os Investigadores reconheçam a relevância da sua participação ativa, garantindo que a condução do estudo siga os mais elevados padrões éticos e científicos. A atitude de assumir responsabilidades sem justificações que possam comprometer o progresso do estudo é essencial para o respeito aos participantes que depositaram a sua confiança, bem como para a integridade e validade dos resultados (78).

Neste contexto, torna-se essencial que os promotores realizem uma avaliação mais detalhada e objetiva da motivação e disponibilidade das equipas na fase de exequibilidade, antes da seleção dos centros de investigação. A adoção de uma abordagem pragmática na seleção dos centros e das equipas que irão participar no estudo pode contribuir significativamente para o sucesso da investigação, assegurando que todos os envolvidos estejam verdadeiramente comprometidos com o progresso e a qualidade do estudo. Esta prática não só melhora a qualidade dos dados obtidos, mas

também promove a confiança no processo e nos resultados finais.

Outro aspeto importante da minha aprendizagem durante o estágio foi a aquisição de conhecimentos acerca da regulamentação vigente e da avaliação do processo do estudo pela Comissão de Ética. Este componente englobou a colaboração na tradução e adaptação de documentos, protocolo do estudo e formulários utilizados nos estudos, bem como o acompanhamento de várias diligências regulamentares e aspetos de farmacovigilância. Esta compreensão detalhada das normativas em vigor é essencial para assegurar a conformidade e integridade dos estudos clínicos.

Contudo, no decurso do estágio, foi notório um significativo atraso na emissão de um parecer pela Comissão de Ética, no intuito de esclarecer uma dúvida sobre qual seria o tipo de submissão apropriado para aquele específico estudo. O processo moroso da Comissão de Ética na disponibilização de respostas relativas aos estudos clínicos destaca-se como um desafio de grande relevância, com implicações abrangentes. A lentidão pode acarretar atrasos substanciais nas fases iniciais e ao longo do desenvolvimento do estudo clínico, impactando não apenas o cronograma planeado, mas também acarretando implicações financeiras significativas, uma vez que a condução de estudos clínicos frequentemente envolve investimentos consideráveis.

Num contexto mais abrangente, a demora na resposta da Comissão de Ética pode ter implicações éticas, pois o adiamento na aprovação pode atrasar a disponibilidade de novas terapias ou intervenções médicas que poderiam beneficiar os participantes. Este cenário sublinha a importância de uma abordagem eficiente e célere por parte das Comissões de Ética, equilibrando a necessária rigorosidade com a urgência de avançar no desenvolvimento de tratamentos médicos inovadores (79).

O novo regulamento e a plataforma do Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS) vão simplificar e agilizar o processo, mas é importante salientar que estas melhorias são apenas aplicáveis aos ensaios clínicos (ECs). Para todos os estudos que não estão abrangidos por este regulamento, como os estudos observacionais e de dispositivos médicos, ainda não existem soluções equivalentes.

Estes estudos enfrentam desafios significativos, tais como atrasos, complexidade na gestão de documentos e comunicação, riscos de incumprimento de requisitos regulamentares e éticos. Estes desafios comprometem a integridade dos dados e a credibilidade dos resultados, sublinhando a urgência na procura de soluções específicas

para estes tipos de estudos (80) (81).

O estágio proporcionou uma aprendizagem valiosa sobre estratégias de motivação das equipas de investigação. Com um grande foco na necessidade de reforçar o treino e qualificação da equipa, foi ressaltada a importância dos documentos essenciais para uma condução eficaz do estudo. Esta abordagem permite rastrear qualquer tipo de intervenção realizada ao longo de todo o processo, facilitando assim a monitorização, inspeção e auditorias. Este destaque reforça a relevância de investir na capacitação da equipa e na implementação de procedimentos documentais e monitorização robustos para assegurar a integridade e qualidade do estudo clínico.

