



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Joana Gomes Ladeiro

CRITÉRIOS PARA UM CENTRO DE  
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada  
orientada pela Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim e  
pela Dra. Ana Isabel Soares Pais apresentada à Faculdade de  
Farmácia da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2020





UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

# CRITÉRIOS PARA UM CENTRO DE ..... INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Joana Gomes Ladeiro

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada orientada pela Professora  
Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim e pela Dra. Ana Isabel Soares Pais apresentada à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2020



## **AGRADECIMENTOS**

Neste espaço de agradecimentos venho expressar a minha gratidão a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para que fosse possível a conclusão desta dissertação e desta etapa do meu percurso académico.

Em primeiro lugar, um agradecimento especial à minha orientadora, Professora Doutora Maria Dulce Cotrim, pela disponibilidade e dedicação prestada, pela sua orientação, confiança e apoio durante cada um dos desafios inerentes aos altos e baixos deste projeto de investigação. Aprendi muito durante este período, pelo que sou profundamente grata.

À minha coorientadora, Dra. Ana Pais que me recebeu de braços abertos e me permitiu aproximar do mundo real da investigação clínica. Obrigada pelo enorme contributo na constituição deste trabalho, pelo tempo cedido, confiança e pelos conselhos que foram essenciais para a construção interdisciplinar desta dissertação.

A todos os meus professores e colegas de mestrado obrigada pela ajuda, formação, companheirismo e incentivo nas várias etapas deste trabalho.

À minha família e amigos que me apoiaram durante o meu percurso académico e na elaboração desta dissertação. Obrigada por toda a confiança, incentivo, amor e compreensão nos momentos mais difíceis.

À Ana pela prontidão, pelo apoio e por todos os conhecimentos que me transmitiu.

Ao Pedro, por todo o amor, apoio e compreensão em todos os momentos.

A cada um de vós, o meu mais sincero obrigada.



## **SIGLAS E ABREVIATURAS**

APIFARMA: Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

BPC: Boas Práticas Clínicas

CEIC: Comissão Nacional de Ética para a Investigação Clínica

CES: Comissão de Ética para a Saúde

CIC: Centro de Investigação Clínica

CNDP: Comissão Nacional de Proteção de Dados

CROs: *Contract Research Organizations*

EC: Ensaio Clínicos

GCP: *Good Clinical Practice*

I&D: Inovação e Desenvolvimento

IATA: *International Air Transport Association*

IC: Investigação Clínica

ICH: *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

ME: Medicamento Experimental

PON: Procedimento operativo normalizado

RNEC: Registo Nacional de Estudos Clínicos

SNS: Serviço Nacional de Saúde





## RESUMO

A investigação clínica é imprescindível para o avanço do conhecimento científico e melhoria da qualidade de vida da sociedade.

Os estudos clínicos são um processo fundamental na cadeia de valor da investigação clínica ao fornecerem altos níveis de evidência e resultados significativos sobre medicamentos, dispositivos médicos, dados de saúde, segurança de intervenções ou serviços de saúde.

Todos os estudos clínicos exigem qualidade e garantias de segurança orientada sobretudo para o doente, o que requer uma coordenação multidisciplinar baseada na satisfação das necessidades dos cidadãos e suportada em princípios e procedimentos para a condução de investigação, garantindo o cumprimento das disposições éticas e legais aplicáveis.

Atualmente, no setor da saúde, a qualidade nos serviços prestados é uma exigência na gestão das organizações de saúde pois revela ganhos significativos de competitividade e credibilidade e esse fator deve ser alargado à investigação clínica.

Um centro de investigação clínica proporciona o acesso precoce a tratamentos inovadores e representa a interface entre o promotor e o doente. Um centro deve assegurar ao promotor condições para a realização de investigação de qualidade através de infraestruturas especializadas que garantam a celeridade, eficiência, transparência e confidencialidade do estudo, mas sobretudo a segurança dos participantes.

Este trabalho pretende responder à questão “*Quais os critérios para a capacitação de um centro de investigação clínica?*” e perceber se a capacitação de um centro de investigação clínica em organizações profissionalizadas que desenvolvem investigação em saúde passa pelo desenvolvimento das capacidades existentes e/ou pela aplicação de ferramentas que melhorem a sua eficácia e eficiência.

Através de uma revisão da literatura, pretende-se identificar os critérios e competências organizacionais necessárias para um centro de investigação clínica desenvolver a sua atividade garantindo a proteção dos participantes, a credibilidade dos dados, a eficiência e eficácia da investigação e o cumprimento das exigências éticas e regulamentares aplicáveis.

**Palavras-Chave:** Centro de investigação clínica; Boas Práticas Clínicas; Requisitos organizacionais; Capacitação.



## **ABSTRACT**

Clinical research is essential for advancing scientific knowledge and improving society's quality of life.

Clinical studies are a key process in the clinical research value chain as they provide high levels of evidence and significant results about drugs, medical devices, health data, safety of interventions or health services.

All clinical studies require quality and safety guarantees oriented mainly to the patient, which requires multidisciplinary coordination based on meeting the needs of citizens and supported by principles and procedures for conducting research, ensuring compliance with applicable ethical and legal provisions.

Currently, in the health sector, the quality of the services provided is a requirement in the management of health organizations because it reveals significant gains in competitiveness and credibility and this factor should be extended to clinical research.

A clinical research center provides early access to innovative treatments and represents the interface between the sponsor and the patient. A center must guarantee the conditions to the sponsor for carrying out quality research through specialized infrastructures that guarantee the speed, efficiency, transparency, confidentiality of the study, but above all the safety of the participants.

This work aims to answer the question "*What are the criteria for capacity building a clinical research center?*" and to understand if the capacity building of a clinical research center in professional organizations that develop health research involves the development of existing capacities and/or the application of tools that improve their effectiveness and efficiency.

Through a literature review, it is intended to identify the criteria and organizational competencies necessary for a clinical research center to develop its activity, guaranteeing the protection of participants, the credibility of the data, the efficiency and effectiveness of research and the compliance with applicable ethical and regulatory requirements.

**Keywords:** Clinical research center; Good Clinical Practice; Organizational requirements; Capacity building.



# ÍNDICE

SIGLAS E ABREVIATURAS.....	7
RESUMO .....	9
ABSTRACT.....	11
ÍNDICE DE FIGURAS .....	15
ÍNDICE DE TABELAS.....	15
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	15
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1. Investigação clínica: Enquadramento geral .....</b>	<b>19</b>
1.1.1. Classificação dos estudos clínicos.....	19
1.1.2. Principais intervenientes envolvidos na investigação clínica.....	20
1.1.3. Boas Práticas Clínicas: ICH-GCP .....	23
1.1.4. Enquadramento ético da investigação clínica .....	26
1.1.5. Enquadramento regulamentar da investigação clínica.....	28
1.1.6. Circuito dos estudos clínicos num centro de investigação clínica .....	31
<b>1.2. Atividade de investigação clínica em Portugal .....</b>	<b>34</b>
1.2.1. Ensaio clínicos em Portugal.....	34
1.2.2. Importância dos estudos clínicos em Portugal .....	37
<b>1.3. Centros de investigação clínica em Portugal.....</b>	<b>38</b>
<b>1.4. Ensaio clínicos na Europa.....</b>	<b>42</b>
<b>1.5. Iniciativas e estruturas de apoio nacional na investigação Clínica.....</b>	<b>43</b>
<b>1.6. Iniciativas internacionais de apoio à investigação clínica .....</b>	<b>47</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>50</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>51</b>
<b>4. FUNDAMENTAÇÃO .....</b>	<b>54</b>
<b>4.1. Características gerais da literatura incluída .....</b>	<b>54</b>
<b>4.2. Critérios para um centro de investigação clínica .....</b>	<b>55</b>
4.2.1. Boas Práticas Clínicas (ICH GCP).....	56
4.2.2. Qualificações e experiência.....	57
4.2.3. Recursos humanos.....	58
4.2.4. Colaboração .....	60
4.2.5. Gestão da qualidade.....	61
4.2.6. Serviços de gestão e suporte.....	63
4.2.7. Instalações e equipamentos.....	65
4.2.8. Comunicação .....	68
4.2.9. Tecnologia e informação .....	68
4.2.10. Publicação e disseminação.....	70
4.2.11. Avaliação do desempenho do centro.....	71
4.2.12. Liderança e organização estratégica .....	72
4.2.13. Incentivos e recompensas.....	75
4.2.14. Desenvolvimento da carreira.....	76

5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
6.	REFERÊNCIAS.....	81
7.	ANEXOS.....	89
	<b>Anexo I: Estratégia de pesquisa da literatura .....</b>	<b>89</b>
	<b>Anexo II: Informação geral da literatura incluída .....</b>	<b>91</b>
	<b>Anexo III: Características gerais da literatura incluída.....</b>	<b>93</b>
	<b>Anexo IV: Quadro síntese dos critérios identificados na literatura .....</b>	<b>100</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Principais partes interessadas envolvidas na investigação clínica.....	23
<b>Figura 2:</b> Ética na investigação clínica.....	27
<b>Figura 3:</b> Circuito dos estudos clínicos.....	31
<b>Figura 4:</b> Iniciativas e estruturas de apoio à investigação clínica.....	46
<b>Figura 5:</b> Organograma do centro de investigação do IPO-Porto.....	74
<b>Figura 6:</b> Investigação clínica e requisitos das partes interessadas.....	75
<b>Figura 7:</b> Critérios para a capacitação de um centro de investigação clínica identificados na literatura.....	77

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Palavras-chaves utilizadas na pesquisa da literatura.....	52
<b>Tabela 2:</b> Informações gerais dos artigos publicados em revistas com arbitragem científica.....	54
<b>Tabela 3:</b> Informações gerais das outras publicações.....	55
<b>Tabela 4:</b> Sugestões de SOPs a implementar no centro de investigação clínica.....	62
<b>Tabela 5 :</b> Condições do centro de investigação clínica: instalações e equipamentos.....	67

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Evolução do número de ensaios clínicos submetidos em Portugal desde 2006 ate ao 1º semestre de 2020.....	35
<b>Gráfico 2:</b> Evolução do número de ensaios clínicos submetidos por tipo de promotor em Portugal de 2006 até ao 1º semestre de 2020.....	35
<b>Gráfico 3:</b> Evolução do número de ensaios clínicos submetidos por fase em Portugal desde 2006 até ao 1º semestre de 2020.....	36
<b>Gráfico 4:</b> Repartição dos ensaios clínicos submetidos por área terapêutica em Portugal no 1º semestre de 2020.....	36
<b>Gráfico 5:</b> Desempenho dos centros de investigação clínica em Portugal.....	41
<b>Gráfico 6:</b> Comparação de Portugal com os restantes países europeus.....	42
<b>Gráfico 7:</b> Prevalência dos critérios para a capacitação dos centros de investigação clínica identificados na literatura.....	78





## I. INTRODUÇÃO

A investigação clínica é uma área das ciências da vida que estuda segurança e eficácia de medicamentos, dispositivos médicos, produtos de diagnóstico e planos de tratamentos desenvolvidos para uso humano e produz evidência científica sobre a qual o médico toma decisões sólidas, mesmo que num contexto de incerteza e risco (1).

A investigação clínica é pois a base fundamental do conhecimento clínico científico, orientada para as necessidades do doente, e é o pilar em que se deve apoiar a prática clínica (2). É neste contexto que é fundamental compreender o valor e importância da investigação clínica e entender a diferença entre esta atividade e a prática clínica.

Na prática clínica procede-se à utilização de tratamentos previamente aprovados e estabelecidos, enquanto que na investigação clínica procede-se à recolha de evidências científicas que sustentam a tomada de decisão médica com vista a demonstrar a segurança e eficácia de determinado tratamento (2). De acordo com Carneiro, 2008 a investigação clínica define-se “como sendo aquela que é realizada em doentes (ou pacientes), com intervenções que são relevantes para aqueles, em condições que possam ser realizadas no dia-a-dia e cujos resultados se destinam a servir de base à decisão de diagnosticar, tratar ou prognosticar as patologias humanas” (1).

A investigação clínica deve, portanto, ser fomentada pois a sua realização permite a criação de condições para uma prática clínica de qualidade (2). Atualmente, a publicação permanente de resultados de estudos clínicos permite às equipas médicas decisões mais robustas e, ao nível da gestão dos cuidados de saúde, permite a aplicação mais eficiente e eficaz de recursos que são cada vez mais escassos e dispendiosos (1).

A implementação e condução da investigação clínica é um processo complexo e exige um grande rigor metodológico que abrange várias áreas, incluindo as Boas Práticas Clínicas, assuntos regulamentares e aspetos operacionais de coordenação e gestão dos estudos e consequente aplicabilidade na prática. Para realizar com sucesso um estudo, cumprir com os objetivos de recrutamento e com os elevados padrões de qualidade é crucial ter uma equipa qualificada num centro profissionalizado.

Com vista a apoiar e reforçar a atividade e o desenvolvimento da investigação clínica é necessário estimular crescimento das infraestruturas de investigação em benefício dos doentes e da comunidade científica. As infraestruturas de investigação clínica impulsionam o avanço do conhecimento, acelerando o desenvolvimento da tecnologia e melhorando a inovação social.

De acordo com o programa operacional regional do centro, o CENTRO 2020, para o período 2014-2020, o investimento efetivo nestas infraestruturas bem como a sua exploração

estão entre as principais prioridades na área de investigação (3). Em Portugal, segundo o plano referido são investimentos prioritários:

- O reforço das infraestruturas e das capacidades de inovação e desenvolvimento (I&D);
- A promoção de centros de excelência;
- A promoção do investimento das empresas em I&D;
- O desenvolvimento de ligações e sinergias entre empresas, centros de I&D e o ensino superior - transferência de tecnologia.

Este trabalho irá focar-se na atividade atual dos centros de investigação, ou seja, em entidades de saúde onde decorrem estudos clínicos, através da identificação das competências adequadas para a realização da investigação.

Um centro de investigação clínica é, por definição, “a entidade que realiza estudos clínicos, dotada de meios materiais e humanos adequados, independentemente da sua inserção em estabelecimentos de saúde, público ou privado, laboratório, ou outro, ou da sua localização ou não em território de Estados membros da União Europeia” (4).

O centro de investigação clínica é umas das principais estruturas do sistema de investigação e é reconhecido como uma das mais importantes partes no circuito da implementação e condução de um estudo clínico. São os centros de investigação clínica, juntamente com as universidades, os produtores e disseminadores da ciência e tecnologia de um país.

Dada a sua importância, é assim um fator-chave para o sucesso da investigação trabalhar com centros profissionais e dedicados a esta atividade. Daí, surge a necessidade de definir e padronizar um conjunto de critérios de competências e de capacitação para os centros de investigação clínica que realizam investigação e que por consequência aumentam a competitividade do país onde estão inseridos.

Para ser competitivo no mercado, a capacitação passa pelo desenvolvimento das capacidades existentes nos centros e/ou pela aplicação de ferramentas que melhoram a eficácia, eficiência e desempenho das organizações/infraestruturas profissionalizadas que desenvolvem investigação em saúde de acordo com as boas práticas internacionais.

Pretende-se assim identificar os critérios para a capacitação de um centro de investigação e o tipo de estrutura organizacional, umas das etapas mais importantes no circuito da implementação e condução de um estudo clínico e o objetivo desta dissertação.

## **1.1. Investigação clínica: Enquadramento geral**

Como referido anteriormente, a investigação clínica é “todo o estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde” (4).

Ao contrário da primeira etapa de investigação, designada por investigação básica geralmente realizada em laboratórios, a investigação clínica é realizada numa fase posterior em centros, hospitais ou unidades de saúde por profissionais de saúde qualificados e competentes.

Os ensaios clínicos são o pilar da investigação clínica pois constituem a metodologia universalmente aceite para conduzir investigação em saúde humana e desenvolver novos tratamentos (5,6). Um ensaio clínico é, por definição, “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, identificar os efeitos indesejáveis ou a analisar a farmacocinética de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de avaliar a respetiva segurança ou eficácia” (4).

### ***1.1.1. Classificação dos estudos clínicos***

Existem dois tipos de estudos clínicos, os estudos observacionais ou não intervencionais, e os estudos intervencionais que diferem na ausência ou presença de intervenção diferente da prática clínica comum, respetivamente (Figura 1) (7).

De acordo com a Lei da Investigação Clínica, para que um estudo seja considerado sem intervenção tem que preencher as seguintes condições (4):

- i. Os medicamentos são prescritos ou os dispositivos médicos são utilizados de acordo com as condições previstas na autorização de introdução no mercado ou no procedimento de avaliação de conformidade, respetivamente;
- ii. A inclusão do doente numa determinada estratégia terapêutica não é previamente fixada por um protocolo de estudo, dependendo da prática corrente;
- iii. A decisão de prescrever o medicamento ou utilizar o dispositivo médico está claramente dissociada da decisão de incluir o doente no estudo;
- iv. Não é aplicado, aos doentes, qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, e os dados recolhidos serão analisados utilizando métodos epidemiológicos.

Os estudos intervencionais implicam uma intervenção específica no estudo, seja a introdução de um novo medicamento, novo dispositivo médico ou uma nova metodologia. Esta intervenção tem de ser previamente aprovada e fixada pelo protocolo do ensaio. São exemplos de estudos clínicos com intervenção as investigações que incluem:

- Exposição a medicamentos (assumindo, neste caso específico, a designação de “Ensaio Clínico”);
- Utilização de dispositivos médicos;
- Execução de técnicas cirúrgicas;
- Utilização de transfusão;
- Exposição a radioterapia;
- Terapia celular;
- Intervenção de fisioterapia
- Intervenção de psicoterapia;
- Aplicação de produtos cosméticos e de higiene pessoal.

Devem ainda ser considerados como estudos clínicos intervencionais, as investigações que implicam a participação em sessões de educação individual ou em grupo; a intervenção no regime alimentar; a intervenção de terapêuticas não convencionais e a intervenção no acesso ou organização dos cuidados de saúde (4).

O centro de investigação clínica é o local onde se realizam os estudos clínicos e representa a interface entre a indústria e o doente. O centro está envolvido desde fase de execução do estudo e acompanha todo o processo até ao seu encerramento, assegurando ao promotor as melhores condições para a realização da investigação que garantam a celeridade, eficiência, transparência, confidencialidade e segurança dos participantes e do estudo (8). Na condução das investigações o respeito pelos doentes deve ser assegurado de diferentes formas designadamente através da sua participação informada e acesso ao melhor acompanhamento assistencial.

### ***1.1.2. Principais intervenientes envolvidos na investigação clínica***

A complexidade e o rigor associado ao processo de investigação clínica, e particularmente dos ensaios clínicos, deve-se na sua maioria aos vários intervenientes que neles estão envolvidos e que exigem uma capacidade de articulação determinante para o sucesso desta atividade (9). Entre os principais envolvidos na investigação clínica encontram-

se os doentes, os promotores, as entidades reguladoras, as administrações hospitalares, os centros de ensaio, as equipas de investigação e as *Contract Research Organizations*.

Os **participantes** são indivíduos que aceitam participar voluntariamente nas investigações (7).

O **promotor** é a entidade, singular ou coletiva, responsável pelo planeamento, realização, gestão e financiamento dos estudos clínicos (4). Esta entidade pode ser uma empresa farmacêutica, uma instituição sem fins comerciais ou uma instituição académica.

Habitualmente, o promotor é ou subcontrata uma **Contract Research Organization** (CRO). As CROs são organizações especializadas e focadas nos estudos clínicos que garantem a realização, completa ou parcial, das atividades de desenvolvimento relacionadas aos estudos, como as atividades regulamentares, de monitorização, gestão de dados e farmacovigilância (10).

Uma **CRO académica** é uma organização profissional e especializada com um grande conhecimento científico que disponibiliza serviços completos de gestão e condução de estudos clínicos a entidades como a indústria farmacêutica, a indústria de dispositivos médicos, a biotecnologia, a investigadores e a centros de investigação e universidade com atividades e projetos de investigação dirigidos para a proteção, promoção e melhoria da saúde dos cidadãos, nomeadamente nas áreas de investigação clínica, básica e translacional, com potencial interesse clínico ou em terapêutica e investigação em saúde.

Os **centros de investigação** são organizações de saúde pública ou privadas dotadas de uma estrutura própria dedicada à investigação com recursos técnicos e humanos adequados para a realização dos estudos clínicos (7). Uma vez que a maioria dos centros de investigação está localizada em instituições de saúde, as **administrações hospitalares** constituem frequentemente um interveniente relevante assumindo a responsabilidade pela negociação do contrato financeiro e pela aprovação da realização do estudo clínico no respetivo centro (7).

A **equipa de investigação** inclui os profissionais de saúde responsáveis pela realização dos estudos clínicos. É geralmente composta pelo médico, coordenadores de estudo, enfermeiros e farmacêuticos responsáveis pelo circuito da medicação experimental e outros profissionais responsáveis por atividades laboratoriais e administrativas (7).

Recentemente, surgiram as **Site Management Organizations (SMO)** que desempenham igualmente um papel importante nesta área. Estas organizações fornecem serviços relacionados aos estudos clínicos às CROs ou diretamente aos promotores. Atuam ao nível da estrutura do centro e são responsáveis por fornecer recursos humanos e formação aos investigadores, implementar procedimentos harmonizados, capacitar os centros em

termos de doentes e áreas clínicas e criar redes de investigação ou parcerias com formas de ação e competências harmonizadas (11).

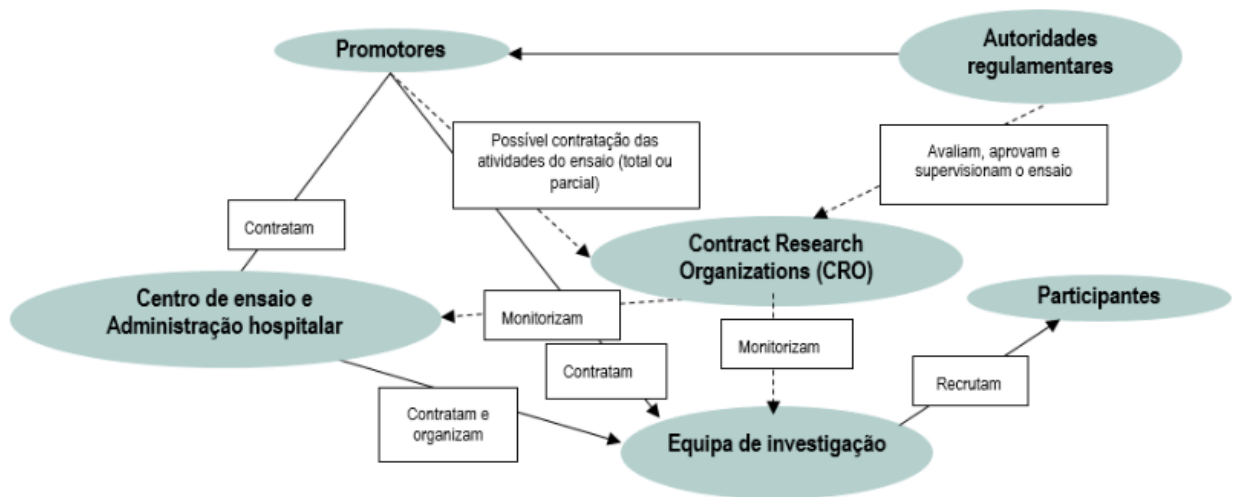
Na Europa, atualmente em desenvolvimento existem as *Clinical Trial Units* (CTUs), conceito similar ao de uma CRO académica. As **Clinical Trials Units** são organizações que dão apoio à realização de investigação clínica com recursos humanos especializados na área. Atuam como centros de competência interdisciplinar para investigação clínica nas suas instituições académicas locais e vizinhas. A sua principal função é apoiar os departamentos clínicos de hospitais universitários no planeamento e execução de investigação clínica orientada para o doente e melhorar a qualidade da investigação clínica (12).

Em relação às **entidades reguladoras** na investigação clínica, para além do Governo que define a política e o quadro regulamentar para o setor, existem outras entidades responsáveis pela regulação dos estudos clínicos, nomeadamente a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), as Comissões de Ética para a Saúde (CES), e a Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNDP).

O **INFARMED** é a entidade reguladora nacional que autoriza a realização de estudos clínicos, monitorizando a segurança da utilização dos medicamentos experimentais, e garantindo o acompanhamento dos mesmos de acordo com a legislação aplicável (13).

A **CEIC** é o órgão independente constituído por profissionais de saúde e outros que avalia os estudos clínicos do ponto de vista ético, assegurando a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos clínicos e garantindo os mesmos junto da sociedade (4). As CES também desempenham um papel ativo no circuito de aprovação estudos através da avaliação ética dos mesmos ao nível das instituições (7).

A **CNDP** é a entidade independente que supervisiona e fiscaliza o cumprimento das leis e regulamentos em matéria de protecção de dados pessoais em rigoroso respeito pelos direitos humanos e pelas liberdades e garantias consagradas na constituição (14).



**Figura 1:** Principais partes interessadas envolvidas na investigação clínica.

Fonte: APIFARMA-ENSP/UNL. *Ensaio Clínicos em Portugal: Consensos e Compromissos* (9).

### 1.1.3. Boas Práticas Clínicas: ICH-GCP

As Boas Práticas Clínicas (BPC) referem-se ao padrão internacionalmente reconhecido de qualidade ética e científica para o desenho, condução, realização, monitorização, auditoria, recolha, análise e notificação de ensaios clínicos, que garante a credibilidade dos dados e dos resultados do estudo e, mais importante, assegura a proteção dos direitos, integridade e a confidencialidade dos participantes em estudo (10).

Estas diretrizes estabelecem os princípios para a investigação clínica e são aplicadas na União Europeia, Japão e Estados Unidos da América, fornecendo um padrão uniforme para estas regiões, o que facilita a aceitação mútua dos dados clínicos pelas autoridades reguladoras envolvidas.

As BPC asseguram a proteção dos participantes e promovem a qualidade científica dos estudos clínicos e dos seus resultados. Além disso, prevêm a implementação de um sistema abrangente de controlo e de garantia de qualidade na investigação clínica de forma a facilitar a aceitação mútua dos dados clínicos pelas autoridades regulamentares (10). Num centro de investigação clínica, é necessário que toda a equipa de investigação esteja ciente e cumpra as diretrizes da BPC e os requisitos regulamentares aplicáveis à investigação clínica.

Assim, com o intuito de atender a esta necessidade, a TransCelerate BioPharma, uma organização sem fins lucrativos que colabora com a comunidade de I&D biofarmacêutica, definiu os critérios mínimos para o treino em BPC do investigador e da restante equipa de investigação de forma a permitir o reconhecimento mútuo do treino em BPC (15). Segundo esta organização, para atender a esses critérios mínimos, o treino deve basear-se nos seguintes capítulos das BPC:

- Visão Geral das Boas Práticas Clínicas;
- Princípios das BPC;
- Responsabilidades do Investigador.

### ***1.1.3 a) Visão geral das Boas Práticas Clínicas***

O conhecimento de conceitos básicos inerentes a investigação clínica é crucial para a condução da atividade, nomeadamente a definição de (10):

- **Investigador:** pessoa responsável pela condução dos ensaios clínicos no centro de investigação. Caso o estudo seja realizado por uma equipa multidisciplinar, o investigador é o líder e pode ser chamado de investigador principal.
- **Subinvestigador:** qualquer membro da equipa de investigação, designado ou supervisionado pelo investigador, que executa o estudo e/ou toma decisões importantes relacionadas ao ensaio.
- **Promotor:** como já referido anteriormente, é a entidade responsável pela gestão e financiamento do estudo.

### ***1.1.3 b) Princípios das Boas Práticas Clínicas***

São 13 os princípios fundamentais da investigação clínica e estão inseridos no segundo capítulo das BPC. Eles são autoexplicativos e quando sintetizados ditam que (10):

- Todos os estudos clínicos devem ser conduzidos de acordo com os princípios éticos da IC, evidências científicas sólidas e protocolos claros e detalhados, previamente submetidos e aprovados pelas autoridades competentes.
- Os benefícios da realização do ensaio devem sempre superar os riscos associados.
- Os direitos, segurança e bem-estar dos participantes do estudo são o primado de qualquer investigação e devem ser preservados mediante a obtenção de consentimento informado e a manutenção da confidencialidade.
- O cuidado médico ao participante deve ser prestado por pessoal qualificado e com experiência adequada.
- Os registos dos estudos devem ser facilmente acessíveis e recuperáveis de maneira a permitir relatórios, interpretações e verificações precisas.
- Todos os produtos em investigação devem ser produzidos e utilizados de acordo com as Boas Práticas de Fabrico.



### **1.1.3 c) Responsabilidades do investigador**

No que toca às qualificações e acordos, o investigador deve demonstrar evidência de treino e qualificação adequada, incluindo a educação, formação e experiência em IC. Além disso, deve ainda possuir conhecimento das BPC e requisitos regulamentares aplicáveis e garantir o seu cumprimento bem como a familiarização com o medicamento experimental. Sempre que necessário, o investigador deve permitir a monitorização e auditoria pelo promotor e a inspeção pelas autoridades reguladoras competentes. No centro, o investigador deve manter uma lista de pessoas devidamente qualificadas com funções significativas relacionadas ao estudo por si degeladas.

O investigador é responsável por assegurar os recursos adequados ao longo do estudo, nomeadamente, o potencial de recrutamento de doentes elegíveis, tempo suficiente para conduzir o estudo, pessoal qualificado e instalações adequadas, formação adequada da equipa sobre o protocolo, medicamento experimental e funções, e supervisão das atividades, garantindo a qualificação da equipa e implementando procedimentos que assegurem a integridade dos dados.

Na fase inicial, o investigador é quem obtém o parecer favorável do protocolo e todos os documentos relacionados ao estudo (por exemplo, consentimento informado). Após a autorização do protocolo pelas autoridades competentes, o investigador conduz o estudo de acordo com o protocolo aprovado, com as BPC e com os requisitos regulamentares aplicáveis.

No que respeita ao medicamento experimental, a sua utilização e armazenamento, deve seguir as instruções do protocolo e estar a cargo do investigador ou de um indivíduo apropriado que esteja sob a sua supervisão.

O consentimento informado é um documento no qual o indivíduo confirma voluntariamente sua vontade de participar no estudo, depois de ter sido informado de todos os aspetos inerentes ao estudo que são relevantes para a sua participação. O investigador deve estar envolvido em todo o processo de obtenção do consentimento informado, desde a sua aprovação até à sua obtenção, por escrito, pelos indivíduos do estudo.

Ao longo do estudo, o investigador deve cumprir os deveres de recolha, registo e notificação de todas as reações e eventos adversos conforme o protocolo e assegurar que as informações clínicas são recolhidas e estão contidas nas fichas clínicas, garantindo sempre a confidencialidade dos dados.

Após a conclusão do estudo, o investigador deve fornecer às autoridades competentes o relatório final do estudo e sempre que ocorram razões justificativas, deve propor ao promotor, alterações ao protocolo ou mesmo a suspensão do estudo (10).

#### **1.1.4. Enquadramento ético da investigação clínica**

A ética desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da investigação clínica ao proteger os indivíduos em estudo (16). Embora exista um consenso relativo no que se refere ao enquadramento geral ético da investigação clínica, cada estudo clínico possui as suas especificidades o que exige uma avaliação detalhada do protocolo e metodologia utilizada bem como uma monitorização completa do processo de investigação, tendo sempre em conta a segurança e o acompanhamento do participante (9).

São dois os principais documentos de referência que orientam a condução ética da investigação clínica (17):

- Código de Nuremberga (1947): reúne um conjunto de dez princípios éticos básicos para proteção dos participantes em ensaios clínicos que incluem: o consentimento informado voluntário dos participantes em investigação, justificação científica para a investigação e a proteção dos participantes.
- Declaração de Helsínquia (2013): reúne um conjunto de regras de conduta subjacentes a realização de investigação com seres humanos que reforçam, entre outros aspetos, que:
  - A investigação clínica deve ser precedida e baseada em resultados de experimentação laboratorial e animal.
  - Os protocolos de investigação devem ser revistos por uma comissão de ética independente.
  - É necessário a obtenção do consentimento informado do participante em estudo.
  - A investigação deve ser conduzida por indivíduos médica e cientificamente qualificados.
  - Os riscos não devem exceder os benefícios.

Os requisitos éticos atualmente vigentes (como o consentimento informado, seleção dos participantes, relação benefício/risco favorável) provêm dos documentos anteriormente descritos e estão cobertos por dois códigos éticos internacionais, a Declaração de Helsínquia e as BPC (Figura 2) (17).

Validade científica	•A investigação necessita de uma metodologia rigorosa com os objetivos e métodos bem definidos a priori e de acordo com as melhores práticas científicas.
Justa seleção de participantes	•Os critérios de elegibilidade deverão ter como base os objetivos científicos do estudo e não a vulnerabilidade, privilégio ou outros fatores não relacionados com a investigação.
Rácio risco-benefício	•Os benefícios futuros para os indivíduos e para a sociedade terão de ser superiores aos riscos para os participantes.
Revisão independente	•Os estudos deverão ser avaliados e monitorizados por painéis independentes para minimizar potenciais conflitos de interesse e verificar o cumprimento dos princípios éticos e metodológicos.
Consentimento informado	•Os participantes terão de aceitar participar nos estudos, explicados numa linguagem acessível os objetivos, métodos, riscos e benefícios do estudo.
Respeito pelos participantes	•Deverá estar sempre salvaguardada a privacidade dos participantes, a possibilidade de sair do estudo e uma monitorização contínua da sua saúde e bem-estar.
Valor clínico e social	•A resposta à pergunta de investigação terá de ser útil à sociedade e contribuir para uma melhoria no conhecimento científico relacionado com a saúde.

**Figura 2:** Ética na investigação clínica.

Fonte: APIFARMA-ENSP/UNL. *Ensaio Clínicos em Portugal: Consensos e Compromissos* (9).

Dada a complexidade de interesses e intervenientes envolvidos na investigação que não têm necessariamente capacidade de autorregulação ética, compete às comissões de ética, a cujos membros se exige informação científica, isenção e independência, proteger os indivíduos dos estudos clínicos (18).

Estas entidades preocupam-se prioritariamente com a segurança dos participantes, para que estes não corram riscos desnecessários em investigações sem justificação científica, privilegiando a equidade, evitando discriminações ou enviesamentos e considerando critérios de transparência em vigor na investigação, designadamente no que se refere às contrapartidas a acordar entre promotor, centro de investigação e investigador (19).

A CEIC criada pelo Decreto-Lei n.º46/2004 é regulada não só por normas legais, mas sobretudo pelos princípios éticos subjacentes à investigação clínica, priorizando normas conducentes ao rigor de todos os projetos de investigação clínica (16). Para alcançar os objetivos, a CEIC faz a avaliação prévia e monitorização de todos os estudos clínicos que lhe são submetidos.

A avaliação do protocolo do estudo pela comissão de ética é exigida pelos padrões éticos internacionais da investigação clínica, bem como pelas leis locais. Cabe à Comissão de Ética avaliar a pertinência e a conceção do protocolo, o perfil de benefício-risco do estudo, a habilitação da equipa de investigação, os recursos humanos e materiais disponíveis nos centros

de investigação, as disposições sobre indemnização e compensação por danos, os seguros, os montantes e as modalidades de retribuição dos investigadores e participantes, as modalidades de recrutamento, o modo como é garantida a autonomia dos voluntários - nomeadamente no em relação à adequação da informação a prestar e ao procedimento para a obtenção do consentimento informado - e, ainda, o circuito e acessibilidade do medicamento experimental (20).

### ***1.1.5. Enquadramento regulamentar da investigação clínica***

A investigação clínica é extremamente regulada, tanto a nível nacional como europeu. A legislação comunitária constituiu um marco importante uma vez que veio permitir a livre circulação e em segurança dos medicamentos para uso humano e a eliminação dos obstáculos no que respeita à sua comercialização (21).

A nível nacional, a condução de estudos clínicos é regulada pela Lei n.º 21/2014 de 16 de abril - Lei de Investigação Clínica - alterada pela Lei n.º 73/ 2015, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho. Além desta, toda a regulamentação nacional e europeia complementar à implementação desta diretiva, incluindo a legislação e normas orientadoras compiladas no Volume 10 da Eudralex, mantêm-se aplicáveis (13).

Ao nível comunitário, foi aprovado o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho a 16 de abril, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, que revoga a Diretiva 2001/20/CE. Esta legislação é diretamente aplicável a todos os ensaios clínicos realizados na União Europeia.

#### ***1.1.5 a) Legislação Europeia***

As normas atualmente em vigor para a condução de estudos clínicos na Europa são:

- **Declaração de Helsínquia (Fortaleza, 2013):** Princípios Éticos para a Investigação Médica em Seres Humanos.
- **Diretiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril:** Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução de ensaios clínicos de medicamentos de uso humano.
- **Diretiva 2001/83/EC de 6 de novembro:** Estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.

- **Diretiva 2003/94/CE de 8 de outubro:** Estabelece princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano.
- **Diretiva 2004/27/EC de 31 de março:** Altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.
- **Diretiva 2005/28/EC de 8 de abril:** Estabelece princípios e diretrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos.
- **Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014:** relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.

### **Normas ICH**

Relativamente às normas criadas pela *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, destacam-se:

- E3** - Nota para Orientação sobre a Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Estudos Clínicos (CPMP/ICH/137/95).
- E6** - Boas Práticas Clínicas (CPMP/ICH/135/95).
- E8** - Considerações Gerais para os Ensaio Clínicos (CPMP/ICH/291/95).

### **Normas da Comissão Europeia (CE)**

EudraLex - Volume X

- Capítulo I: Submissão e Formulário de Submissão.
- Capítulo II: Monitorização e Farmacovigilância.
- Capítulo III: Qualidade do Medicamento Experimental.
- Capítulo IV: Inspeções.
- Capítulo V: Informação Adicional.
- Capítulo VI: Legislação.

#### **1.1.5 b) Legislação em Portugal**

Segundo o INFARMED, a legislação aplicável aos estudos clínicos em Portugal é:

- **Lei n.º 21/2014, de 16 de abril** - Aprova a lei da investigação clínica que revoga a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto.

- **Lei n.º 73/2015, de 27 de julho** - Primeira alteração à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, fixando as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos.

Diplomas relativos à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril:

- **Portaria n.º 135-A/2014, de 1 de julho** - Aprova a composição, o financiamento e as regras de funcionamento, bem como a articulação entre a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e as Comissões de ética para a saúde (CES).
- **Portaria n.º 63/2015, de 5 de março** - Fixa as taxas que são devidas pelos atos prestados no âmbito da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril;
- **Portaria n.º 64/2015, de 5 de março** - Estabelece as normas de funcionamento da Rede Nacional de Comissões de Ética para a Saúde;
- **Portaria n.º 65/2015, de 5 de março** - Estabelece as regras de funcionamento do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC);
- **Despacho n.º 2291/2015, de 5 de março** - Designa os membros da comissão coordenadora do RNEC.

- **Decreto-Lei n.º 176/2006**, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento.

- **Decreto-Lei n.º 102/2007**, de 2 de abril - Estabelece os princípios, diretrizes de boas práticas clínicas e os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação dos medicamentos experimentais para uso humano, transpondo para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2005/28 CE, da Comissão, de 8 de abril.

- **Lei n.º 67/98 de 26 outubro** - Lei da Proteção de Dados Pessoais - transpõe para a ordem jurídica portuguesa a Diretiva n.º 95/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de outubro de 1995, relativa à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento dos dados pessoais e à livre circulação desses dados.

- **Lei n.º 12/2005 de 26 de janeiro** - Informação genética pessoal e informação de saúde.

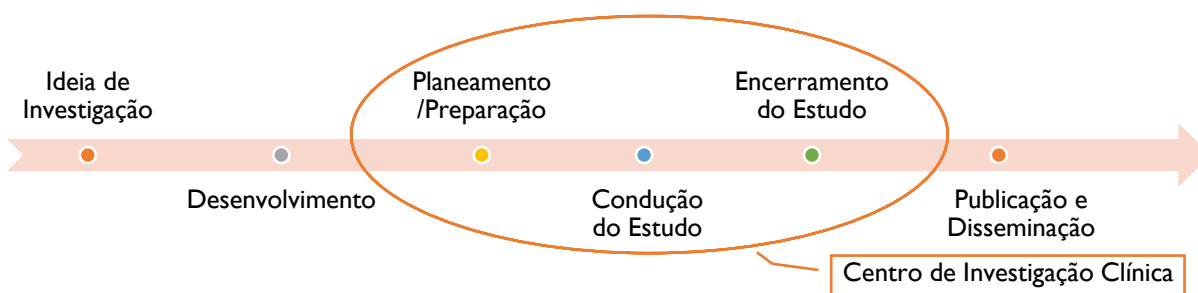
- **Decreto-Lei n.º 131/2014 de 29 de agosto** - Regulamenta a Lei n.º 12/2005 ao nível da proteção e confidencialidade da informação genética, das bases de dados genéticos humanos com fins de prestação de cuidados de saúde e investigação em saúde, das condições de oferta e realização de testes genéticos e ao nível da segurança da consulta de genética médica.

### 1.1.6. Circuito dos estudos clínicos num centro de investigação clínica

Um ensaio clínico desenvolve-se ao longo de várias etapas que vão desde o desenho, planeamento, à execução do estudo e posterior encerramento.

O centro de investigação entra no circuito do ensaio clínico, habitualmente, na sua fase de execução, que inicia quando promotor procede à identificação dos investigadores e dos centros de investigação. Depois de identificado o centro, passa-se à autorização do pedido de realização do ensaio, à sua condução e posteriormente ao seu encerramento e publicação de resultados. Assim, as principais etapas para a implementação de um estudo num centro de investigação são as seguintes (22):

1. Identificação do centro – exequibilidade e qualificação;
2. Submissão do estudo às entidades reguladoras;
3. Visita de início de estudo;
4. Condução do estudo;
5. Visita de encerramento.



**Figura 3:** Circuito dos estudos clínicos.

Fonte: PtCRIN,2015.Clinical Trial Road Map (23).