Seguindo o exposto, a análise da maioria das monitorizações, inspeções e auditorias, evidencia a presença de desvios consideráveis. Estes desvios, frequentemente, resultam de erros cometidos pelos investigadores e pelas equipas de investigação. A ausência de alguns documentos essenciais surge como uma lacuna crítica, comprometendo a integridade e qualidade do estudo. Este cenário destaca a necessidade urgente de uma abordagem mais rigorosa na gestão documental, enfatizando a importância de garantir a presença e correção de todos os documentos essenciais em todas as fases do estudo. Sublinha-se, assim, a importância de medidas proativas para mitigar riscos e assegurar a conformidade com as BPC, reforçando a relevância do treino e qualificação contínua da equipa de investigação (24) (15) (9) .

11. Conclusão

O estágio não apenas consolidou as bases teóricas previamente adquiridas, mas também permitiu uma imersão prática e significativa nas complexidades da investigação clínica. As competências e conhecimentos adquiridos neste contexto, constituem contribuições substanciais para a minha formação e preparação para futuros desafios

profissionais nesta área específica.

A incorporação de uma CRO num estudo clínico transcende a mera externalização de tarefas operacionais, assumindo a forma de uma parceria estratégica essencial. A competência técnica, a eficiência operacional e o zelo pela conformidade regulamentar tornam a CRO uma aliada inestimável na condução bem-sucedida de estudos. Neste contexto, a CRO é um elemento essencial, destacando a sua influência na robustez metodológica, gestão eficiente de recursos e garantia de conformidade regulamentar, consolidando assim o papel fundamental desta entidade no panorama da investigação clínica contemporânea.

Outro aspeto de extrema relevância prende-se com desenho apropriado do protocolo de estudo, vital na gestão eficaz na IC, evitando a necessidade frequente de adendas. Este estágio revelou que um protocolo bem estruturado é absolutamente essencial para garantir a integridade dos dados e reduzir possíveis desafios ao longo do estudo. Todos os membros da equipa devem encarar com seriedade a responsabilidade de conduzir a investigação de forma ética e respeitosa para com os participantes do estudo. Isso implica a adesão rigorosa ao protocolo, assegurando a precisão e fiabilidade dos dados recolhidos.

Por outro lado, a falta de competências e de tempo dedicado à investigação por parte de alguns Investigadores Principais (PIs) pode representar um desafio significativo. A condução de estudos clínicos requer disponibilidade temporal para acompanhar os participantes ao longo do estudo e também habilidades específicas.

É fundamental que estes profissionais possuam capacidade de delegar, comunicar, compreender aprofundadamente as BPC, ter uma abordagem rigorosa à ética e capacidade para tomar decisões. A ausência destas competências pode comprometer a validade dos resultados e a segurança dos participantes.

Os PIs são líderes que orientam toda a equipa de investigação e motivam todos os seus elementos a alcançarem os objetivos do estudo de forma colaborativa. A valorização e apoio por parte da entidade ou centro onde o estudo é realizado são fundamentais para incentivar e motivar os PIs no desempenho das suas funções de forma exemplar.

As atividades desenvolvidas durante o estágio aprimoraram a minha capacidade de gerir eficientemente diversas tarefas e solucionar questões complexas.

Proporcionaram-me, igualmente, a oportunidade de avaliar desvios graves das BPC, identificando situações de desorganização no estudo que poderiam comprometer a integridade dos dados.

Assim, é essencial selecionar e treinar devidamente os PIs e toda a equipa de investigação para garantir o sucesso do estudo e a credibilidade dos dados obtidos. A relação entre o PI e o promotor ou CRO deve ser baseada em confiança, transparência e boa comunicação. Uma boa relação facilita a identificação e resolução rápida de problemas, assegurando que os ECs sejam conduzidos de forma eficiente e ética. A confiança mútua garante que os PIs se sintam apoiados e que os promotores e CROs confiem nos dados e na conduta dos profissionais envolvidos no estudo.

O PI desempenha um papel importante ao estabelecer SOPs e definir protocolos claros para a equipa de investigação seguir. Garante que todos os elementos da equipa estejam devidamente treinados e atualizados em BPC, promovendo consistência e qualidade nos processos.

Em suma, esta experiência enriquecedora destacou a importância do papel da CRO e do PI na gestão eficaz do estudo, assegurando a integridade dos dados e o cumprimento rigoroso das normas éticas e regulamentares.

12. Referências Bibliográficas

1. Bjornsson ES. Clinical research and the importance of having your own data. *Laeknabladid*. 2023;109(3):123.
2. Kiani AK, Naureen Z, Pheby D, Henehan G, Brown R, Sieving P, et al. Methodology for clinical research. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(2):E267–78.
3. Coccolini F, Cicuttin E, Cremonini C, Tartaglia D, Viaggi B, Kuriyama A, et al. A pandemic

- recap: lessons we have learned. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2021;16(1):1–8.
Available from: <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00393-w>
4. Li RH, Wacholtz MC, Barnes M, Boggs L, Callery-D’Amico S, Davis A, et al. Incorporating ethical principles into clinical research protocols: A tool for protocol writers and ethics committees. *J Med Ethics*. 2016;42(4):229–34.
 5. Ferreira JP, Leite-Moreira A, Da Costa-Pereira A, Soares AJ, Robalo-Cordeiro C, Jerónimo C, et al. Investigação Clínica da Iniciativa do Investigador em Portugal: Identificação de Problemas e Propostas para Melhoria. *Acta Med Port*. 2023;305–8.
 6. Carneiro AV. O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *J Port Gastreenterologia*. 2008;15(2):30–6.
 7. Price Waterhouse Coopers Portugal. Relatório Apifarma - Ensaios clínicos em Portugal. 2019; Available from: www.pwc.pt/s&cfa
 8. Demanuele C, Lokker C, Jhaveri K, Georgiev P, Sezgin E, Geoghegan C, et al. Considerations for Conducting Bring Your Own “Device” (BYOD) Clinical Studies. *Digit Biomarkers*. 2022;6(2):47–60.
 9. European Medicines Agency. EMA/INS/GCP/856758/2018. Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file. *Good Clin Pract Insp Work Gr (GCP IWG)*. 2018;44(December):1–17.
 10. Rupani Z. Clinical trial master file migration: A preordained step for a centralized electronic trial master file. *Perspect Clin Res*. 2020;11(4):139–43.
 11. Europeu P, Europeu P. Lei 21 de 2014 - Investigação Clínica. 2014;2450–65.
 12. Date C. ICH-E6-R2-Guideline GCP. 2018;6(June 2017):1–68. Available from: www.ema.europa.eu/contact
 13. Love SB, Yorke-Edwards V, Ward E, Haydock R, Keen K, Biggs K, et al. What is the purpose of clinical trial monitoring? *Trials* [Internet]. 2022;23(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06763-2>
 14. Fu Z, Liu X, Zhao S, Yuan Y, Jiang M. Reducing Clinical Trial Monitoring Resources and Costs With Remote Monitoring: Retrospective Study Comparing On-Site Versus Hybrid Monitoring. *J Med Internet Res*. 2023;25:1–9.
 15. European Medicines Agency (EMA). Guideline Good Clinical Practice E6(R2). *Comm Hum Med Prod* [Internet]. 2018;6(December 2016):1–68. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf
 16. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial Princípios Éticos para a Investigação Médica em Seres Humanos. 1964;

17. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Off J Eur Union* [Internet]. 2014;L(158):1–76. Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2014_158_R_0001&from=EN. Accessed 14 July 2014.
18. Banks L. Words of Advice: How to be a good Principal Investigator. *FEBS J*. 2021;288(13):3973–7.
19. Nury E, Bischoff K, Wollmann K, Nitschke K, Lohner S, Schumacher M, et al. Impact of investigator initiated trials and industry sponsored trials on medical practice (IMPACT): Rationale and study design. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):1–15.
20. Sekine M, Kataoka K, Nishizaki Y, Matsuyama K, Otsuka T, Sato K, et al. A cross-sectional survey on principal investigators' clinical research knowledge in Japan. *Clin Transl Sci*. 2023;16(3):459–66.
21. Manser T. Teamwork and patient safety in dynamic domains of healthcare: A review of the literature. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(2):143–51.
22. Whitney SN, Alcser K, Schneider CE, McCullough LB, McGuire AL, Volk RJ. Principal investigator views of the IRB system. *Int J Med Sci*. 2008;5(2):68–72.
23. Bernabe RDLC, van Thiel GJMW, Breekveldt NS, Gispén CC, van Delden JJM. Ethics and the marketing authorization of pharmaceuticals: what happens to ethical issues discovered post-trial and pre-marketing authorization? *BMC Med Ethics* [Internet]. 2020;21(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12910-020-00543-w>
24. EMA. Annual Report of the Good Clinical Practice Inspectors' Working Group 2021. 2022;31(April):1–22. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-clinical-practice-inspectors-working-group-2021_en.pdf
25. Konwar M, Bose D, Gogtay NJ, Thatte UM. Investigator-initiated studies: Challenges and solutions. *Perspect Clin Res*. 2018;9(4):179–83.
26. Carta dos {Direitos} {Fundamentais} da {União} {Europeia} [Internet]. 2016. 17 p. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:12016P/TXT&from=FR>
27. Otero M, Oishi N, Martínez F, Ballester MT, Basterra J. Informed consent in dentistry and medicine in Spain: Practical considerations and legality. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2022;27(3):e294–300.
28. Fields LM, Calvert JD. Informed consent procedures with cognitively impaired patients:

- A review of ethics and best practices. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(8):462–71.
29. Martani A, Egli P, Widmer M, Elger B. Data protection and biomedical research in Switzerland: Setting the record straight. *Swiss Med Wkly*. 2020;150(35–36):1–9.
 30. Phillips M. International data-sharing norms: from the OECD to the General Data Protection Regulation (GDPR). *Hum Genet* [Internet]. 2018;137(8):575–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-018-1919-7>
 31. Luz F. Ensaio Clínico : Evolução Regulamentar. 2016;3–59. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Filipa_Augusto_Guerreiro_Quintela_da_Luz.pdf
 32. Bargaje C. Good documentation practice in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011;2(2):59.
 33. Perez-Gracia JL, Penel N, Calvo E, Awada A, Arkenau HT, Amaral T, et al. Streamlining clinical research: an ESMO awareness call to improve sponsoring and monitoring of clinical trials. *Ann Oncol* [Internet]. 2023;34(1):70–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.162>
 34. Mogeni OD, Cruz Espinoza LM, Im J, Panzner U, Toy T, Pak GD, et al. The Monitoring and Evaluation of a Multicountry Surveillance Study, the Severe Typhoid Fever in Africa Program. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Suppl 6):S510–8.
 35. da Silva Bacelar S. Any and no. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(2):134–5.
 36. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AEG, Urban GA, Dincer C. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol* [Internet]. 2020;38(11):1262–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.001>
 37. Love SB, Yorke-Edwards V, Lensen S, Sydes MR. Monitoring in practice - How are UK academic clinical trials monitored? A survey. *Trials*. 2020;21(1):1–9.
 38. Klatte K, Pauli-Magnus C, Love SB, Sydes MR, Benkert P, Bruni N, et al. Monitoring strategies for clinical intervention studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(12).
 39. Adams A, Adelfio A, Barnes B, Berlien R, Branco D, Coogan A, et al. Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: 2021 Update. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2023;57(3):529–37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00496-9>
 40. Bhagat S, K. Kapatkar V, Mourya M, Roy S, Jha S, Reddy R, et al. Potential Risks and Mitigation Strategies Before the Conduct of a Clinical Trial: An Industry Perspective. *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11(1):47–55.
 41. Freeman KP. Quality Management for In-Clinic Laboratories. 2021;258(5).
 42. Bahattab AAS, Linty M, Trentin M, Truppa C, Hubloue I, Della Corte F, et al. Availability