#### 1.1.6 a) Identificação do centro – Exequibilidade e qualificação

Nesta primeira fase realiza-se o contacto inicial entre o promotor ou o investigador principal que pretende desenvolver ou implementar um projeto de investigação, e o centro de investigação (24). São fornecidas as informações iniciais relacionadas com a fase do estudo, a área terapêutica em estudo, as características do produto em investigação, os principais critérios elegibilidade do estudo e finalmente, o grau de qualificação necessário da equipa. A documentação relativa a estes pontos é discutida com o investigador ou enviada para o centro e é aplicado um questionário de exequibilidade.

O questionário de exequibilidade é umas das etapas iniciais para a implementação de um estudo clínico num centro de investigação. Este questionário tem o objetivo de avaliar as condições do centro de investigação clínica, a disponibilidade do investigador e fornecer as principais características, desafios e exigências do estudo à equipa de investigação (24). Esta estratégia ajuda a garantir a alocação ideal de recursos, eficiência operacional e a viabilidade financeira da implementação de um determinado estudo no centro (25).

Após revisão das respostas dadas no que toca à população de doentes em estudo, equipamentos disponíveis no centro e formação da equipa, o promotor realiza a visita inicial ao centro, denominada por visita de pré-estudo ou de qualificação. Esta visita pretende confirmar as respostas fornecidas no questionário de exequibilidade. Discutem-se as informações relativas ao produto de investigação, ao protocolo, à população em estudo, à capacidade do investigador para conduzir o estudo e avalia-se a logística do centro e dos recursos humanos existentes.

Todos os profissionais que integram equipa de investigação são reunidos neste momento. Posteriormente, discutem-se as visitas de monitorização a realizar durante o estudo, define-se o sistema de garantia e controlo de qualidade do estudo e dos seus documentos fonte, o sistema de remuneração da equipa, as *timelines* e os procedimentos específicos da administração hospitalar (24).

Também é nesta visita que se obtém junto do investigador ou do coordenador do estudo, os documentos necessários para o processo de submissão do estudo clínico (22). Estes documentos incluem a declaração das condições do centro para a realização do estudo, o parecer ético do comité de ética, o protocolo assinado pelo investigador principal, os *curriculum vitae* dos investigadores e da restante equipa e o contrato financeiro celebrado entre o promotor e o centro de estudos clínicos (24).

### **1.1.6 b) Submissão às autoridades**

Após a obtenção de toda a documentação necessária relativa ao estudo clínico, ao produto em investigação e ao(s) centro(s) participante(s) é necessário submeter o estudo às autoridades competentes - nomeadamente ao INFARMED, à CEIC e à CNDP - para revisão, aceitação, e/ou permissão da realização do estudo (10).

Paralelamente, ao processo de submissão às autoridades reguladoras é permitida a submissão das propostas de realização do estudo no centro de investigação clínica. Após o estudo ser autorizado pelas autoridades reguladoras, o contrato é assinado pela administração do centro de investigação permitindo o início do estudo (24).



### **1.1.6 c) Visita de início de estudo**

Recebidas as autorizações e parecer favorável de todas as entidades regulamentares, o próximo passo é a realização da visita de início. Nesta etapa, o promotor dirige-se ao centro para dar formação aos membros da equipa de investigação e formalizar a abertura do recrutamento no centro.

Um dos principais objetivos desta visita é capacitar os membros da equipa de investigação para a realização do estudo de modo a assegurar que compreendem toda a informação e procedimentos necessários (24). Todo o pessoal envolvido no estudo deve ser treinado em Boas Práticas Clínicas e deve receber treino adequado sobre os procedimentos específicos do estudo (10,25). Uma apresentação deve ser feita integrando todos os aspetos básicos do estudo, por exemplo procedimentos científicos, metodológicos, regulamentares, éticos, de segurança e práticos, meios de comunicação e responsabilidades (26).

No final desta visita, normalmente, o centro de investigação está pronto para iniciar a fase de recrutamento do estudo.

### **1.1.6 d) Condução do estudo**

A implementação e execução dos estudos clínicos deve estar em total e rigoroso acordo com o protocolo de estudo aprovado aquando das autorizações das entidades regulamentares e do conselho de administração do centro selecionado.

A condução do estudo inclui a fase de recrutamento, que acaba quando o último doente é incluído, a fase de acompanhamento que termina quando é realizada a última visita do último doente e a fase de recolha final de dados (22). Cada uma destas etapas tem objetivos críticos que têm de ser cumpridos ao longo do estudo.

Na primeira fase, o objetivo principal é a obtenção do número participantes definido, no período de tempo originalmente estipulado para a atividade. Na segunda fase é a recolha de dados e o seguimento dos doentes que pode ser realizados através de vários formatos, por exemplo, visitas presenciais ou consultas, por meio de cartas, telefonemas, mensagens de texto, *e-mail* ou o retorno de *kits* de exames médicos (25). Na última fase, o objetivo principal é a recolha final dos dados e o cumprimento dos prazos para realização das consultas associadas ao estudo (22). A recolha de dados pode ser realizada por meio de vários métodos ao longo do estudo incluindo registos médicos, em papel ou eletrónicos, formulários específicos para o estudo preenchidos em cada centro ou métodos locais de recolha de dados eletrónicos (25).

### ***1.1.6 e) Encerramento do estudo***

Habitualmente, o encerramento do estudo no centro de investigação clínica é determinado pelo protocolo do estudo. No entanto, uma suspensão antecipada pode acontecer devido à inexistência de recrutamento num determinado centro, elevada incidência de acontecimentos/reações adversas ou por se ter demonstrado a ineficácia do medicamento experimental numa análise provisória.

Na visita final de encerramento, o monitor procede a recolha de todos os materiais do centro de ensaio e são discutidas as responsabilidades relativas ao local e ao tempo de armazenamento dos documentos associados ao estudo, sendo o período mínimo de 15 anos segundo a legislação em vigor (25).

No final, considerando o tipo de estudo, a CEIC/CES solicita o envio da notificação referente ao encerramento do estudo e entrega de cópia do relatório final.

## **1.2. Atividade de investigação clínica em Portugal**

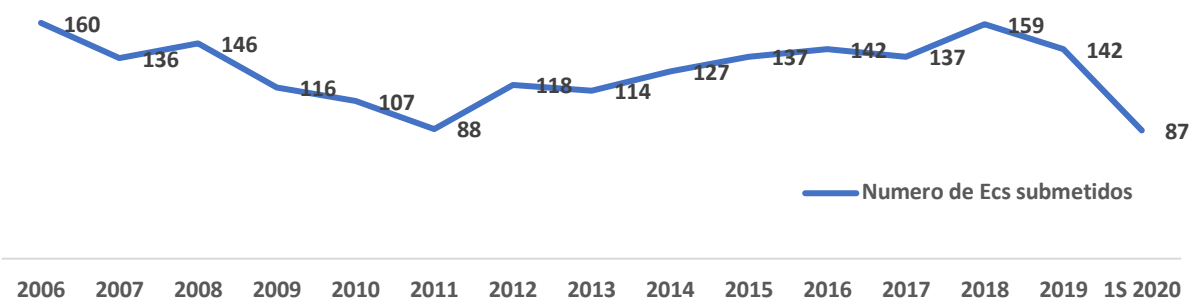
### ***1.2.1. Ensaaios clínicos em Portugal***

A investigação clínica, e particularmente os ensaios clínicos, e a investigação translacional são áreas de interesse estratégico reconhecido há vários anos em Portugal. A par desse reconhecimento generalizado entre os agentes do setor da saúde portugueses, a constatação do relevante potencial do nosso país, mas também a necessidade de serem efetuadas melhorias ao nível das políticas e do investimento nessas áreas, de forma a potenciar os efeitos positivos na sociedade e na economia é unânime nesta área.

Portugal apresenta um potencial científico e condições excelentes para se tornar uma referência internacional no que respeita à investigação clínica, nomeadamente ao nível das suas instituições de saúde e investigação e competência profissional. Apesar disso, ainda não alcançou o nível de realização de ensaios clínicos expectável face as suas condições, apresentando uma taxa de ensaios clínicos por milhão de habitante entre as mais baixas da Europa Ocidental (7).

Entre 2006 e 2012, o número de ensaios clínicos submetidos em Portugal diminuiu, o que constituiu um dado revelador de uma perda competitiva de potencial de investigação clínica (7). Contudo, desde 2012 até à atualidade, esse número tem vindo a aumentar (Gráfico 1).

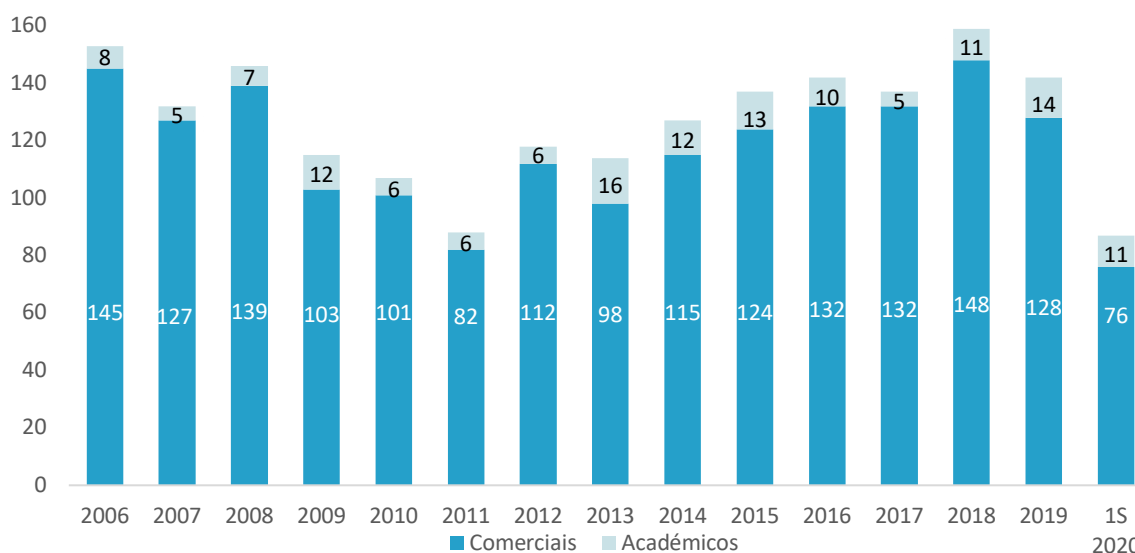
Tendo em conta a mais recente avaliação estatística do INFARMED, no primeiro semestre de 2020, foram submetidos 87 pedidos de realização de ensaios clínicos em Portugal, representando um acréscimo de 28% face ao mesmo período de 2019.



**Gráfico 1:** Evolução do número de ensaios clínicos submetidos em Portugal desde 2006 até ao 1º semestre de 2020.

Fonte: INFARMED, 2020. Estatísticas de Avaliação de Ensaios Clínicos (27).

Quanto ao tipo de promotor, os ensaios comerciais continuam a ter maior expressão em Portugal. Dos 87 ensaios submetidos, 76 são comerciais e 11 são académicos, respetivamente mais 25% e 57% do que no período homólogo de 2019.

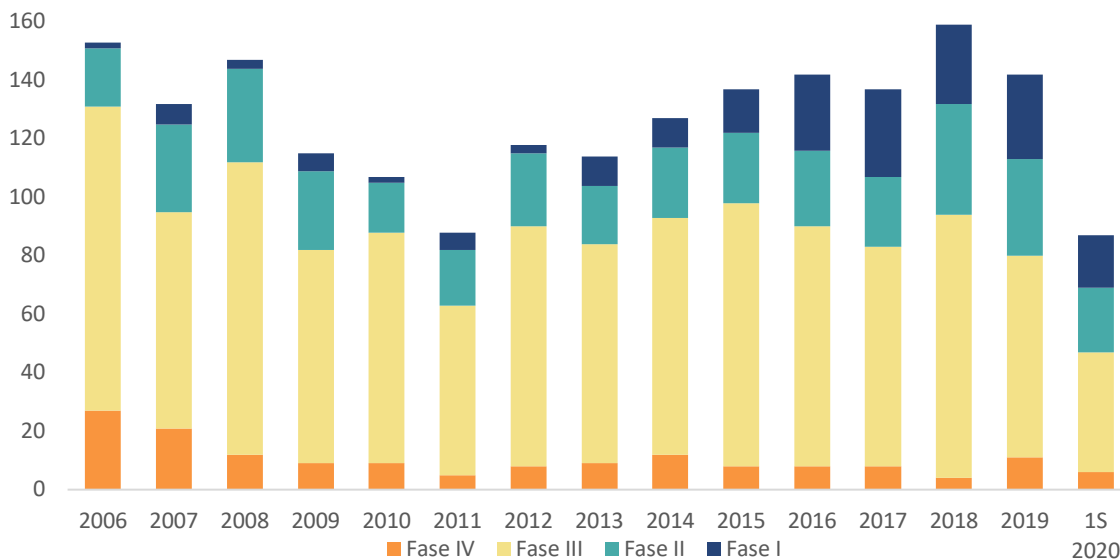


**Gráfico 2:** Evolução do número de ensaios clínicos submetidos por tipo de promotor em Portugal de 2006 até ao 1º semestre de 2020.

Fonte: INFARMED, 2020. Estatísticas de Avaliação de Ensaios Clínicos (27).

Os ensaios clínicos de fase III continuam a ser predominantes relativamente às restantes fases de desenvolvimento do medicamento, no entanto verificou-se um aumento no número de pedidos generalizado para ensaios de fases I (18 pedidos em 2020, contra 10 em

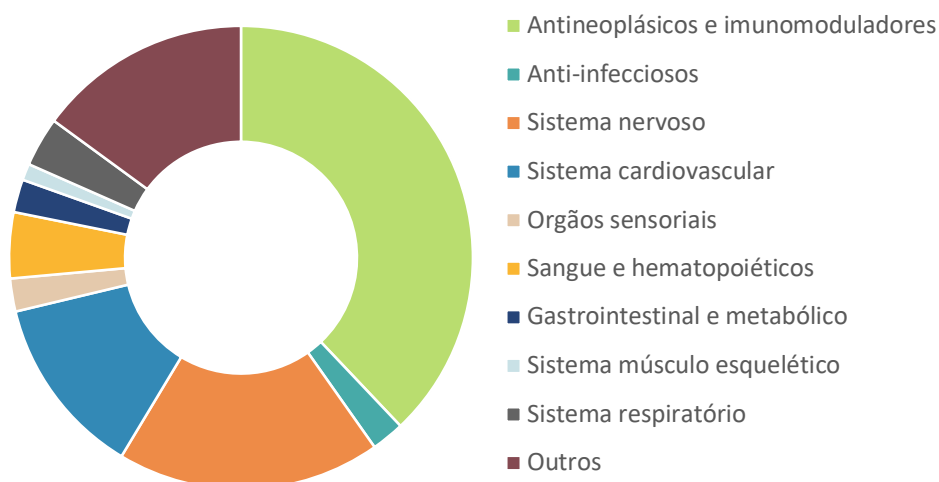
2019), II (22 contra 17) e III (41 contra 34). O número de ensaios de fase IV diminuiu ligeiramente (de 7 para 6).



**Gráfico 3:** Evolução do número de ensaios clínicos submetidos por fase em Portugal desde 2006 até ao 1º semestre de 2020.

Fonte: INFARMED, 2020. *Estatísticas de Avaliação de Ensaio Clínicos (27)*.

As áreas dos antineoplásicos e imunomoduladores são as que possuem maior representatividade no que toca à realização de ensaios nas diferentes áreas terapêuticas. No primeiro semestre de 2020, 33 ensaios foram realizados nessa área, seguida da área do sistema nervoso com 16 ensaios realizados e do sistema cardiovascular com 11 ensaios.



**Gráfico 4:** Repartição dos ensaios clínicos submetidos por área terapêutica em Portugal no 1º semestre de 2020.

Fonte: INFARMED, 2020. *Estatísticas de Avaliação de Ensaio Clínicos (27)*.

De acordo com o estudo da APIFARMA, 2019 no que respeita aos recursos humanos na área de investigação clínica em Portugal, uma evidência particularmente importante é a escassez de tempo dedicado à atividade pelos investigadores que estão envolvidos apenas a tempo parcial. A outra é a falta de recursos humanos capacitados em investigação clínica.

Ao nível da organização e infraestruturas de IC, Portugal apresenta barreiras que têm contribuído para a perda contínua de competitividade. São elas:

- A reduzida valorização da investigação clínica pelas administrações hospitalares;
- A limitação das estruturas de coordenação e suporte a ensaios clínicos;
- A cooperação insuficiente entre as diferentes partes envolvidas na IC.

Este cenário traz implicações negativas, tais como, falta de profissionalização das unidades para a investigação clínica, dificuldade acrescida para os investigadores académicos, falta de eficiência do centro, maior necessidade de acompanhamento pelo promotor e falta de iniciativas conjuntas para a promoção e desenvolvimento da atividade (7).

### ***1.2.2. Importância dos estudos clínicos em Portugal***

O processo de desenvolvimento de novos medicamentos e fornece um conjunto de benefícios claros, diretos e indiretos, para o desenvolvimento científico, social e económico do país (9).

Economicamente, segundo o estudo da APIFARMA, 2019 no ano de 2017 estimou-se que cada euro investido nesta atividade, proporcionou um retorno de 1,99 euros para a economia portuguesa, correspondente a um impacto económico total (direto e indireto) de 87 milhões de euros nesse ano (7).

De um modo geral, os principais benefícios dos ensaios clínicos são observados em três áreas distintas, consoante os beneficiários, e estão descritos abaixo:

#### **Para os doentes**

- Acesso precoce e gratuito a tratamentos inovadores. Os ensaios clínicos permitem, aos seus participantes, o acesso precoce e gratuito a tratamentos inovadores antes de estes estarem, de outra forma, disponíveis no mercado, isto é, ainda em fase de ensaios clínicos.
- Benefício para futuros doentes. Os ECs permitem obter conhecimentos úteis para desenvolver novos tratamentos que poderão beneficiar futuros doentes.

- Melhoria dos cuidados assistenciais. Os elevados padrões de rigor, qualidade e organização impostos pela metodologia de investigação clínica contribuem para a melhoria dos diversos serviços prestados nas unidades de saúde.
- Potencial para aumentar qualidade e/ou tempo de vida do doente. Muitas vezes, os ECs representam o último recurso para melhorar a qualidade de vida ou salvar a vida do doente.

### **Para a economia**

- Redução da despesa pública e contributo para a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS). O tratamento dos participantes incluídos em ensaios clínicos, anteriormente suportado e prescrito pelo SNS, é financiado pelos promotores.
- Criação de valor para outras indústrias. Os ECs induzem a criação de valor para outras indústrias através da aquisição de bens e serviços tais como a criação e manutenção de infraestruturas, aquisição de equipamentos e consumíveis médicos e serviços externos.
- Criação de emprego. Aumento de emprego qualificado no país devido à necessidade de reforço da estrutura de recursos humanos nas unidades de investigação das empresas farmacêuticas, mas também nos centros de estudo e CROs.

### **Para a comunidade científica**

- Estabelecimento de redes de investigação, nacionais e internacionais.
- Aumento do conhecimento científico. Os ECs desencadeiam frequentemente novas perceções ou ramos de estudo, contribuindo para o desenvolvimento de novas moléculas e terapêuticas e conseqüentemente, para a criação e inovação do conhecimento científico do país.
- Desenvolvimento de equipas de investigação. As atividades de investigação contribuem para o desenvolvimento científico dos investigadores e para a criação de centros de excelência.

## **1.3. Centros de investigação clínica em Portugal**

Os centros de investigação clínica devem promover o desenvolvimento de investigação em áreas prioritárias, estimulando a colaboração entre os vários serviços e entidades idênticas e académicas nacionais e internacionais. Além disso devem contemplar um sistema de

incentivos e de apoio à formação dos colaboradores (profissionais de saúde e de investigação), dinamizando a realização de ações de formação em diversas áreas de investigação (28). Entre outros aspetos, é fundamental que tenham uma dotação financeira específica anual para financiamento de projetos de investigação (29).

Dependendo da sua localização nos diferentes tipos de estabelecimentos, estas organizações podem ser (30):

- Centros de investigação académicos,
- Institutos de investigação privados,
- Laboratórios governamentais,
- Hospitais públicos e privados,
- *Contract Research Organizations*,
- Investigadores e redes baseadas na prática,
- Departamentos de saúde pública,
- Empresas farmacêuticas, biotecnologia ou de assistência médica,
- Centro de saúde comunitário,
- Investigadores e rede de organizações de manutenção de saúde.

Reconhecendo a elevada importância clínica e económica da investigação clínica e das infraestruturas de investigação, a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, veio criar um novo quadro de atuação nesta matéria através da criação do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC).

O RNEC é uma ferramenta de registo e divulgação de todos os estudos clínicos a decorrer em Portugal (31). Esta plataforma é utilizada para realizar a submissão dos estudos ao INFARMED e à CEIC. O registo/submissão na plataforma é obrigatório e é feita pelo promotor do estudo. Para tal é necessário fazer um pré-registo dos centros de estudo e investigadores. Nesta plataforma é assim possível conhecer o número geral de centros de investigação portugueses onde estão a decorrer presentemente estudos clínicos. Segundo os dados mais recentes do RNEC, até à data estão registados cerca de 450 centros de investigação clínica em Portugal, sendo que a grande maioria está localizada em hospitais públicos e privados (32).

A *Portuguese Clinical Research Infrastructure Network* (PtCRIN) também fornece informações relevantes acerca dos CICs de Portugal. Atualmente, a PtCRIN é o único local que disponibiliza informações detalhadas sobre os centros de investigação clínica portugueses. De acordo com o seu último relatório em 2017 (33), os centros de investigação clínica que integram este consórcio nacional são:

- Centro Clínico Académico - Braga (2CA-Braga)

- Centro Hospitalar Cova Beira (CHCB)
- Centro Hospitalar de Leiria (CHL)
- Centro Hospitalar do Algarve (CHAlg)
- Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV)
- Centro Hospitalar do Porto (CHP)
- Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC)
- Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (CHLO)
- Centro Hospitalar São João (CHSJ)
- Centro Hospitalar Universidade Coimbra (CHUC)
- Centro Investigação Clínica - Centro Académico de Medicina de Lisboa (CIC-CAML)
- Grupo Luz Saúde
- Hospital Fernando Fonseca (HFF)
- Hospital do Santo Espírito da Ilha Terceira (HSEIT)
- Instituto de Patologia Mol. e Imunologia (IPATIMUP)
- Instituto Português de Oncologia - Lisboa (IPO-L)
- Instituto Português de Oncologia - Porto (IPO-P)

Anteriormente, no relatório de 2015 (34), os centros de investigação clínica portugueses com mais de cinco ensaios clínicos ativos foram apresentados com uma descrição em detalhe tendo em conta os critérios mínimos para uma correta condução dos estudos em curso. Esses critérios incluíram:

- Estrutura interna para a investigação clínica
- Gestão financeira
- Instalações e equipamentos especificamente alocados para os estudos
- Recursos humanos dedicados aos estudos
- Treino e comunicação
- Gestão da qualidade
- Tipologia de estudos

Além da capacidade de implementar e conduzir estudos clínicos, os centros de investigação portugueses, na sua maioria, dispõem ainda de serviços complementares como:

- Gestão de amostras biológicas
- Controlo de qualidade
- Gestão financeira

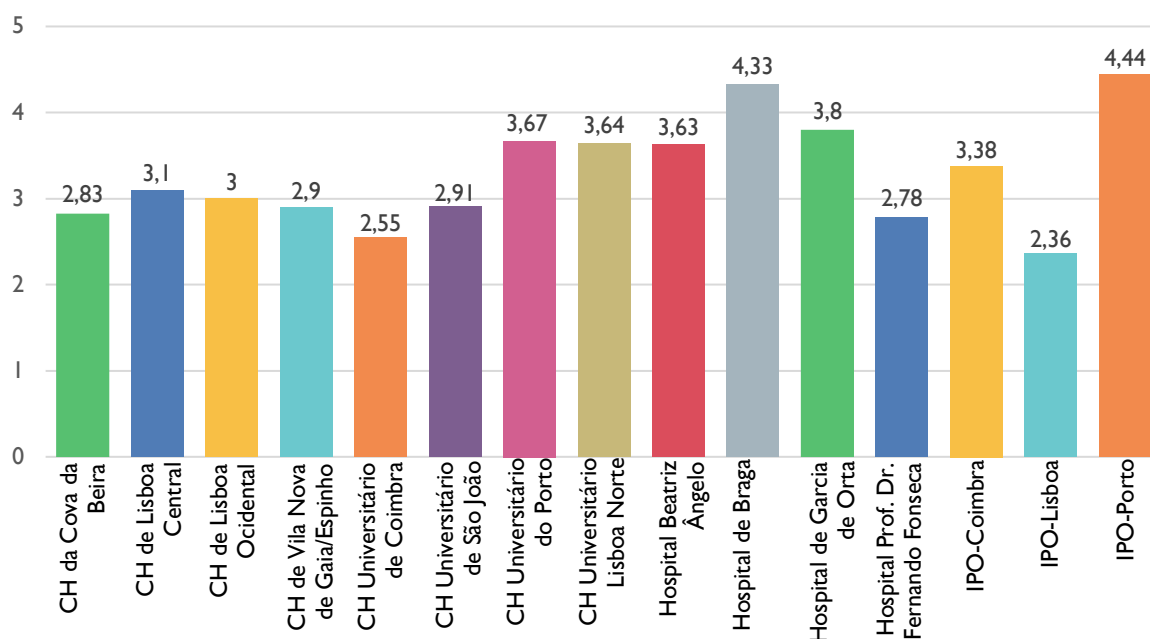


- Gestão de projetos
- Monitorização

Para a PtCRIN um centro de investigação clínica é assim reconhecido como uma organização que possui um conjunto de especificidades e infraestruturas próprias e dedicadas para desenvolver estudos clínicos. Alguns exemplos desses atributos incluem: camas, equipamentos médicos, profissionais de saúde especializados e dedicados, incluindo equipa médica e de enfermagem qualificada, permitindo a inclusão de doentes nas fases iniciais dos ensaios com medicamentos (12).

No que respeita ao desempenho dos centros de investigação portugueses foi realizada recentemente uma sondagem da *Worldwide Health Headlines (W2H)*, um grupo de trabalho, onde foram questionados os promotores farmacêuticos sobre os centros de investigação com melhor desempenho em Portugal (35). Nessa sondagem foi pedido aos inquiridos que classificassem o desempenho dos centros de ensaios, de entre os listados, com os quais tenham trabalhado, tendo em consideração a presente experiência da organização/empresa na promoção de ensaios clínicos em Portugal.

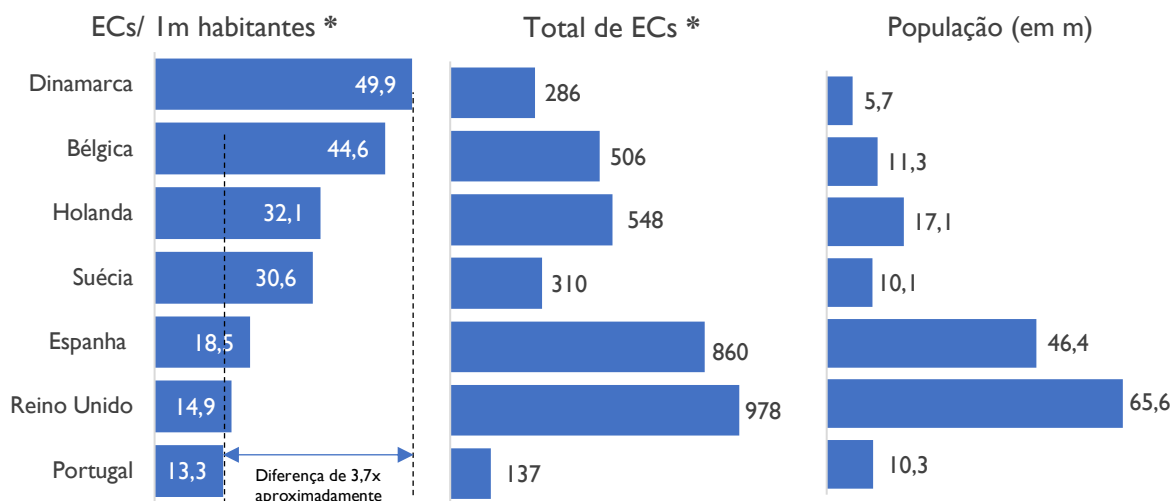
O IPO-Porto, o Hospital de Braga e o Hospital Garcia Orta atingiram a classificação mais alta o que significa que apresentam um nível de desempenho superior quando comparados com os restantes centros de investigação do país (35). Os resultados estão apresentados no gráfico abaixo.



**Gráfico 5:** Desempenho dos centros de investigação clínica em Portugal.

Fonte: *Worldwide Health Headlines, 2020. Flash Poll Ensaios Clínicos em Portugal: que centros têm melhor desempenho?* (35).

## I.4. Ensaios clínicos na Europa



\* Os valores dizem respeito apenas aos ensaios intervencionais submetidos, considerando todas as fases e os ensaios, tanto da indústria farmacêutica como da iniciativa do investigador. Os dados apresentados referem-se ao ano de 2016, com exceção de Portugal, Suécia e Holanda que disponibilizam dados para 2017.

**Gráfico 6:** Comparação de Portugal com os restantes países europeus.

Fonte: APIFARMA/PwC, 2019. *Ensaios Clínicos em Portugal (7)*.

Para verificar em que patamar nos encontramos atualmente e com vista a projetar medidas futuras que potenciem a atividade de investigação clínica em Portugal, o ideal é fazer uma análise do conjunto de iniciativas e boas práticas implementadas nos países de referência ao nível dos ensaios clínicos. Esse estudo foi realizado pela APIFARMA e pela *Price Waterhouse Coopers (PwC)* em 2019 e os resultados estão descritos abaixo.

O primeiro passo do estudo baseou-se na seleção criteriosa dos países de referência do setor e o segundo passo na identificação das iniciativas implementadas nesses locais, tendo em conta a sua possível aplicação em Portugal. A seleção dos países de referência foi baseada em dois critérios:

- O elevado número absoluto de ensaios clínicos.
- A dimensão aproximada em termos de população, mas com elevado rácio ensaios clínicos/população.

A Dinamarca, a Bélgica, a Holanda, a Suécia, a Espanha e o Reino Unido enquadram-se nesses parâmetros e são os países com os quais podemos estabelecer comparação com Portugal. Estes países têm vindo a desenvolver um conjunto estratégias e boas práticas que visam promover e dinamizar a atividade de ensaios clínicos. Cada um destes países estabeleceu as suas iniciativas em áreas distintas, nomeadamente ao nível da “política e estratégia”, “organização e infraestruturas”, “incentivos, formação, carreira” e “tecnologia e informação”.

Na Holanda, o governo optou por desenvolver um sistema de apoio às empresas que produzem inovação, através da criação de incentivos à I&D. A Bélgica, Espanha e o Reino Unido apostaram fundamentalmente na criação de redes e entidades de apoio à investigação clínica, principalmente ao nível do financiamento, gestão e condução de inovação biomédica.

Ao nível da regulamentação e legislação, os países têm como principais focos de interesse as melhorias das condições de ensaios clínicos, bem como a competitividade dos prazos de aprovação dos mesmos. O Reino Unido apostou no desenvolvimento de modelos padronizados de contrato de financiamento para a realização de ensaios clínicos.

No domínio da organização e infraestruturas, as medidas assentam principalmente na criação de centros de excelência e grupos de investigação, no estabelecimento de parcerias entre doentes e a indústria e no desenvolvimento de redes de unidades de ensaios clínicos. A Bélgica, a Holanda, Suécia, a Espanha e o Reino Unido criaram estruturas de apoio à investigação clínica e centros especializados em áreas terapêuticas.

Na área da tecnologia e informação, a criação de plataformas online para registo e divulgação de ensaios clínicos e a sua consulta, são temas abordados pelos vários países, pois existe a necessidade de centralizar a informação com recurso a ferramentas que permitam o acesso a todos estes processos de uma forma simples e eficaz. A Dinamarca e o Reino Unido têm concentrado os seus esforços na criação de sistemas que permitem uma submissão única da candidatura, bem como plataformas “*one-shop-stop*” para submissão e acompanhamento do processo de autorização dos ensaios (7).

## **1.5. Iniciativas e estruturas de apoio nacional na investigação Clínica**

Nos últimos anos foram surgindo diplomas e iniciativas na área da investigação clínica com vista a potenciar esta atividade em Portugal. Entre elas, destacam-se:

### **2012- Constituição da Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (PtCRIN)**

A PtCRIN é uma rede de infraestruturas para a investigação clínica responsável por promover e facilitar a implementação de ensaios clínicos multinacionais na Europa. A PtCRIN é a representante da ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*) em Portugal.

A sua missão é promover a cooperação nacional e internacional em investigação clínica através do desenvolvimento de estudos clínicos de qualidade, apostando na inovação terapêutica para benefício da população e do sistema nacional de saúde (36).

O principal objetivo da PtCRIN é o desenvolvimento e organização das infraestruturas de investigação clínica, de forma organizada, alinhada com a estratégia de saúde nacional e harmonizada com os padrões europeus. Como tal, a PtCRIN compromete-se a atingir os seguintes objetivos específicos (36):

- Promover a eficiência dos centros de investigação clínica no desenvolvimento de estudos clínicos, na definição das necessidades e implementação de sistemas de controlo de qualidade, através do cumprimento das BPC e dos requisitos regulamentares aplicáveis.
- Desenvolver e organizar uma rede de infraestruturas nacional de unidades de estudos clínicos que assegurem a qualidade do serviço prestado.
- Atrair fundos nacionais e internacionais para a investigação clínica e para o consórcio PtCRIN potenciando a competitividade portuguesa nesta área.
- Consolidar a PtCRIN como infraestrutura de investigação clínica de interesse nacional, distribuída, enquanto contacto nacional para a investigação clínica, particularmente dirigida à implementação de estudos de iniciativa académica.

#### **2014- Lei n.º73/2015, de 27 de julho – Primeira alteração da Lei n.º21/2014 que fixa as condições de acesso aos registos dos estudos clínicos pelos monitores, auditores e inspetores**

A Lei n.º 73/2015, de 27 de julho constituiu a primeira alteração à lei da investigação clínica. Esta alteração veio aumentar transparência e monitorização no desenvolvimento da investigação clínica através do estabelecimento das condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos (37).

#### **2015- Aprovação e definição das condições especiais do Programa Integrado de Promoção da Excelência em Investigação Médica**

O Programa Integrado de Promoção da Excelência em Investigação Médica surgiu como o objetivo de potenciar a valorização curricular da componente de investigação nos internatos médicos e instalar nas organizações de saúde uma cultura de estímulo das atividades de investigação, permitindo que médicos integrados no programa possam exercer as atividades de investigação clínica no seu período normal de trabalho, sem prejuízo da manutenção da remuneração integral (38).

## **2016- Criação do Conselho Nacional dos Centros Académicos**

O Conselho Nacional de Centros Académicos foi criado com o objetivo de estimular a qualificação e o desenvolvimento científico no domínio da saúde através da articulação crescente entre as funções assistências, de ensino, e de investigação, ou seja, concretizando e formalizando a relação entre centros hospitalares, escolas médicas e unidades de investigação (39).

## **2017- Constituição da *European Patient's Academy (EUPATI)***

A EUPATI é uma associação sem fins lucrativos que reúne representantes dos doentes, académicos e indústria e outros parceiros. O seu principal objetivo é disponibilizar, ao público, informação sobre os processos de investigação clínica, promovendo a literacia em IC, e facilitando o envolvimento dos doentes nos estudos clínicos (40).

## **2018- Adesão à *European Infrastructure for Translational Medicine (EATRIS)***

A EATRIS é uma rede europeia de investigação clínica sem fins lucrativos que dá suporte especializado aos investigadores. A infraestrutura da EATRIS é composta por mais de 80 institutos líderes e em desenvolvimento e integra uma variedade de *stakeholders* que procuram soluções para as barreiras existentes no setor (41). Para garantir o sucesso de cada projeto, a EATRIS oferece uma diversidade de serviços de investigação como suporte regulamentar e financeiro, além de oportunidades de educação e formação em investigação.

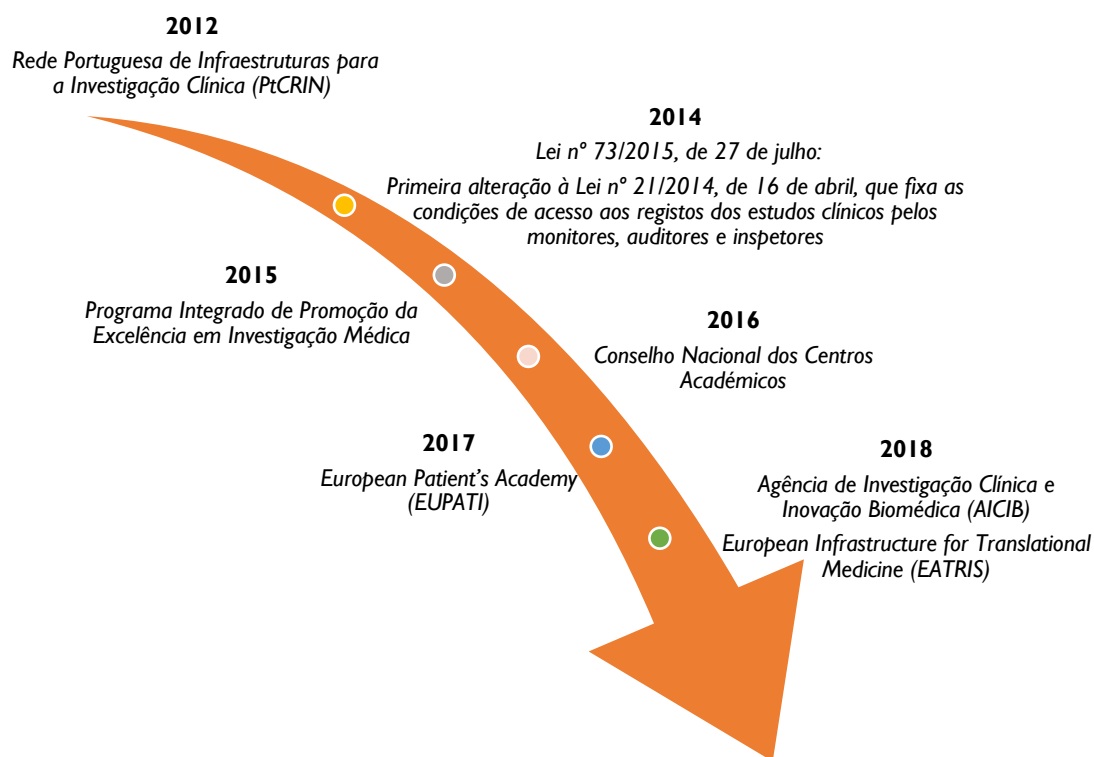
Portugal é um dos países membros com 10 institutos integrados nesta rede europeia. Com a adesão à rede, os centros especializados na área apresentam reflexos positivos, nomeadamente:

- Na sua capacitação através da integração das melhores práticas e na sua promoção junto dos pares;
- No incremento da prestação de serviços científico-tecnológicos sobretudo às multinacionais das áreas farmacêuticas, da biotecnologia e tecnologias médicas;
- No aumento do acesso a fundos internacionais de I&D, designadamente a fundos provenientes de programas europeus e da indústria;
- Na criação de emprego qualificado, bem como na melhoria do acesso, por parte dos cidadãos, a terapias inovadoras, pela atração de ensaios clínicos para Portugal.

## 2018- Constituição da Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB)

A AICIB é uma organização sem fins lucrativos que apoia, financia e promove a investigação clínica, maioritariamente académica, em Portugal (42). Esta organização tem um papel fundamental na articulação e dinamização de um conjunto de atividades prioritárias ao definir iniciativas que contribuem para ultrapassar as atuais barreiras de desenvolvimento dos estudos clínicos em Portugal e melhorar as condições para a sua realização no nosso país, nomeadamente num quadro competitivo internacional. As suas atividades focam-se principalmente na:

- Elaboração de orientações para a criação de estruturas de suporte à investigação clínica em unidades de saúde;
- Dinamização e reforço da participação de Portugal nas redes e associações internacionais;
- Coordenação e cooperação entre centros e redes, de forma a facilitar o trabalho entre diferentes instituições;
- Promoção a cooperação e colaboração entre profissionais e unidades de saúde, nomeadamente, através do apoio à criação de um fórum de competitividade para a investigação clínica (42).



**Figura 4:** Iniciativas e estruturas de apoio à investigação clínica.

As redes de investigação têm surgido em diversas áreas da investigação em saúde com a finalidade de facilitar a partilha de conhecimentos e recursos entre as diferentes equipas e instituições. Como tal, é importante para Portugal a participação nestas redes pois a sua integração traz vários benefícios como: o aumento no envolvimento em investigação, o acesso a populações de doente potencialmente elegíveis para ensaios clínicos, maiores oportunidades de financiamento, fortalecimento das infraestruturas de investigação clínica, acesso a equipas de apoio que facilitam os projetos de investigação, oportunidades de desenvolvimento profissional e orientação de investigadores experientes (43).

### **1.6. Iniciativas internacionais de apoio à investigação clínica**

Outras iniciativas internacionais sobretudo da indústria farmacêutica têm surgido para melhorar a condução da investigação clínica. A *TransCelerate* e a *Clinical Trials Transformation Initiative* são exemplos. A *TransCelerate* - uma organização sem fins lucrativos que inclui empresas farmacêuticas, autoridades reguladoras e académicos - e a *Clinical Trials Transformation Initiative* - uma parceria público-privada criada em 2007 pela *Duke University* e pela *Food and Drug Administration* dos EUA - têm trabalhado no sentido de chegar a um consenso acerca dos padrões para os centros de investigação clínica.

A *Alliance for Clinical Research Excellence and Safety* (ACRES) também iniciou um processo de consenso internacional de partes interessadas com a finalidade de criar padrões globais para a acreditação de centros de investigação (*Site Accreditation and Standards Initiative*) (44). Em 2012, foi criada a *Society for Clinical Research Sites* em resposta à crescente necessidade de uma organização global representativa das necessidades dos centros de investigação clínica a nível global. Atualmente, o SCRS representa mais de 9.500 centros de investigação em 47 países (45).