- and Characteristics of Humanitarian Health Education and Training Programs: A Web-Based Review. *Prehosp Disaster Med.* 2022;37(1):132–8.
43. Cragg WJ, Hurley C, Yorke-Edwards V, Stenning SP. Dynamic methods for ongoing assessment of site-level risk in risk-based monitoring of clinical trials: A scoping review. *Clin Trials.* 2021;18(2):245–59.
 44. Gill S V., Vessali M, Pratt JA, Watts S, Pratt JS, Raghavan P, et al. The Importance of Interdisciplinary Research Training and Community Dissemination. *Clin Transl Sci.* 2015;8(5):611–4.
 45. Moser A, Korstjens I. Series: Practical guidance to qualitative research. part 1: Introduction. *Eur J Gen Pract [Internet].* 2017;23(1):271–3. Available from: <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1375093>
 46. Korstjens I, Moser A. Series: Practical guidance to qualitative research. part 2: Context, research questions and designs. *Eur J Gen Pract [Internet].* 2017;23(1):274–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1375090>
 47. Liaw SY, Ooi SW, Rusli KD Bin, Lau TC, Tam WWS, Chua WL. Nurse-Physician Communication Team Training in Virtual Reality Versus Live Simulations: Randomized Controlled Trial on Team Communication and Teamwork Attitudes. *J Med Internet Res.* 2020;22(4):1–9.
 48. Bailey K, Horacek D, Worthington S, Schmitz M. Professors Prioritize Increasing Female Retention in Academic Physics Over Advisee’s Interests. *Front Sociol.* 2022;6(February):1–9.
 49. Sharp RR, Taylor HA, Brinich MA, Boyle MM, Cho M, Coors M, et al. Research Ethics Consultation: Ethical and Professional Practice Challenges and Recommendations. *Acad Med.* 2015;90(5):615–20.
 50. Bang Y-J, Chan KA, Tan S. Investigator initiated trials made easy. 2015;7–8. Available from: https://www.google.nl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjLypCjkNvRAhXHDxoKHd_fCNMQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.quintiles.com%2F-%2Fmedia%2Ffiles%2Fprotected%2Fiit-made-easy-2015-2.pdf%3Fla%3Den&usg=AFQjCNH5IXTd-GZwKIS25v3m5
 51. Higgins KA, Thomas A, Soto N, Paulus R, George TJ, Julian TB, et al. Creating and Implementing a Principal Investigator Tool Kit for Enhancing Accrual to Late Phase Clinical Trials: Development and Usability Study. *JMIR Cancer.* 2022;8(3):1–9.
 52. Filippatos GS, de Graeff P, Bax JJ, Borg JJ, Cleland JGF, Dargie HJ, et al. Independent academic Data Monitoring Committees for clinical trials in cardiovascular and