Estas são algumas das iniciativas com maior projeção internacional que representam esforços colaborativos com vista a apoiar e melhorar a harmonização dos princípios das BPC, e conseqüentemente, a realização de estudos clínicos assim como a criação de ferramentas de qualificação e treino para facilitar o reconhecimento mútuo de certas competências de investigadores e instalações em alguns centros (44,46).

#### TransCelerate BioPharma Inc

A principal missão da *TransCelerate* é colaborar com a comunidade global de I&D biofarmacêutico para identificar, priorizar, projetar e implementar soluções e estratégias para

impulsionar o desenvolvimento eficiente, eficaz e de alta qualidade de novos medicamentos, melhorando a saúde da população (47). De um modo geral, as principais prioridades são (48):

- Melhorar a experiência dos centros de forma a que estes sejam apoiados pelos promotores dos estudos, os investigadores tenham acesso aos dados necessários para melhorar os desenhos dos estudos e os medicamentos sejam desenvolvidos mais rapidamente para os doentes necessitados.
- Melhorar a experiência dos doentes diminuindo as suas responsabilidades e permitindo um doente mais bem informado de forma a melhorar a sua participação e envolvimento na investigação clínica.
- Aumentar a harmonização dos processos permitindo que a indústria avance em direção a uma maior harmonização de processos, facilitando a partilha de informações necessárias e exigidas pelas partes interessadas do setor.
- Facilitar o avanço de investigações clínicas e de saúde inovadoras através da utilização de tecnologias especializadas, sistemas avançados de recolha de dados e processos simplificados.

Com base nas suas prioridades estratégicas, a TransCelarate já criou várias iniciativas de que são exemplo a *Common Serious Adverse Events Fields Initiative* - que ajuda a aumentar a qualidade dos dados reportados, aumentando a eficiência dos centros, CROs e reguladores -, a *Modernization of Analytics Initiative* - que permite a utilização dos recursos analíticos de dados mais avançados e disponíveis - e a *Interpretation of Guidances and Regulations Initiative* - que visa esclarecer ambiguidades nas orientações e regulamentos das autoridades de saúde, evitando dificuldades na interpretação e cumprimento.

### Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI)

A *Clinical Trials Transformation Initiative* inclui representantes do governo, das agências reguladoras, da indústria, grupos de defesa de doentes, sociedades profissionais, grupos de investigadores, instituições académicas e outras partes interessadas e tem como missão identificar práticas cuja implementação aumentará a qualidade e a eficiência dos estudos clínicos (49). De um modo geral, os objetivos da CTTI são:

- Desenvolver recomendações e ferramentas para melhorar a atividade de investigação.
- Disponibilizar publicamente os dados nos quais as recomendações se baseiam.
- Envolver e comunicar com todas as partes interessadas sobre todos os aspetos da organização e projetos.



- Caracterizar o cenário de estudos clínicos para que as tendências possam ser acompanhadas ao longo do tempo.

Várias das áreas específicas de melhoria que têm sido o foco da CTTI até ao momento incluem: o consentimento informado, recrutamento de doentes, o desenvolvimento de um documento de *Quality By Design*(QBD) que possui recomendações baseadas em evidências para melhorar a qualidade dos estudos (46).

#### Society for Clinical Research Sites (SCRS)

A principal missão da *Society for Clinical Research Sites* é unificar a voz da comunidade global dos centros de investigação clínica com vista a melhorar a sua sustentabilidade. A SCRS é um parceiro ativo em iniciativas e diálogos em todo o setor, focados na melhoria da investigação clínica (45). O seu objetivo é fornecer aos centros de investigação recursos, orientação e oportunidades de educação através de uma organização baseada em membros e dedicada a fornecer aos centros uma voz única e uma comunidade.

O conhecimento e educação proporcionados pela SCRS criam uma base para uma ação informada, onde os líderes farmacêuticos podem analisar os seus programas mais eficientes, apresentar inovações comprovadas e os especialistas podem debater diferentes intervenções. Além disso, a SCRS oferece uma oportunidade única para os centros e partes interessadas da indústria interagirem, criando um ambiente que apoia parcerias significativas continuamente (45).

#### Alliance for Clinical Research Excellence and Safety (ACRES)

A *Alliance for Clinical Research Excellence and Safety* é uma colaboração que reúne diversas partes interessadas envolvidas na investigação clínica incluindo promotores e CROs, ministérios e autoridades reguladoras, prestadores de serviços, organizações profissionais, comités de ética, doentes e centros de investigação.

A sua missão é construir e implementar um sistema global de alto desempenho para a investigação clínica, focado na excelência e segurança dos participantes e criar uma rede global para ligar todos os intervenientes, com a capacidade de usar as informações de maneira transparente e segura e beneficiar todas as partes interessadas (50).

## 2. OBJETIVOS

Os centros de investigação clínica enfrentam um cenário jurídico e regulamentar complexo e exigente, tornando a condução da investigação bastante desafiadora. Apesar do número crescente de estudos clínicos verificado nos últimos anos, são poucos e dispersos os estudos que fornecem os critérios ou estabelecem de forma harmonizada as normas comuns de modelos de organização de uma infraestrutura para a investigação clínica.

Num estudo recente foram identificadas as iniciativas e boas práticas implementadas nos centros de referência em Portugal e na restante Europa que contribuem para a distinção no setor (7,51). Outros estudos têm sido desenvolvidos, no entanto, a maioria não leva em consideração o sucesso dos centros de investigação clínica, em particular. Estes centros tal como qualquer outra instituição, devem seguir os melhores padrões de qualidade e exigem o fornecimento de fatores e condições que garantem o sucesso da investigação.

Descritas as normas nacionais e internacionais e Boas Práticas Clínicas que regem a investigação clínica, contextualizada a atividade de investigação e analisadas as estratégias e boas práticas implementadas nos centros internacionais, parte-se agora para uma 2ª fase deste trabalho com o intuito de explorar e descrever os elementos-chave essenciais que estão na base do desenvolvimento de centros de investigação clínica, capacitados e competentes na área de investigação clínica. Sendo assim, objetivo principal deste trabalho é:

- O levantamento dos critérios de capacitação e competências organizacionais dos CICs tendo em conta as normas nacionais e internacionais e as diretrizes das Boas Práticas Clínicas.

### **3. METODOLOGIA**

Considerando o objetivo principal proposto e com o intuito de responder à questão de investigação que está na base deste trabalho, nomeadamente a elucidação de “*quais os critérios para a capacitação de um centro de investigação clínica?*”, a presente dissertação baseia-se na elaboração de uma revisão da literatura.

Enquanto método de investigação, uma revisão da literatura eficaz e bem conduzida cria uma base sólida para o avanço do conhecimento científico (52,53). Ao integrar e sintetizar os resultados da literatura relevante sobre o tópico de interesse, esta abordagem permite avaliar o estado atual do conhecimento relativo ao tema em discussão, as suas lacunas e a contribuição da investigação para o desenvolvimento da ciência (52,54).

Segundo Cronin *et al.*, 2008 as etapas envolvidas numa revisão da literatura são as seguintes (54):

1. Formulação da questão de investigação
2. Pesquisa e seleção da literatura
3. Síntese da literatura
4. Escrita da revisão

#### **1. Formulação da questão de investigação**

Como anteriormente referido, a presente investigação tem como base a seguinte questão:

- Quais os critérios para a capacitação de um centro de investigação clínica?

#### **2. Pesquisa e seleção da literatura**

A pesquisa na literatura foi realizada com objetivo de identificar estudos que indicassem os elementos essenciais para a capacitação dos centros de investigação clínica. Não foram definidas restrições quanto ao tipo de estudos a incluir, contudo o idioma foi limitado a estudos em língua portuguesa e inglesa e apenas foram incluídos estudos a partir do ano 2000.

Face à escassez de informação disponível relativa ao tema de investigação e às dificuldades encontradas durante processo de procura de informação, para a presente dissertação foi realizada uma pesquisa por palavra-chaves. As pesquisas por palavras-chave são o método mais comum de identificação da literatura (54). Na Tabela abaixo estão apresentadas as palavras-chaves mais utilizadas no processo de pesquisa da literatura.

**Tabela I:** Palavras-chaves utilizadas na pesquisa da literatura.

<b>MEDLINE (Via PubMed)</b>	<b>Science Direct</b>	<b>Google Scholar</b>
specifications	clinical trials	site selection
attributes	clinical research	site feasibility
characteristics	qualification	site assessment
elements	capacity	standards
clinical research cent*	competency	clinical research
clinical research site	elements	clinical trials
clinical trial site		infrastructure
principles		study sites
practices		clinical trials sites
clinical research		clinical research sites
biomedical research		qualifications
clinical trials		
infrastructure		
requirements		
standards		
criteria		

Outra estratégia utilizada foi a combinação das respetivas palavras-chaves. Os termos foram inseridos em vários motores de busca sob forma de diferentes combinações utilizando funções de pesquisa distintas, como operadores booleanos, a truncatura e outras ferramentas existentes nas bases de dados que facilitam o processo referido. A estratégia de pesquisa utilizada para identificar os estudos em cada base de dados está descrita no Anexo I.

As bases de dados utilizadas foram a MEDLINE - via PubMed e Science Direct. Também foi realizada uma pesquisa no Google Scholar para identificar outras informações relevantes, documentos ou relatórios publicados a partir de programas de conferências ou seminários. A lista de referências bibliográficas da literatura selecionada foi analisada em busca de literatura adicional. Foram ainda consultadas outras fontes de informação de referência relativas ao tema em investigação como documentos emitidos por entidades reguladoras, relatórios, livros e websites de *stakeholders* envolvidos em investigação clínica em Portugal e a nível internacional, de forma a fornecer perspetivas de nações desenvolvidas em diferentes regiões geográficas.

### 3. Síntese da literatura

Os dados da literatura incluída na revisão foram extraídos e armazenados numa folha de extração de dados no software Excel, contendo os seguintes campos:

- **Informação geral:** Autor, ano de publicação, título, nome da revista (Anexo II).
- **Características gerais da literatura incluída:** Objetivos, metodologia, implicações, conclusões e limites (Anexo III).

A síntese da literatura foi apresentada numa perspetiva narrativa, tendo em consideração a natureza diversificada da literatura incluída na revisão. Foram elaboradas tabelas e quadros de síntese com categorização da informação descrita na literatura selecionada. Nesta etapa, segmentos de texto que identificassem elementos para a capacitação dos centros de investigação clínica foram extraídos e integrados por categorias consoante a semelhança de significado (Anexo IV).

### 4. Escrita da revisão da literatura

A partir das informações obtidas na revisão da literatura, os resultados serão apresentados nos seguintes tópicos:

- Características gerais da literatura incluída.
- Critérios para um centro de investigação clínica.

## 4. FUNDAMENTAÇÃO

Neste tópico serão apresentados os resultados da revisão da literatura com o intuito de responder à questão de investigação que sustenta a tese apresentada, bem como os elementos essenciais para a capacitação dos centros, baseados na revisão da literatura.

### 4.1. Características gerais da literatura incluída

Após a pesquisa nas bases eletrónicas anteriormente referidas, os artigos publicados em revistas com arbitragem científica representaram 58% do total da literatura incluída na revisão; 42% corresponde a outras publicações sem revisão por pares, designadamente, relatórios, livros, documentos governamentais, e websites de partes envolvidas em investigação clínica.

A distribuição da literatura em relação ao autor, ano de publicação, país da sua realização e revista está demonstrada nas Tabelas abaixo.

**Tabela 2:** Informações gerais dos artigos publicados em revistas com arbitragem científica.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País do Estudo</b>	<b>Revista</b>
<i>Diebolt et al.</i>	2016	França	Therapie
<i>Kretser et al.</i>	2019	EUA	Science and Engineering Ethics
<i>Racedo Africano, Moraes, de e Smischney</i>	2015	EUA	Medical Science Monitor
<i>Butryn et al.</i>	2016	EUA	International Journal of Academic Medicine
<i>Hurtado-chong et al.</i>	2017	Suíça	BMJ Open
<i>Croghan et al.</i>	2015	EUA	Contemporary Clinical Trials
<i>Sem autor</i>	2008	EUA	Journal of Oncology Practice
<i>French e Poznanski</i>	2009	Canadá	Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences
<i>Zon et al.</i>	2008	EUA	Journal of Oncology Practice
<i>Zon et al.</i>	2011	EUA	Journal of Oncology Practice
<i>Baer et al.</i>	2010a	EUA	Journal of Oncology Practice
<i>Baer et al.</i>	2010b	EUA	Journal of Oncology Practice
<i>Switula</i>	2006	Polónia	Science and engineering ethics
<i>Dombeck et al.</i>	2020	EUA	Contemporary Clinical Trials Communications
<i>Paschoale et al.</i>	2010	Brasil	Contemporary Clinical Trials
<i>Dimond et al.</i>	2016	EUA	Journal of Oncology Practice
<i>Gehring et al.</i>	2013	Suíça	BMJ Open
<i>Johnston et al.</i>	2017	EUA	NAM Perspectives

**Tabela 3:** Informações gerais das outras publicações.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País do estudo</b>
<i>APIFARMA - Escola Nacional de Saúde Pública/Universidade Nova de Lisboa</i>	2016	Portugal
<i>Society for Clinical Research Sites</i>	2014	EUA
<i>UK Clinical Research Collaboration</i>	2017	Reino Unido
<i>Cohn et al.</i>	2011	EUA
<i>National Institute for Health Research Trial Managers' Network</i>	2014	Reino Unido
<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>	2011	EUA
<i>EU-LIFE</i>	2016	Espanha
<i>Clinical Trials Transformation Initiative</i>	2017	EUA
<i>Duke Clinical Research Institute</i>	2003	EUA
<i>Wirb Copernicus Group</i>	2018	EUA
<i>Graham d. Ogg</i>	2006	EUA
<i>Institute of Medicine</i>	2012	EUA
<i>Shamley e Wright</i>	2017	África

O artigo com autor não identificado refere-se à publicação da série de artigos da revista *Journal of Oncology Practice* sobre “*Good Clinical Practice Research Guidelines Reviewed, emphasis given to responsibilities of investigator*”.

Destaca-se o predomínio da realização dos estudos nos Estados Unidos da América. Este por ser o país que conduz o maior número de estudos clínicos, muitos deles, estudos promovidos pelo governo ou da iniciativa do investigador apresentaram o maior número de literatura publicada na área (28,55).

#### **4.2. Critérios para um centro de investigação clínica**

Promover a excelência num centro de investigação é um desafio organizacional. Atualmente, não existem condições ideais nem modelos organizacionais desenvolvidos que reflitam a capacitação dos centros, no entanto, é possível identificar um conjunto de elementos comuns que visam promover a excelência de um centro de investigação clínica. Enquanto alguns desses critérios são internacionalmente reconhecidos, outros permanecem sob discussão.

Um centro de investigação clínica é um local onde uma força de trabalho altamente qualificada realiza investigação de alta qualidade, impactante e com visibilidade a nível nacional e internacional. Um CIC fornece aos investigadores as instalações, infraestrutura, educação e suporte necessários, e opera de acordo com os mais altos padrões éticos, científicos e

regulamentares da investigação clínica. Como tal, é capaz de reunir e promover recursos e a sua partilha, além de agregar valor ao conhecimento e à sociedade (56).

A gestão do centro deve criar um ambiente que estimule ao máximo a investigação clínica e permita que os investigadores evoluam (56). Isso inclui a criação de um ambiente de investigação aberto, diversificado, interativo, crítico, criativo e cooperante, que estimule a integridade científica e promova a criação de uma comunidade forte, além de proporcionar o melhor ambiente de investigação possível (56,57). Deste modo, os seguintes elementos devem ser considerados:

#### **4.2.1. Boas Práticas Clínicas (ICH GCP)**

Em primeiro lugar, um de centro de investigação clínica de qualidade deve proteger, acima de tudo, os direitos e bem-estar de todos os participantes envolvidos nos estudos clínicos. Além disso, deve assegurar que os dados produzidos são válidos e podem ser utilizados para retirar conclusões credíveis sobre os resultados dos estudos, garantindo assim benefícios para os doentes atuais e futuros (58). Um centro de investigação clínica de qualidade é, portanto aquele que cumpre as diretrizes das Boas Práticas Clínicas da *International Conference on Harmonisation (ICH)*, o padrão internacionalmente reconhecido de qualidade ética e científica para o desenho, condução, registo, análise e notificação de estudos clínicos que envolvem seres humanos (58).

O cumprimento destas diretrizes garante que os direitos, segurança e bem-estar daqueles que participam nas investigações são protegidos e que os resultados dos estudos são credíveis (58). De acordo com Croghan *et al.*, 2015 as boas práticas clínicas “são a base para a qualidade e segurança dos indivíduos humanos em todas as investigações clínicas e fornecem orientações que devem ser estritamente cumpridas antes, durante e depois da realização de uma investigação” (59).

A responsabilidade pelo cumprimento das BPC e dos requisitos regulamentares aplicáveis à investigação clínica é um requisito mínimo e essencial partilhado entre o promotor do estudo, investigador e pelos centros envolvidos nas investigações. Cada um dos intervenientes deve estar ciente das suas responsabilidades e deve garantir o seu cumprimento (58). Estes requisitos fornecem a estrutura para uma infraestrutura de investigação clínica sustentável (28).



### **Pontos-chave:**

- Cumprimento dos princípios das boas práticas clínicas internacionais, incluindo: Consentimento informado, revisão ética, proteção dos participantes, considerações de privacidade, treino e qualificação do investigador e registo de eventos adversos (36)

#### **4.2.2. Qualificações e experiência**

A manutenção formal de altos padrões de educação e formação é um critério frequentemente mencionado na literatura. A qualificação dos recursos humanos é um fator diferenciador na área da investigação clínica que permite obter vantagens competitivas que se refletem na melhoria da qualidade e desempenho do centro.

Zon *et al.*, 2008 refere que a formação contínua dos investigadores e da restante equipa de investigação deve ser realizada pelos centros de excelência (58). A equipa do estudo deve, conforme expressamente exigido pelas BPC e Declaração de Helsínquia, adquirir conhecimentos sobre os princípios éticos da investigação clínica e das boas práticas clínicas através de treino e formação adequados - participando em formações ou seminários, em programas de aprendizagem *online*, realizando exames etc. Zon *et al.*, 2008 refere ainda no seu estudo que a certificação como evidência das qualificações do pessoal também é um elemento muito importante e frequentemente preferido pelos centros de excelência, apesar de não ser exigido pelas diretrizes das boas práticas clínicas (58).

As equipas profissionais dos centros de investigação clínica devem ter formação adequada no sentido de atenderem às necessidades, não somente ao nível do cuidado do doente, peça central da investigação, mas também para atenderem às exigências crescentes do local e às necessidades da investigação em si e das pessoas que participam na atividade.

A formação da equipa de investigação deve abranger, no mínimo, o treino e certificação em BPC, o treino nos procedimentos escritos do centro, relevantes para determinar as funções dos indivíduos e as suas responsabilidades nos ensaios clínicos, e ainda treino específico nos protocolos dos estudos, importante para determinar as funções de cada membro em cada estudo específico. Wright and Shamley, 2017 no livro *A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials* especificam detalhadamente os dois tipos de treino, interno e externo, que a equipa de investigação deve adquirir (60).

Um centro de investigação de qualidade deve, portanto, assegurar que todos os profissionais envolvidos na investigação são qualificados e possuem as competências necessárias e fundamentais para a execução de estudos clínicos. Como tal, deve garantir que

estes possuem níveis de educação adequados, experiência prévia na condução de investigação clínica e formação bem como certificação reconhecida em BPC, SOPs e outros requisitos regulamentares aplicáveis. Além de garantir altos padrões educação aos membros da equipa, fornecer-lhes tempo protegido e dedicado para realização das atividades de investigação e certificação adequada pode ajudar a garantir um desempenho exemplar (58).

#### **Pontos-chave:**

- Evidência de experiência e formação contínua registada no curriculum vitae (70).
- Participação em programas de formação certificados (58).
- Formação interna: orientação, procedimentos operativos normalizados, saúde e segurança (60).
- Formação externa: visita de início, educação online, formação em Boas Práticas Clínicas, formação da Associação Internacional de Transporte Aéreo (60).

#### **4.2.3. Recursos humanos**

Outro requisito igualmente citado pela maioria da literatura são os recursos humanos.

Uma infraestrutura profissional multidisciplinar, altamente qualificada e competente, é essencial não apenas para dar resposta aos desafios que possam surgir durante a condução da investigação mas também para avaliar a exequibilidade dos estudos no centro (61). Segundo Dombek et al., 2020 “*it is essential for trials to have sufficient and well- trained staff*” [é essencial para os ensaios ter pessoal suficiente e bem treinado] (62).

Face à natureza diversificada dos estudos clínicos é necessário a presença de uma equipa de profissionais de saúde qualificados para a prática de investigação clínica com conhecimentos especializados em várias áreas nomeadamente, na condução clínica de estudos, regulamentação, gestão de dados, ética e gestão de estudos (57). Deste modo, é necessário que exista no centro uma equipa clínica, operacional e administrativa especializada que inclua, no mínimo, investigadores, enfermeiros, coordenadores de estudo e gestores de dados (63).

Outra equipa de apoio à investigação deve incluir farmacêuticos, técnicos de laboratório, técnicos informáticos e equipa de assuntos regulamentares (29,58). Para fornecer suporte administrativo deve existir pessoal especializado em gestão financeira com capacidade de negociar orçamentos de estudo, escrever acordos financeiros, solicitações de subsídios e outras publicações científicas (63).

No que respeita aos coordenadores de estudos, eles assumem um papel vital tanto na realização do estudo individual, como na identificação de indivíduos para esses estudos (64).

A principal responsabilidade do coordenador de estudo é garantir a condução adequada das investigações, do início ao fim, através da coordenação diária das operações dos estudos. Eles dão apoio em diversas funções críticas no desenvolvimento dos estudos clínicos, incluindo no recrutamento de participantes, na supervisão e condução de estudos e servem como ponto de ligação entre os investigadores e os participantes, recolhendo e gerindo dados e fornecendo atendimento e acompanhamento diretos aos indivíduos do estudo (64).

Segundo French and Poznanski, 2009 deve existir um gestor de dados qualificado responsável pelo desenvolvimento e manutenção dos sistemas de randomização e gestão de dados (63). Também um secretário administrativo com conhecimento de finanças é essencial para lidar com os aspetos administrativos, calcular os custos das investigações e gerir as despesas dos estudos (63).

A presença de um enfermeiro é fundamental. O enfermeiro do estudo deve ser responsável, entre outros aspetos, pela avaliação dos sinais vitais, colheita de sangue para análises, administração da medicação e ensino sobre a doença, tratamento e identificação de sinais e sintomas. Os técnicos de estudo devem igualmente estar presentes para dar suporte ao nível das técnicas específicas para avaliação do diagnóstico e tratamento, bem como no processamento das amostras, e preparação do seu envio para o laboratório central, quando aplicável (65).

O farmacêutico do estudo assume também um papel importante na condução da investigação realizando a gestão do circuito do medicamento experimental. O farmacêutico é responsável por assegurar o correto armazenamento do medicamento experimental, gerir o seu inventário, manter os registos da receção, dispensa e devolução de ME atualizados, e controlar a adesão aos tratamentos, comunicando-a ao investigador (66).

**Pontos-chave:**

- Recursos humanos dedicados em exclusividade (62).
- Equipa multidisciplinar qualificada (57).
- Equipa clínica, operacional e administrativa (57).

#### 4.2.4. Colaboração

É fundamental que os centros adotem uma abordagem sistémica, pró-ativa e integrada na investigação clínica. Para tal, é necessário que estes desenvolvam o seu próprio modelo de qualidade estabelecendo parcerias com promotores e entidades reguladoras num contexto de provisão das informações pertinentes à qualidade na condução dos estudos (56).

A colaboração ativa entre as diferentes partes interessadas ao longo do estudo é importante na medida em que proporciona aos investigadores e à equipa de apoio um meio para partilhar informações científicas, comunicar problemas, avaliar recursos e discutir os aspetos práticos da condução dos estudos na comunidade e no próprio centro, contribuindo assim para a implementação bem-sucedida dos estudos clínicos (58).

A colaboração entre investigadores, comunidades, entidades reguladoras e promotores garante que a investigação clínica realizada é aceitável, responde aos problemas de saúde reais e traz benefícios claros à comunidade (61). Assim, com vista a manter relacionamentos e uma comunicação contínua, os centros devem considerar desenvolver parcerias com grupos e organizações que apoiem os seus objetivos e atividades (58). Existem diferentes tipos de parceiros, nomeadamente (67):

- Instituições académicas ou indivíduos (como um investigador experiente numa universidade).
- Parceiros de investigação não académicos (como fundações, associações e organizações sem fins lucrativos).
- Parceiros governamentais (como um departamento de saúde governamental ou local).
- Parceiros comunitários e clínicos (como um sistema de saúde ou uma escola).

As parcerias colaborativas são assim um elemento importante da investigação clínica ética e bem-sucedida e trazem inúmeras vantagens. Elas podem servir como recursos importantes para dar apoio ao nível da descoberta de possíveis oportunidades de financiamento, fornecimento de formação e orientação para as atividades, acesso a dados da investigação, acesso a recursos e acesso a conhecimentos clínicos e técnicos (67).

#### **Pontos-chave:**

- Colaboração com organizações e redes internacionais de investigação (28).
- Cooperação científica intra e inter institucional, nacional e internacional (67).
- Redes de potenciação de capacidades para a cooperação entre centros (67).

#### 4.2.5. Gestão da qualidade

A implementação interna de um sistema de gestão da qualidade é de extrema importância para um centro que realiza investigação clínica porque garante não só a adesão às diretrizes das BPC como também a produção de dados de alta qualidade (58). Os sistemas de qualidade padronizam as atividades a serem realizadas e determinam o modo como a organização e a equipa deve desempenhar as suas funções e responsabilidades para alcançar os objetivos da qualidade.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica considerando que os centros de investigação conduzem estudos clínicos seguindo os padrões das BPC, publicou no seu estudo em 2008, os atributos de excelência para os centros de investigação clínica interessados em exceder os padrões mínimos das BPC (58). A criação de um programa de qualidade surge como um dos atributos principais dos centros de investigação clínica de excelência. Diebolt *et al.*, 2016 corrobora essa ideia salientando que a distinção do centro por altos padrões de qualidade é um componente que diferencia os centros de investigação clínica de excelência dos demais pois fornece um reconhecimento de competência, tanto em termos de capacidade como qualidade (61).

No âmbito da garantia de qualidade, o estudo de Zon *et al.*, 2008 recomenda a realização periódica de auditorias internas e externas como mecanismo para fornecer ao centro informações sobre o programa de qualidade implementado identificando assim, os seus pontos fortes e as suas limitações. Além disso, sugere ainda a contratação de um auditor externo ou a criação de parcerias com outros centros para um avaliar a qualidade de cada um, reduzindo, dessa maneira, os custos e promovendo a partilha de experiências (58).

Relativamente aos desvios ao protocolo, Zon *et al.*, 2011 ressalta a importância de criar procedimentos escritos para o registo e acompanhamento dos desvios *minor* e *major* com o intuito de auxiliar a equipa de investigação a implementar ações corretivas e preventivas (68).

Os procedimentos operativos normalizados, mais conhecidos, em inglês, como *Standard Operating Procedures* (SOPs) são uma parte integrante do sistema de qualidade geral do centro e são frequentemente exigidos pelos promotores dos estudos (69).

Os SOPs são procedimentos escritos que descrevem detalhadamente as atividades realizadas no centro de investigação. Estes devem ser elaborados e disponibilizados pelo centro para obter uniformidade no desempenho das tarefas e garantir a prestação de serviços de alta qualidade (57). Os SOPs geralmente abordam o fluxo de processo para as atividades diárias, definem as responsabilidades da equipa, servem como uma ferramenta de formação para novas equipas e orientam os processos de auditoria (58).

Estes procedimentos escritos fornecem uma estrutura que orienta a equipa nos processos complexos envolvidos na condução dos estudos clínicos, podendo assim melhorar a eficiência, qualidade, e segurança dos serviços de investigação. Isso, por sua vez, pode ajudar a melhorar o recrutamento de indivíduos e melhorar a experiência e satisfação dos doentes relacionada à participação nas investigações (57).

Os SOPs são importantes na medida em que permitem demonstrar a compreensão de um centro sobre os regulamentos e as suas intenções de os cumprir, mas também fornecem um mecanismo para obter consistência no desempenho contínuo da qualidade e proteção dos direitos dos participantes em caso de mudanças de pessoal ou liderança (58). Alguns tópicos sugeridos para SOPs estão apresentados na Tabela abaixo.

**Tabela 4:** Sugestões de SOPs a implementar no centro de investigação clínica.

Fonte: Robin Zon et al., 2008. *American Society of Clinical Oncology Statement on Minimum Standards and Exemplary Attributes of Clinical Trial Sites* (58).

<b>Standard Operating Procedures</b>
Proteção dos participantes
Recrutamento dos participantes
Qualificação, responsabilidades e treino da equipa de investigação
Aprovação e operações dos estudos clínicos
Negociação e aprovação de contratos
Gestão do acesso às instalações
Gestão do equipamento
Gestão da informação clínica
Gestão de amostras biológicas do estudo clínico
Gestão do medicamento experimental
Gestão da segurança do medicamento experimental
Gestão de visitas de monitorização
Gestão de auditorias e inspeções
Gestão de não conformidades

#### **Pontos-chave:**

- Controlo de qualidade: verificações sistemáticas da qualidade e credibilidade dos dados, bem como da conformidade do próprio processo de investigação realizadas em todas as etapas dos processos do estudo e aplicado a cada fase de tratamento de dados (69).
- Garantia de qualidade: auditorias independentes de todos os processos e funções relacionadas ao estudo que avaliam a eficiência dos processos de controlo de qualidade (69).
- Procedimentos operativos normalizados (58).
- Melhoria contínua da qualidade (68).

#### **4.2.6. Serviços de gestão e suporte**

Um nível de gestão e supervisão apropriado capacita os centros a recrutar, tratar e reter indivíduos, garantindo a conformidade regulamentar, a adesão ao protocolo, a proteção dos direitos e segurança dos indivíduos e a gestão geral dos indivíduos dos estudos.

A conformidade dos estudos com os requisitos regulamentares é uma tarefa obrigatória e demorada que consome muito tempo aos investigadores sobretudo devido à excessiva burocracia associada, portanto estabelecer uma provisão apropriada de apoio administrativo à investigação, com o uso eficiente de um coordenador de estudo e outros membros com conhecimentos em assuntos regulamentares é fundamental (63).

A falta de tempo para a realização das tarefas dos estudos e a ausência de suporte administrativo são barreiras frequentemente apontadas pelos investigadores que diminuem a sua participação nos estudos clínicos (62). Como tal, o suporte e o comprometimento institucional são fatores extremamente importantes, tanto ao nível da provisão de recursos e infraestrutura como ao nível da criação de uma cultura de investigação institucional de suporte que fornece tempo protegido para se envolverem inteiramente nas atividades do estudo (62).

Um centro de investigação clínica pode realizar diversos tipos de investigação com o intuito de fornecer uma ampla gama de opções à população e rentabilizar ao máximo a sua infraestrutura e recursos de investigação existentes (58). Isso, por sua vez, implica uma gestão adequada dos estudos a incluir no centro de investigação.

Para aumentar a diversidade do seu portfólio, os centros podem realizar ensaios que estudem diferentes fases das doenças ou agentes em diferentes fases de desenvolvimento, como é o caso dos ensaios clínicos de fase I, II, III. Outra opção será incluir também estudos

com diferentes tipos de propósitos designadamente, estudos de prevenção, de tratamento, de qualidade de vida, de controlo de sintomas ou estudos genéticos.

Independentemente do tipo de estudos selecionado, o mais importante é desenvolver no centro um conjunto de estudos que seja cientificamente relevante e que atenda às necessidades atuais da população. A seleção dos estudos deverá ter em conta as características específicas da população de doentes da comunidade. Os fatores como a idade, fase da doença, presença ou ausência de comorbilidades são alguns exemplos que determinam a elegibilidade dos doentes para determinados ensaios, portanto a consideração e avaliação do impacto desses fatores antes da abertura de um estudo no centro será benéfico, uma vez que limita o gasto ineficaz de recursos em investigações que não serão bem sucedidas (70).

Segundo Baer *et al.*, 2010, “*A diverse research portfolio can also ensure financial sustainability of the research program*” [Um portfólio de investigação diversificado também pode garantir a sustentabilidade financeira do programa de investigação] (70). Um programa de investigação a custo zero pode ser alcançado através da realização de estudos promovidos pelo governo e não promovidos pelo governo. Enquanto os estudos promovidos pelo governo na sua maioria não fornecem os recursos financeiros suficientes para financiar os custos reais dos estudos, os ensaios promovidos por empresas privadas ou pela indústria farmacêutica fornecem reembolsos mais alinhados aos custos reais que o centro incorre (58).

Outro atributo importante de um centro de investigação clínica de referência é demonstrar uma atividade de recrutamento elevada, considerando a população tratada no centro. Um centro de investigação clínica deve ser capaz de demonstrar (por exemplo, com base em dados retrospectivos) potencial para recrutar o número necessário de doentes adequados dentro do período de recrutamento acordado (60).

De acordo com Zon *et al.*, 2008 “*Ideally, an exemplary clinical trial site would accrue at least 10% of its patients on clinical trials*” [Idealmente, um centro de ensaios clínicos exemplar deveria recrutar pelo menos 10% dos seus doentes em ensaios clínicos] (58). No entanto esse valor pode variar consoante as perspetivas demográficas e culturais do centro que englobam a quantidade de doentes, a sua heterogeneidade, e os tipos de estudos disponíveis. Uma vez estabelecido esse valor, o centro deve desenvolver um plano de recrutamento e realizar uma avaliação contínua do progresso para atingir as metas de recrutamento inicialmente definidas.

Algumas práticas organizacionais que podem ser adotadas para promover o recrutamento de participantes nos estudos clínicos são (71):

- Implementação metas de desempenho do centro e do investigador que os qualifiquem de acordo com o seu rendimento no recrutamento de participantes.



- Utilização dos dados disponíveis no centro, nomeadamente registo de inclusão/recrutamento de participantes, para identificar potenciais populações de doentes elegíveis para os estudos que o centro pretende executar.
- Utilização de técnicas de melhoria da qualidade para aumentar a eficiência na abertura e condução de investigações.
- Utilização de um sistema de gestão de estudos clínicos para verificar os vários pontos da gestão do protocolo e capacitar a equipa para sua utilização com a finalidade de avaliar o progresso do centro.

#### **Pontos-chave:**

- Diversidade de estudos clínicos (58).
- Potencial de recrutamento elevado (58).
- Infraestruturas de apoio logístico bem organizadas e profissionalizadas (57).
- Autonomia de gestão técnico-científica e financeira que garanta viabilidade económica (57,62).

#### **4.2.7. Instalações e equipamentos**

O principal objetivo de um centro de investigação clínica é oferecer à comunidade científica e aos participantes a estrutura logística favorável e necessária para desenvolver investigação clínica (29).

O centro de investigação deverá possuir uma infraestrutura física adequada, própria e independente, de fácil acesso a todos os intervenientes nos estudos clínicos. Wright e Shamley, 2017 referem que os requisitos básicos para criar um centro de estudos clínicos são: um gabinete médico para consulta de estudos clínicos, onde os indivíduos são avaliados; uma sala de espera com conforto adequado; uma sala de coordenação clínica; uma sala de monitorização e reuniões; uma sala de exames para realização de procedimentos do estudo; uma sala enfermagem ou de colheita, processamento e armazenamento de amostras biológicas; uma sala de arquivo com armários fechados que garantam a segurança e privacidade do estudo e uma área específica para os serviços farmacêuticos (60).

O centro de investigação é igualmente responsável por tomar as medidas apropriadas que garantam a segurança dos medicamentos experimentais. Estes devem permanecer armazenados numa sala segura com temperatura controlada e com acesso restrito. Se estiverem a ser conduzidos vários estudos no centro, os medicamentos experimentais devem

ser mantidos em armários fechados e separados na farmácia e devem estar corretamente identificados com o número do protocolo (60,64).

O processamento das amostras dos estudos deve ser feito numa sala com temperatura controlada. Após o seu processamento e armazenamento em arcas congeladoras estas devem permanecer numa sala com acesso limitado e seguro (60).

Caso o centro possua laboratório local, toda a documentação relativa à sua certificação deve estar disponível (64). A equipa responsável pela preparação e envio de matérias perigosas (por exemplo, envios de gelo seco) deve ter a certificação da *International Air Transport Association* (IATA) ou outra certificação internacional equivalente (60). Os certificados IATA fornecem um vasto conhecimento sobre os requisitos regulamentares para o transporte de amostras perigosas permitindo assim uma manipulação segura e eficiente desse material (72).

Em todos os locais onde as amostras são processadas e os medicamentos experimentais são armazenados (isto é, no laboratório e na farmácia) deverá existir uma monitorização e documentação contínua da temperatura, além de planos de segurança em caso de situações de emergência. Um sistema de alerta deve estar instalado para avisar a equipa principal por meio de notificações eletrónicas (60).

O coordenador de estudo também necessita de uma área de trabalho própria que permita a realização de reuniões com participantes dos estudos e respetiva equipa de investigação. A sala de coordenação deve ter espaço suficiente para acondicionar todo o material necessário e concluir os aspetos operacionais do estudos (64).

Os monitores necessitam de um local exclusivo e tranquilo, onde a confidencialidade não seja comprometida (64). O espaço da mesa deve ser grande o suficiente para dispor vários arquivos abertos e formulários de relatórios de casos e/ou computadores, quando aplicável. O acesso a telefone, impressora e fotocopiadora é benéfico (60).

Quanto aos equipamentos, é necessário garantir que haja um registo contínuo de manutenção e calibração para cada um. Todo o equipamento utilizado deve ser calibrado adequadamente conforme as especificações do fabricante e a prova de calibração deve estar disponível e corretamente documentada. Os computadores do centro que contenham dados de participantes devem ser seguros e protegidos por palavra-chave (60).

**Tabela 5** : Condições do centro de investigação clínica: instalações e equipamentos.

<b>Condições do CIC - Instalações e equipamentos</b> <b>No centro de investigação clínica existe(m) ...</b>
Espaços limpos, bem organizados e com privacidade adequada.
Sala de espera confortável e bem iluminada.
Sala médica para consulta do estudo.
Sala para coordenação de estudos.
Sala de exames/procedimentos dos estudos.
Sala para medicação/farmácia segura e equipada com frigorífico, congelador e prateleiras, termómetro.
Sala para monitorizações com privacidade adequada.
Sala de armazenamento com acesso limitado e armários fechados.
Laboratório local certificado.
Serviços de comunicação:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rede telefónica para o exterior e serviços internos</li><li>• Computador com acesso à <i>internet</i></li><li>• Impressora</li><li>• Fotocopiadora</li></ul>
Equipamentos com manutenção e calibração contínua.
Equipamentos técnicos:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Centrífuga</li><li>• Centrífuga refrigerada</li><li>• Frigorífico (2-8°C)</li><li>• Arca congeladora (-80 /-20°C)</li><li>• Balança</li><li>• Eletrocardiógrafo</li></ul>
Acesso a equipamentos e instalações de emergência.
Outros departamentos (por exemplo, farmácia, laboratório, raio-x) capazes de atender aos requisitos do protocolo para a realização dos procedimentos e testes

#### **4.2.8. Comunicação**

A comunicação intra e inter organizacional é muito importante para alcançar as metas e a missão do centro (67). A comunicação eficaz cria confiança e incentiva a partilha de conhecimento coletivo (57).

A gestão do centro deve garantir que a informação necessária para a organização operar e atingir os objetivos é comunicada no tempo adequado, tanto interna quanto externamente. As ferramentas de comunicação devem ser identificadas e disponibilizadas ao pessoal de modo a agilizar o fluxo de informação dentro da organização (por exemplo, reuniões de equipa, entrevistas individuais, dispositivos eletrónicos) (57).

A frequência e o tipo de ferramentas de comunicação devem ser definidos e os meios de comunicação entre as diferentes entidades estabelecidos (67). É necessário definir uma política de comunicação que garanta meios efetivos de comunicação com os parceiros e com o público (56). As ferramentas de comunicação utilizadas devem permitir comunicação eficaz entre as partes interessadas, estabelecer canais de informação adequadas e garantir a confidencialidade dos participantes.

O estabelecimento de redes de investigação clínica permite que os investigadores estejam em contacto permanente e assim partilhar as suas experiências, conhecimentos e recursos (57). As redes de investigação têm um efeito positivo pois ajudam a padronizar os procedimentos e deste modo, contribuem para melhorar a eficácia e qualidade do centro. As redes de investigação clínica permitem melhorar a experiência dos doentes, aumentar a capacidade de inclusão e recrutamento dos mesmos, aumentando o volume de referências, e consequentemente a visibilidade do centro a nível nacional, europeu e até internacional (61).

#### **Pontos-chave:**

- Comunicação intra e inter organizacional (67).
- Estabelecimento de redes de investigação clínica (61).

#### **4.2.9. Tecnologia e informação**

Todos os estudos necessitam de ser monitorizados diariamente para garantir a sua condução adequada. Tal é possível através da implementação de sistemas computadorizados robustos e previamente validados, cuja tarefa é monitorizar as atividades como o recrutamento de participantes, gestão de dados, monitorização central de dados,

procedimentos de randomização e outras, que garantem a conclusão dos estudos no momento certo e da forma correta (65,73).

Zon *et al.*, 2008 refere no seu estudo que à medida que os centros implementam tecnologia da informação, como registos eletrónicos de saúde, haverá uma oportunidade de selecionar sistemas que facilitem a condução de estudos de alta qualidade, assegurando atividades de auditoria e recolha de dados precisas e oportunas (58). Afirma ainda que um arquivo eletrónico de formulários de consentimento e protocolos atualizados ajudará a garantir que os investigadores tenham acesso a informações mais precisas em vários centros.