- cardiometabolic diseases. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(4):449–56.
53. The role and responsibilities of the Monitor in a CT - Part 1.
 54. The role and responsibilities of the Monitor in a CT - Part 2.
 55. An introduction to clinical trial design - PubMed. 2020;(777389). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427159/>
 56. Initiative IM, Undertaking J, Undertaking TJ, Union E. AN INTRODUCTION TO INNOVATIVE CLINICAL TRIAL DESIGN 3 . 6 . RESPONSE ADAPTIVE DESIGNS Prof James Wason Response adaptive. 2020;(777389).
 57. Initiative IM, Undertaking J, Undertaking TJ, Union E. AN INTRODUCTION TO INNOVATIVE CLINICAL TRIAL DESIGN 4 . 1 . PRECISION MEDICINE TRIALS I Prof James Wason. 2020;(777389).
 58. Initiative IM, Undertaking J, Undertaking TJ, Union E. Trial Start Up The Set Up of a Trial Master File The Set Up of a. 2020;(777389).
 59. Initiative IM, Undertaking J, Undertaking TJ, Union E. TRIAL SET UP Site Qualification and Site Initiation Visits. 2020;(777389).
 60. Initiative IM, Undertaking J, Undertaking TJ, Union E. MODULE 1 Introduction to ICH-GCP in paediatric clinical. 2020;(777389).
 61. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) n° 536/2014 de 16 de abril de 2014. *J Of das Comunidades Eur.* 2014;L158(4):1–79.
 62. Commission E. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. 2017;(536):1–48.
 63. European Parliament and of the Council. Regulation (EU) 2016/679 of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). *Off J Eur Communities [Internet].* 2016;OJ L 119/1:1–88. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>
 64. Council OFTHE. Clinical trials regulation. *Pharmaceut Med.* 2014;2014(April):55–7.
 65. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014 da Investigação Clínica, alterada pela Lei n.º 73/2015. *Diário da República.* 2014;pags. 2450-2465.
 66. The European Medicines Agency Inspections. ANNEX I TO PROCEDURE FOR CONDUCTING GCP INSPECTIONS REQUESTED BY THE EMEA : INVESTIGATOR SITE, GCP Inspectors Working Group Applies. 2007;(September):1–7. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/annex-i-procedure-conducting-gcp-inspections-requested-emea-investigator-site_en.pdf
 67. European Medicines Agency. Guidance on remote GCP inspections during the COVID-19

- pandemic. 2020;31(May). Available from: www.ema.europa.eu/contact
68. European Medicines Agency. Points to consider for assessors , inspectors and EMA inspection coordinators on the identification of triggers for the selection of applications for “ routine ” and / or “ for cause ” inspections , their investigation and scope of such inspections. 2013;44(July):1–10. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/points-consider-assessors-inspectors-european-medicines-agency-inspection-coordinators_en.pdf
 69. EMA. PROCEDURE FOR COORDINATING GCP INSPECTIONS REQUESTED BY THE EMEA GCP Inspectors Working Group. 2008;(September 2007):1–15.
 70. Initiative IM, Undertaking J, Undertaking TJ, Union E. Competence Development in GCP Courses Ethics Committee evaluation of a paediatric clinical trial Webinar. 2023;(777389).
 71. Thomsen MDT. Global Pediatric Drug Development. *Curr Ther Res - Clin Exp* [Internet]. 2019;90:135–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.02.001>
 72. Rose K. The Challenges of Pediatric Drug Development. *Curr Ther Res - Clin Exp* [Internet]. 2019;90:128–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.01.007>
 73. Kubiak C. Everything you need to know about submitting a European Multinational Clinical Study Proposal.
 74. Hallek M. Große Bedeutung einer unabhängigen klinischen Forschung für die Evaluation neuer Therapieverfahren. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2013;138(5):167.
 75. Buyse M, Trotta L, Saad ED, Sakamoto J. Central statistical monitoring of investigator-led clinical trials in oncology. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020;25(7):1207–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01726-6>
 76. Zahrieh D, Croghan IT, Inselman JW, Mandrekar SJ. Guidelines for Data and Safety Monitoring in Pragmatic Randomized Clinical Trials Using Case Studies. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2023;98(11):1712–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.02.019>
 77. Reddy NK, Subbiah V. Right to Try, expanded access use, Project Facilitate, and clinical trial reform. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1083–6.
 78. Petersen AM. Multiscale impact of researcher mobility. *J R Soc Interface*. 2018;15(146).
 79. Zoccatelli D, Tramèr MR, Elia N. Identification of ethics committees based on authors’ disclosures: Cross-sectional study of articles published in the *European Journal of Anaesthesiology* and a survey of ethics committees. *BMC Med Ethics*. 2018;19(1):1–8.
 80. Gigantesco A, Giuliani and M. Quality of life in mental health services with a focus on

psychiatric rehabilitation practice. *Ann Ist Super Sanità*. 2011;47(4):363–72.

81. Tusino S, Furfaro M. Rethinking the role of Research Ethics Committees in the light of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials and the COVID-19 pandemic. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(1):40–6.