Os sistemas eletrónicos de tecnologia e informação são assim essenciais pois ajudam na gestão da documentação e organização do portfólio dos estudos e fornecem às organizações inúmeras vantagens, tais como: maior eficiência, menores custos, aumento da promoção da investigação e maior envolvimento das partes interessadas (28).

De um modo geral, os estudos clínicos possuem várias exigências ao nível dos sistemas de informação. A maioria necessita de uma plataforma robusta para inserir e gerir dados. Outros exigem recursos para elaborar relatórios e mecanismos de extração de dados para posterior análise. Alguns podem ainda requerer sistemas mais específicos por exemplo, para gestão financeira ou gestão do envio e importação automatizada de resultados laboratoriais (66).

Independentemente do tipo de sistema a ser utilizado, todos os sistemas requerem validação, ou seja, evidência que o sistema funciona conforme especificado e de forma credível. A validação do sistema é considerada uma boa prática e um requisito regulamentar essencial. Além disso, todos os sistemas necessitam de uma especificação, isto é, um documento que fornece uma descrição detalhada e objetiva do sistema bem como uma listagem de cada componente funcional. A especificação orienta a implementação do sistema e facilita a sua utilização. Cada versão de um sistema recebe um número para vincular a documentação ao desenvolvimento, teste e sistemas ativos (66).

A segurança do sistema é vital. Todos os utilizadores devem receber um nome de utilizador e palavras-passe exclusivas que devem manter confidenciais. Utilizadores individuais têm funções atribuídas o que limita a atividade e acesso a avaliações específicas. A manutenção da segurança e as auditoria são vistas pelos reguladores como requisitos principais (66).

#### **Pontos-chave:**

- Sistemas eletrónicos de recolha de dados ou registos médicos (58).
- Sistemas de informação seguros e validados (66).

#### **4.2.10. Publicação e disseminação**

A partilha de conhecimento é uma prioridade para os centros de investigação de qualidade e deve ter como alvo diferentes grupos designadamente, a comunidade científica com quem os resultados são partilhados, os estudantes como a próxima geração de investigadores principais, a indústria e outros setores económicos do ambiente de inovação como intervenientes chave no ambiente de inovação, e a sociedade em geral, como partes interessadas e beneficiários finais da investigação científica (56).

As publicações são os principais meios de partilha de resultados e conhecimentos com a comunidade científica (56). A *Agency for Healthcare Research and Quality* no seu relatório em 2011 menciona que as publicações em revistas de investigação de serviços de saúde com revisão por pares são práticas que dão visibilidade e atenção positiva à organização e demonstram a competência do centro na realização de investigação (67). Como tal, os centros de investigação devem incentivar a publicação de acesso aberto, incluindo o desenvolvimento de uma política de acesso aberto e suporte para o seu cumprimento. Os atrasos desnecessários na publicação de dados devem ser evitados e a participação ativa no processo de revisão de publicações deve ser incentivada. As contribuições individuais devem ser devidamente reconhecidas nos documentos publicados com base na contribuição científica feita por todos e cada um dos elementos (56).

A promoção da investigação clínica deve ocorrer em todos os níveis da instituição e deve ser incorporada na missão e visão do centro (74). O centro deve ter a capacidade de comunicar com o público em geral através de diferentes meios com vista a aumentar a consciencialização e promover a investigação a decorrer concentrando-se nas considerações éticas que regem a investigação clínica e nos inúmeros procedimentos realizados para otimizar a segurança dos participantes (61).

A presença de um programa de promoção sobre investigação clínica devidamente estruturado, documentado e atualizado é um elemento essencial (58,68). Além de aumentar o conhecimento da comunidade sobre a investigação clínica, estes programas a permitem o sucesso do projeto de investigação e levam à conclusão bem-sucedida dos estudos (68).

#### **Pontos-chave:**

- Publicações dos estudos e resultados da investigação (56).
- Programas de divulgação e promoção da investigação clínica (58).

#### **4.2.11. Avaliação do desempenho do centro**

Os indicadores de desempenho são valores que demonstram o desempenho de uma organização, os seus pontos fortes e as oportunidades de melhoria (56). São, assim, uma ferramenta de gestão fundamental que promove a qualidade e eficiência das organizações.

Os centros de investigação devem definir indicadores específicos de progresso para alcançar os seus objetivos através da identificação de métricas qualitativas e quantitativas que avaliem as atividades, serviços ou o tempo decorrido entre os eventos (75). A definição dos indicadores desempenho deve estar alinhada com a estratégia da organização no que diz respeito à investigação clínica e deve atender às necessidades dos stakeholders envolvidos (65).

A utilização dos indicadores de desempenho tem um amplo impacto na investigação ao influenciar a avaliação dos centros de investigação e o desenvolvimento da carreira dos investigadores individuais. Também permite enquadrar o recrutamento individual e justificar políticas de financiamento. Quando verificados e analisados pelo promotor fornecem uma medida essencial do desempenho do centro que é determinante para sua seleção (75).

Os relatórios periódicos de indicadores bem como a sua monitorização contínua são uma prática essencial que melhora a condução dos estudos, ao permitir que os investigadores identifiquem e resolvam antecipadamente possíveis problemas que possam ocorrer e afetem a normal condução dos estudos. É importante garantir que os resultados da avaliação sejam comunicados ao centro e medidas de melhoria sejam implementadas o máximo possível (56).

No estudo realizado pela APIFARMA em colaboração com Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade NOVA de Lisboa sobre os ensaios clínicos em Portugal, foram identificados e priorizadas as características/indicadores de desempenho (estrutura, processos e resultados) dos centros de investigação, que refletem a sua capacitação, bem como as vantagens competitivas dos estudos clínicos desenvolvidos em Portugal (9). Os indicadores de desempenho identificados devem constar de qualquer modelo de monitorização da atividade dos centros de estudos, e pela sua necessidade intrínseca, não foram sujeitos ao processo de priorização. Deste estudo, resultou a seguinte lista de indicadores:

1. Número de projetos.
2. Tipo de projetos (com e sem coordenação).
3. Número de ensaios clínicos.
4. Número de ensaios de iniciativa de investigador.
5. Adesão ao plano.
6. Taxa de recrutamento.

7. Rácio de doentes em ensaios clínicos.
8. Número e tipo de ações de formação.
9. Número de Patentes.
10. Número de Protótipos com registo.
11. Número de Publicações em revistas com fator de impacto.
12. Número de alianças estratégicas.
13. Taxa de reinvestimento para investigação.
14. Lucros antes de juros, impostos, depreciação e amortização.

#### **Pontos-chave:**

- Definir os indicadores de desempenho e qualidade relevantes para o centro de investigação (56).
- Criação de métricas relativas à investigação clínica nas unidades de saúde a nível nacional, com monitorização periódica (56,61).

#### **4.2.12. Liderança e organização estratégica**

Os elementos de liderança e organização também foram referidos na literatura embora que com baixa incidência. No entanto, são parâmetros importantes para a capacitação dos centros de investigação não devendo ser desvalorizados pela sua baixa incidência.

O modo como centro é liderado e estruturado tem um impacto direto e significativo na capacidade da organização alcançar as iniciativas estratégicas. Butryn *et al.*, 2016 ressalta que um centro bem coordenado e estruturado, composto por especialistas em investigação clínica com uma liderança motivada e competente, constitui o núcleo de um programa de investigação clínica bem-sucedido (57).

Uma liderança eficaz garante a existência de uma infraestrutura de suporte adequada às atividades realizadas e o cumprimento de todos os requisitos necessários, como requisitos regulamentares e qualificações da equipa. Outro requisito importante de liderança é a garantia de que os investigadores têm competência adequada e recursos essenciais para conduzir as suas atividades (63).

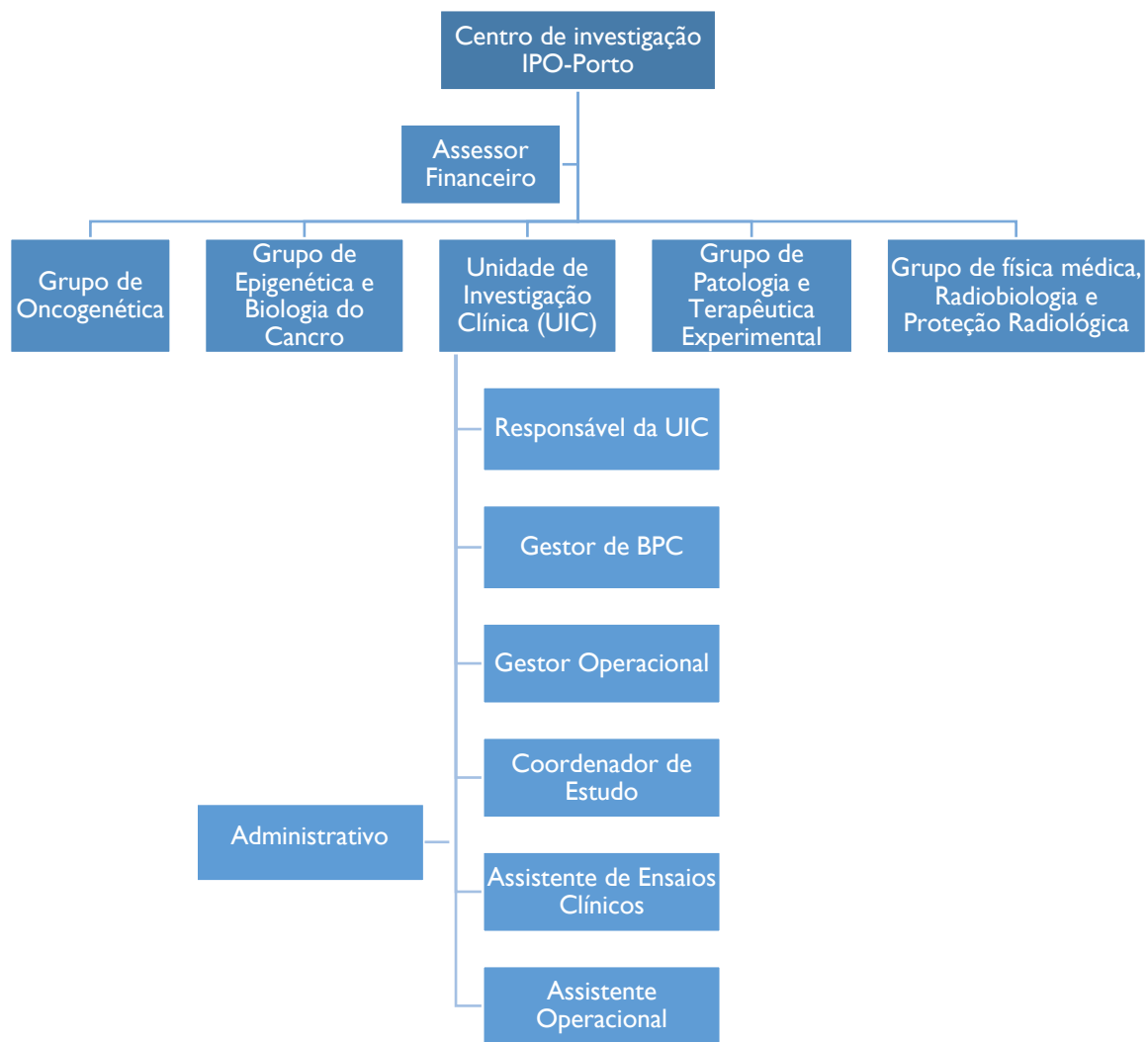
Os líderes assumem um papel importante dentro da instituição ao desenvolver a missão, visão e ética do centro, sendo os modelos para a cultura de excelência (65). O líder de um programa de investigação eficaz deve reconhecer o valor de cada membro da equipa,



promovendo uma cultura de trabalho em equipa e o compromisso de oferecer um acompanhamento de alta qualidade aos participantes dos estudos (74).

Com o apoio de outros médicos e investigadores em todos os domínios da prática, os líderes investigadores garantem a sustentabilidade dos projetos de investigação ao adotar estratégias que permitem a alocação ideal de recursos, eficiência operacional, viabilidade financeira e sucesso no recrutamento dos indivíduos (57). Eles devem otimizar os esforços que visam apoiar a investigação a decorrer, por exemplo, ao fornecer tempo protegido aos investigadores para a conduzir as atividades do estudo, recrutando uma equipa de suporte experiente e estabelecendo parcerias com organizações de apoio (62). Além disso, são responsáveis por supervisionar o desenvolvimento e a gestão do programa de investigação e promovem-no dentro do centro e na comunidade, mantendo-se disponíveis para os membros da equipa (comunicação interna), parceiros industriais e autoridades de saúde (comunicação externa) (61,76).

A execução bem-sucedida das atividades envolve pessoas, estratégia e um plano operacional (77). A definição da estrutura organizacional e do plano estratégico do centro é essencial. Um esquema organizacional é uma ferramenta simples que permite identificar os membros da equipa de investigação e compreender a sua organização, contudo pode sofrer algumas variações específicas de estudo para estudo (65). A sua definição permite identificar aos investigadores a quem eles se reportam e aqueles que se reportam a eles. A Figura 5 ilustra a estrutura organizacional de um centro de investigação clínica.

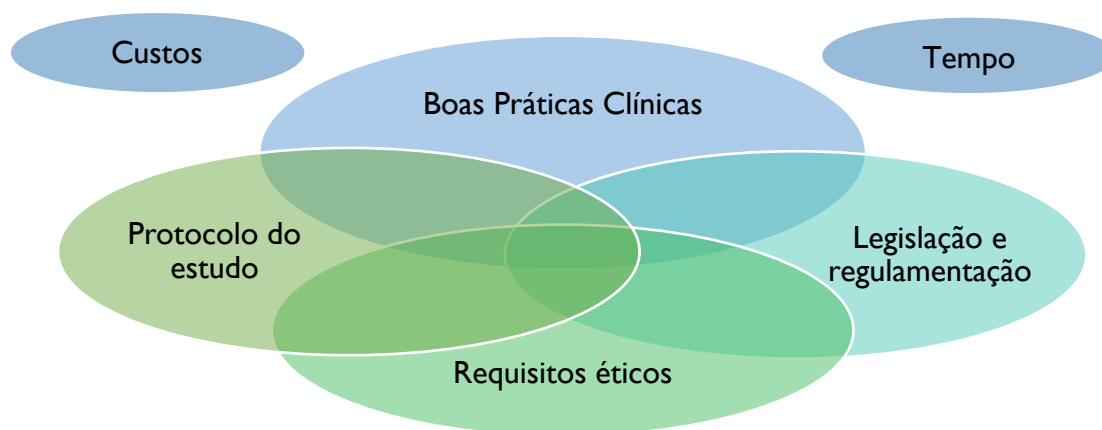


**Figura 5:** Organograma do centro de investigação do IPO-Porto.

Fonte: *Unidade de Investigação Clínica. Regulamento Interno da Unidade de Investigação Clínica. 2013 (78).*

No que toca à estratégia, o centro deve ter em conta as necessidades e expectativas atuais e futuras das diferentes partes interessadas (65,69) (Figura 6). A orientação estratégica deve estar devidamente delineada e deve estar em vigor um plano estratégico que identifique a missão, âmbito, objetivos e prioridades do centro bem como os recursos disponíveis (65,67).

É essencial haver um entendimento claro do plano estratégico para garantir a unanimidade dos propósitos a atingir. O plano estratégico deverá abranger um período de tempo definido após o qual será renovado e aprovado. Além dos objetivos específicos e prioridades, devem estar estabelecidos os métodos de avaliação do progresso (publicações, subsídios, inovações etc.) (77). O desempenho e a atividade de investigação do centro devem ser regularmente avaliados e comunicados num relatório científico (56).



**Figura 6:** Investigação clínica e requisitos das partes interessadas.

Fonte: Dora Switula, 2006. *The concept of quality in clinical research* (69).

#### **Pontos-chave:**

- Liderança e compromisso (63).
- Política institucional e plano estratégico (28).
- Partilha de modelos organizacionais e linhas orientadoras (65).

#### **4.2.13. Incentivos e recompensas**

Outro requisito identificado para o sucesso e capacitação dos centros de investigação clínica é a atribuição de incentivos e recompensas, nomeadamente salários competitivos (29). O centro deve desenvolver estratégias de bonificação de forma a garantir os recursos humanos institucionais.

Kretser *et al.*, 2019 recomenda a comunidade científica a empreender o desenvolvimento de critérios de avaliação e outras formas de medir a integridade na investigação científica, bem como a desenvolver incentivos e recompensas que estimulem a excelência científica e reconheçam o trabalho destacado (79).

#### **Pontos-chave:**

- Estratégias de bonificação de forma a garantir e ressarcir os recursos institucionais (29).
- Criar sistema de reconhecimento e compensação dos investigadores (7).
- Criar uma base de contrato financeiro uniforme (7).

#### 4.2.14. **Desenvolvimento da carreira**

É fundamental que os centros mantenham e ampliem os seus esforços atuais para fornecer um ambiente de suporte ao desenvolvimento das carreiras dos investigadores e restante equipa de investigação a fim de atender aos seus objetivos e responder aos problemas de saúde globais.

Numa área altamente especializada como a investigação clínica, é imprescindível o desenvolvimento profissional dentro de uma organização na medida em que servirá não apenas para os profissionais avançarem nas suas carreiras, mas também para melhorar o seu desempenho, adquirir de conhecimento adequado, obter competências práticas e desenvolver uma atitude correta e, conseqüentemente, melhorar a prática de investigação clínica (56).

A fim de capacitar os profissionais da equipa na execução da sua atividade e dar-lhes uma identidade e voz na evolução e otimização das práticas de gestão de investigação clínica, os centros devem considerar desenvolver diferentes oportunidades de apoio ao desenvolvimento profissional, seja através do estabelecimento de redes formais de investigação e programas de treino para todos os elementos ou cobrindo os custos parciais ou totais da certificação profissional (56,65).

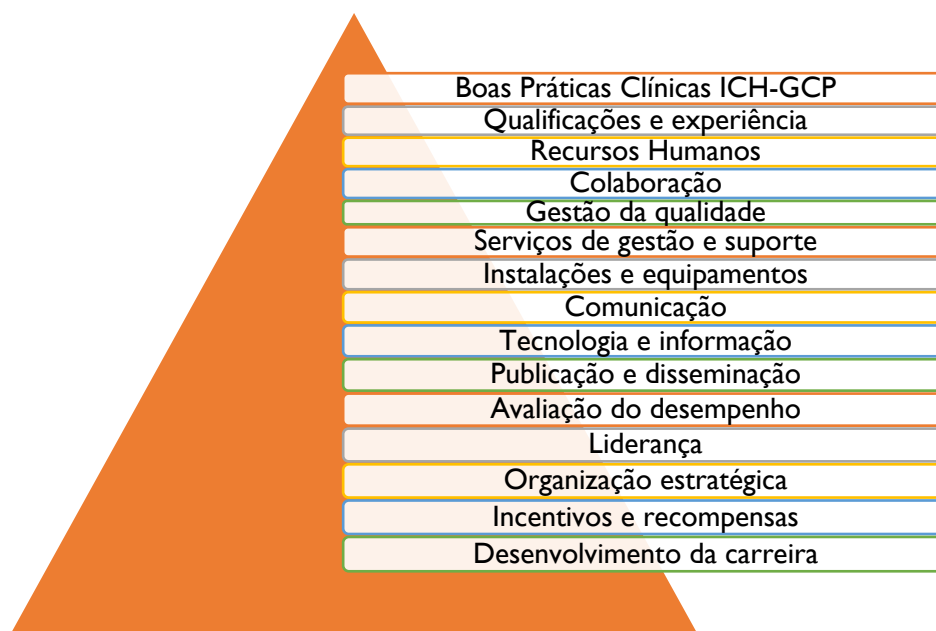
A criação de redes de investigação e a cobertura dos custos associados à certificação profissional de cada membro da equipa pode melhorar a qualidade dos projetos de investigação clínica, enriquecendo a educação e formação do pessoal da equipa (56,65). O estabelecimento de programas e cursos de formação em universidades e centros de formação orientados para o desenvolvimento e atualização de competências nas áreas de investigação clínica também deve ser incentivado (56).

##### **Pontos-chave:**

- Estratégias de desenvolvimento de carreira e profissional (56).
- Garantir que o tempo dedicado à investigação clínica é parte integrante das atividades dos profissionais de saúde (7).
- Promover a inclusão da IC nos currículos pré e pós graduados (7).
- Valorizar as atividades de IC para a progressão de carreira (7).

Em síntese, após a análise cuidada da literatura foram identificados vários critérios comuns entre a maioria dos *stakeholders* envolvidos na investigação clínica, os quais foram agrupados por categorias. Estas foram designadas com base na semelhança de significado das

secções de texto extraídas dos documentos fonte. No final foram identificadas 15 categorias principais que estão apresentados na Figura abaixo.



**Figura 7:** Critérios para a capacitação de um centro de investigação clínica identificados na literatura.

Considerando a perspectiva dos elementos-chave para a capacitação dos centros de investigação clínica em áreas terapêuticas específicas, observou-se que 84% da literatura incluída não está relacionada a nenhuma área terapêutica em concreto e 16% está relacionada às áreas de oncologia (3 artigos), radioterapia (1 artigo) e geriatria (1 artigo). Tal tendência pode atribuir-se às propostas abrangentes dos elementos para a capacitação dos centros que não contemplam indicadores de qualidade específicos podendo assim, ser aplicados em qualquer área terapêutica.

Relativamente aos impactos da implementação dos elementos na capacitação dos centros e na condução dos estudos clínicos apenas um estudo, o de Gehring *et al.*, 2013 não mencionou nenhuma informação a esse respeito (80). No entanto, a maioria da literatura referiu mais de um benefício para os centros de investigação clínica que implementam os critérios referidos, conforme ilustra a Tabela em Anexo 3.

Entre os diversos impactos referidos, a conformidade com os padrões das boas práticas clínicas e com os requisitos regulamentares aplicáveis predominaram. O aumento da qualidade e credibilidade dos dados produzidos foi citado em 26% dos artigos publicados em revistas com revisão por pares (58,59,63,68,69,79,81,82).

A garantia da segurança e proteção dos direitos e bem-estar dos participantes da investigação, parâmetro fundamental na condução de estudos clínicos, foi relatada em 13% dos

artigos incluídos (44,57–59). Outro impacto proporcionado pelos critérios de capacitação dos centros está relacionado com o aumento da satisfação dos participantes da investigação e a melhoria da educação e qualificação das equipas de investigação.

Os resultados sobre os elementos-chave para a capacitação dos centros de investigação clínica estão sumariados no Gráfico 7. Como houve uma variedade de elementos entre a literatura incluída na revisão, foram identificados os mais prevalentes.



**Gráfico 7:** Prevalência dos critérios para a capacitação dos centros de investigação clínica identificados na literatura.

As boas práticas clínicas para a investigação clínica, os recursos humanos, a sua qualificação e experiência, a gestão da qualidade a nível de procedimentos, os serviços de gestão e suporte, as instalações e equipamentos, a comunicação e os sistemas de tecnologia e informação foram os critérios mais frequentemente mencionados na literatura. Estes critérios são referidos em, pelo menos, 50% da literatura incluída pelo que se conclui que são os mais relevantes para a capacitação dos centros de investigação clínica.

Os restantes critérios que incluem a disseminação e publicação de estudos e resultados, avaliação do desempenho do centro, a liderança, a organização estratégica, a implementação de incentivos e recompensas e a criação de estratégias de desenvolvimento profissional são parâmetros igualmente importantes para os centros que pretendem melhorar a eficácia e desempenho, não devendo estes ser desvalorizados pela sua baixa incidência na literatura.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os centros de investigação clínica representam um pilar fundamental na consolidação da investigação clínica e inovação em saúde.

Planear, organizar e implementar um estudo clínico é uma tarefa complexa e exigente, justificando a necessidade de infraestruturas e mão-de-obra específicas para facilitar o seu desenvolvimento e aplicação. Esta tese conclui que os centros de investigação têm de ter em conta os aspetos organizacionais de coordenação e gestão dos estudos pelo que devem reunir recursos multidisciplinares e interdisciplinares dedicados, tanto humanos como técnicos e financeiros para que os investigadores e as equipas de investigação encontrem as condições adequadas à realização dos seus projetos científicos e ao desenvolvimento da sua carreira.

Esta revisão da literatura reúne os vários critérios para a capacitação de um centro de investigação clínica. Esses critérios estão na base da estruturação de um centro de investigação clínica e devem permanecer durante a realização de qualquer estudo clínico.

Capacitar os profissionais de saúde é tão importante como capacitar os centros. Os critérios mais comuns identificados na literatura e por consequência, mais relevantes para a capacitação dos centros de investigação clínica incluem as boas práticas clínicas para a investigação clínica, os recursos humanos, a sua qualificação e experiência, a gestão da qualidade a nível de procedimentos, os serviços de gestão e suporte, as instalações e equipamentos, a comunicação e os sistemas de tecnologia e informação. Os restantes critérios que abrangem a disseminação e publicação de estudos e resultados, avaliação do desempenho do centro, a implementação de incentivos e recompensas e a criação de estratégias de desenvolvimento profissional devem também ser considerados, não devendo ser desvalorizados pela sua baixa incidência na literatura pois são parâmetros igualmente determinantes para os centros que pretendem melhorar a eficácia e desempenho de uma infraestrutura profissionalizada de acordo com as boas práticas clínicas internacionais"

Nesta perspetiva, considera-se que os centros capazes de implementar com êxito os principais critérios ganharão uma importante vantagem competitiva no ambiente de investigação clínica, extensamente regulamentado e cada vez mais complexo de hoje em dia.

Assim, deste trabalho conclui-se que para desempenhar a atividade de investigação em saúde a nível nacional e internacional, é necessário um compromisso de profissionalização e dedicação das autoridades de saúde para com a investigação clínica, o que implica, por sua vez, um investimento em infraestrutura e na formação dos recursos humanos pelas instituições de saúde, bem como uma avaliação periódica dos estudos a decorrer, de modo a identificar potenciais oportunidades para melhorar todos os aspetos e qualidade nesta área.

Aumentar a experiência e dedicação em investigação clínica dos profissionais de saúde, cumprir os requisitos regulamentares, administrativos e os procedimentos são alguns dos fatores que afetam o desenvolvimento do estudo, a qualidade e integridade dos dados, e consequentemente, a reputação da própria organização. Estes fatores fornecem uma orientação para os centros e setor avaliarem a infraestrutura, recursos, pessoal e processos internos.

Atualmente, não existem condições ideais nas unidades de saúde em Portugal pelo que se sugere o desenvolvimento de um modelo de organização que reflita a capacitação dos centros, através da estrutura de recursos humanos com mais tempo dedicado, multidisciplinar, com infraestruturas especializadas e com uma melhor organização assente num sistema de princípios e procedimentos de qualidade para a condução da investigação em centros de estudos clínicos.

Deste modo, espera-se que os resultados deste trabalho sirvam como ponto de partida para identificar os critérios básicos para os centros de investigação serem considerados estruturas profissionais dedicadas e com competências adequadas à atividade da investigação clínica, tendo sempre em conta a necessidade de proteger acima de tudo os indivíduos em estudo, a necessidade de produzir dados credíveis, garantir a eficiência e eficácia da investigação e cumprir todas as exigências éticas, regulamentares nacionais e europeias aplicáveis.



## 6. REFERÊNCIAS

1. Carneiro AV. Como avaliar a investigação clínica. O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *J Port Gastreenterologia*. (2008);15(2):30–6.
2. Cunha Vaz J. A Investigação Clínica em Portugal e na Europa – Fórum Saúde século XXI. *A Investigação Clínica em Portugal e na Europa*. (2016) [Citado 16 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://forumsaudexxi.pt/a-investigacao-clinica-em-portugal-e-na-europa/>
3. Centro 2020: Programa Operacional Regional do Centro. (2020) [Citado 16 de dezembro de 2019]. Disponível em: <http://www.centro.portugal2020.pt/images/centro/pdf/BrochuraCentro2020.pdf>
4. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril - Lei da Investigação Clínica. Governo da República Portugal, *Diário da República n.º 75/2014* (2014). Disponível em: <https://dre.pt/application/dir/pdf/lsdip/2014/04/07500/0245002465.pdf>
5. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials*, 5th ed. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. (2015). 550 p.
6. Paschoale HS, Barbosa FR, Nita ME, Carrilho FJ, Ono-Nita SK. Clinical trials profile: Professionals and sites. *Contemp Clin Trials*. (2010);31(5):438–42.
7. APIFARMA; PwC. *Ensaio clínico em Portugal*. Lisboa: PwC, (2019). [Citado 9 de outubro de 2019]. Disponível em: [https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC\\_APIFARMA\\_Relatorio\\_Ensaio\\_Clinico\\_Fev2019.pdf](https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaio_Clinico_Fev2019.pdf)
8. Trábulo C. Organização da equipa de investigação do centro: Perspetiva do centro de investigação. (2013). p. 42 diapositivos. Disponível em: <http://clic.pharmaceutical-medicine.pt/mod/page/view.php?id=69>
9. APIFARMA-ENSP/UNL. *Ensaio Clínico em Portugal - Consensos e Compromissos*. (2016).
10. ICH E6 (R2): *Guideline for good clinical practice*. (2016).
11. Oliveira M. *Clinical Trials: Portuguese Overview, Perspectives and Competitiveness Challenges*. Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra. Universidade de Coimbra; (2013).
12. PtCRIN. *PtCRIN Report 2014-2015*. (2015) [Citado 26 de setembro de 2019]. Disponível em: [http://www.ptcrin.pt/files/relatorios/PtCRIN\\_2014-15\(updaprill16\).pdf?d=v6ac](http://www.ptcrin.pt/files/relatorios/PtCRIN_2014-15(updaprill16).pdf?d=v6ac)

13. INFARMED IP. Ensaios Clínicos. (2016). Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>
14. CNPD. O que é a Comissão Nacional de Proteção de Dados. (2020) [Citado 15 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.cnpd.pt/home/cnpd/acnpd.htm>
15. TransCelerate BioPharma. Minimum Criteria for ICH E6 (R2) GCP Investigator Site Personnel Training. (2017).
16. CEIC. Circuito dos produtos medicinais investigacionais e auxiliares em ensaio clínico. (2013) [Citado 29 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+Orientador+Circuito+dos+produtos+medicinais+investigacionais+e+auxiliares/fc31bee2-dd5d-4755-8bb6-51d2e30c9efd>
17. Jardim Pereira do Vale M do C. Ética da Investigação. (2009) [citado 5 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57508/Ética+da+Investigação/6b0bba31-029c-4d9a-b7ad-0e8a6dc2eebb>
18. José De Barros Veloso A. Ética e ensaios clínicos. (2011) [Citado 24 de outubro de 2019]. Disponível em: <http://cful.fc.ul.pt/biblioteca/online/pdf/antoniobveloso/eticaeensaioclinicos.pdf>
19. Jardim Pereira do Vale M do C. Ensaios Clínicos em Populações Vulneráveis. (2008) [Citado 5 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57508/Ensaios+Clínicos+em+Populações+Vulneráveis/af22ac97-4474-4d0f-98bb-6707920dff28>
20. CEIC. Missão. (2020) [Citado 24 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.ceic.pt/missao>
21. Comissão Europeia. Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Jornal Oficial da União Europeia L136/34 (2004). Disponível em: <https://eurlex.europa.eu/legalcontent/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0027&from=LV>
22. Medeiros ASEF, Martins J. Ensaios Clínicos em Portugal e no Contexto Europeu. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias de Lisboa; (2013) [Citado 6 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/48578656.pdf>
23. PtCRIN. Clinical Trial Road Map. (2015) [citado 19 de novembro de 2019]. Disponível em: <http://www.ptcrin.pt/p60-clinical-trial-road-map-pt>
24. Gonçalves S. Interações entre o investigador e o promotor (visita de pré-estudo, seleção do investigador, orçamento e contrato, visita de iniciação). (2013). p. 27 diapositivos. Disponível em: <http://clic.pharmaceutical-medicine.pt/mod/page/view.php?id=69>

25. Trial Forge. Clinical Trials Pathway. (2019) [Citado 25 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.trialforge.org/pathway/>
26. SCTO. Guidelines for Good Operational Practice - Swiss Clinical Trial Organisation. (2017) [Citado 6 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.scto.ch/en/publications/guidelines.html>
27. INFARMED IP. Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos 2006 - 2020 pelo INFARMED, I.P. (2020) [citado 4 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>
28. Institute of Medicine. Envisioning a Transformed Clinical Trials Enterprise in the United States: Establishing an Agenda for 2020: Workshop Summary. The National Academies Press, editor. Washington, DC: The National Academies Press; (2012).
29. Clinical Trials Transformation Initiative. CTTI Recommendations: Strengthening the Investigator Site Community October. (2017) [Citado 26 de junho de 2020]. Disponível em: [https://www.ctti-clinicaltrials.org/sites/www.ctti-clinicaltrials.org/files/investigator\\_community\\_recommendations\\_final\\_0.pdf](https://www.ctti-clinicaltrials.org/sites/www.ctti-clinicaltrials.org/files/investigator_community_recommendations_final_0.pdf)
30. Sung N, Crowley WF, Genel M. Central challenges facing the national clinical research enterprise. JAMA J Am Med Assoc. (2003) [Citado 13 de novembro de 2019]; Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/10859926>
31. RNEC. Registo Nacional de Estudos Clínicos. (2020) [Citado 2 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.rnec.pt/pt>
32. RNEC. Pesquisa de Entidades - Registo Nacional de Estudos Clínicos- Infarmed. (2020) [Citado 2 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.rnec.pt/pesquisa-de-entidades>
33. PtCRIN. PtCRIN Annual Report (2017). (2017) [Citado 6 de setembro de 2020]. Disponível em: [http://www.ptcrin.pt/files/PtCRIN\\_2017.pdf?d=eypv](http://www.ptcrin.pt/files/PtCRIN_2017.pdf?d=eypv)
34. PtCRIN. Members in Detail. (2015) [Citado 31 de outubro de 2019]. Disponível em: [http://www.ptcrin.pt/files/relatorios/MinD\\_PtCRIN\\_2014-15.pdf?d=ci3i](http://www.ptcrin.pt/files/relatorios/MinD_PtCRIN_2014-15.pdf?d=ci3i)
35. Worldwide Health Headlines. Worldwide Health Headlines (W2H) - Flash Poll Ensaios Clínicos em Portugal: que centros têm melhor desempenho? (2020) [Citado 15 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.linkedin.com/pulse/w2h-10-meses-depois-20-sondagens-e-600respondentesmuitolu%25C3%25ADssoares/?trackingId=7ZmXZVQZYsskmy9myF%2BejA%3D%3D>
36. PtCRIN. Vision, Mission and Objectives - PTCRIN. (2020) [Citado 26 de setembro de 2019]. Disponível em: <http://www.ptcrin.pt/p18-vision-mission-objectives-pt>

37. Lei n.º 73/2015, de 27 de julho - Primeira alteração lei n.º 21/2014 que fixa as condições de acesso aos registos dos estudos clínicos pelos monitores, auditores e inspetores. Governo da República Portugal, Diário da República, I.a série-nº 144 (2015) p. 5027–8.
38. Resolução do Conselho de Ministros n.º 18/2015 - que aprova o Programa Integrado de Promoção da Excelência em Investigação Médica. Diário da República n.º 67/2015, Série I de 2015-04-07 (2015) p. 1756–60.
39. Resolução do Conselho de Ministros n.º 22/2016 que cria o Conselho Nacional dos Centros Académicos Clínicos. Diário da República n.º 70/2016, Série I (2016).
40. EUPATI Portugal. European Patients' Academy Portugal. (2020) [Citado 3 de março de 2020]. Disponível em: <https://pt.eupati.eu/sobre-nos/>
41. EATRIS. Infrastructure. (2020) [Citado 6 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://eatris.eu/infrastructure/>
42. Resolução do Conselho de Ministros n.º 27/2018 - Autoriza a constituição da AICIB. Diário da República n.º 49/2018, Série I (2018) p. 1244–6.
43. Ansari W El, Maxwell AE, Mikolajczyk RT, Stock C, Naydenova V, Krämer A. Promoting public health: Benefits and challenges of a europeanwide research consortium on student health. *Cent Eur J Public Health*. (2007);15(2):58–65. Disponível em: <https://doi.org/10.21101/cejph.b0263>
44. Johnston SC, Lewis-Hall F, Bajpai A, Blumenfeld TH, Goldschmidt P, Koski G, et al. It's Time to Harmonize Clinical Trial Site Standards. *NAM Perspectives*. (2017). Disponível em: <https://nam.edu/time-harmonize-clinical-trial-site-standards>
45. SCRS. Our Mission - Society for Clinical Research Sites. (2019) [Citado 2 de março de 2020]. Disponível em: <https://myscrs.org/about/mission/>
46. Mentz RJ, Hernandez AF, Berdan LG, Rorick T, O'Brien EC, Ibarra JC, et al. Good Clinical Practice Guidance and Pragmatic Clinical Trials: Balancing the Best of Both Worlds. *Circulation*. (2016).
47. TransCelerate BioPharma Inc. TransCelerate - Pharmaceutical Research and Development. (2020) [Citado 2 de março de 2020]. Disponível em: <https://transceleratebiopharmainc.com/>
48. TransCelerate BioPharma Inc. Our Solutions - TransCelerate. (2020) [Citado 2 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.transceleratebiopharmainc.com/our-solutions/>
49. CTTI. Who We Are | Clinical Trials Transformation Initiative. (2020) [Citado 2 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.ctti-clinicaltrials.org/who-we-are/strategic-plan>

50. ACRES. Alliance for Clinical Research Excellence and Safety : Vision and Mission. (2020) [Citado 2 de março de 2020]. Disponível em: <http://www.acresglobal.net/about-us/vision-and-mission/>
51. APIFARMA; PwC. Ensaio clínicos em Portugal. Lisboa: PwC (2013) [Citado 9 de outubro de 2019]. Disponível em: [https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica\\_em\\_Portugal\\_jun2013vf.pdf](https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf)
52. Webster J, Watson RT. Analyzing the Past to Prepare for the Future: Writing a Literature Review. *MIS Q.* (2002).
53. Snyder H. Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *J Bus Res.* (2019);104(July):333–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
54. Cronin P, Ryan F, Coughlan M. Undertaking a literature review: a step-by-step approach. *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing). (2008).
55. ClinicalTrials.gov. United States - Results on Map - ClinicalTrials.gov. (2020) [Citado 2 de março de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?cntry=US&map=>
56. EU-LIFE. Key elements for excellence in research: a contribution from EU-LIFE. Em: *Key elements for excellence in research.* (2016). Disponível em: [www.eu-life.eu](http://www.eu-life.eu)
57. Butryn, Cornejo K, Wojda TR, Papadimos TJ, Gerlach AT, Deb L, et al. Keys to success in clinical trials: A practical review. *Int J Acad Med.* (2016).
58. Zon R, Meropol NJ, Catalano RB, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology statement on minimum standards and exemplary attributes of clinical trial sites. *J Clin Oncol.* (2008).
59. Croghan IT, Viker SD, Limper AH, Evans TK, Cornell AR, Ebbert JO, et al. Developing a clinical trial unit to advance research in an academic institution. *Contemp Clin Trials.* (2015);45:270–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2015.10.001>
60. Wright B, Shamley D. *A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials.* Academic Press – Elsevier Inc., editor. The Clinical Research Centre at the University of Cape Town. Cape Town, Western Cape Province, South Africa: Academic Press; (2017).
61. Diebolt V, Lang M, Thoby F, Barthélémy P, Bertoye PH, Comet D, et al. What specifications for a centre or network of excellence in clinical research? *Therapie.* (2016) ;71(1):51–7.
62. Dombeck CB, Hinkley T, Fordyce CB, Blanchard K, Roe MT, Corneli A. Continued investigator engagement: Reasons principal investigators conduct multiple FDA-regulated drug trials. *Contemp Clin Trials Commun.* (2020);17(novembro

- 2019):100502. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100502>
63. French J, Poznanski D. Managing Research-A Guide to Research Infrastructure. *J Med Imaging Radiat Sci.* (2009);40(4):165–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmir.2009.09.002>
  64. Duke Clinical Research Institute. Keys to Building a Successful Research Site. (2003) [Citado 30 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://dcri.org/trial-participation/KeysBuildingSuccessfulResearchSite.pdf>
  65. Ogg GD. *A Practical Guide to Quality Management in Clinical Trial Research*. First edit. CRC Press, editor. Boca Raton: CRC Press; (2006). 218 p.
  66. UK Trial Managers' Network. The Guide to efficient trial management. (2018) [Citado 11 de março de 2020]. p. 1–59. Disponível em: [https://cdn.ymaws.com/www.tmn.ac.uk/resource/resmgr/tmn\\_guide/uktmng2.web.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.tmn.ac.uk/resource/resmgr/tmn_guide/uktmng2.web.pdf)
  67. Agency for Healthcare Research and Quality. An Organizational Guide to Building Health Services Research Capacity. Quality. (2011). Disponível em: <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/funding/training-grants/hsrguide/hsrguide.pdf>
  68. Zon R, Cohen G, Smith DA, Baer AR. Part 2: Implementing Clinical Trials: A Review of the Attributes of Exemplary Clinical Trial Sites. *J Oncol Pract.* (2011).
  69. Switula D. The concept of quality in clinical research. *Sci Eng Ethics.* (2006).
  70. Baer AR, Cohen G, Smith DA, Zon R. Implementing Clinical Trials: A Review of the Attributes of Exemplary Clinical Trial Sites. *J Oncol Pract.* (2010).
  71. Denicoff AM, McCaskill-Stevens W, Grubbs SS, Bruinooge SS, Comis RL, Devine P, et al. The National Cancer Institute-American Society of Clinical Oncology Cancer Trial Accrual Symposium: Summary and recommendations. Em: *Journal of Oncology Practice.* (2013).
  72. IATA. IATA - Dangerous Goods Operations Diploma. (2020) [Citado 3 de fevereiro de 2020]. Disponível em: [https://www.iata.org/en/training/courses/diploma\\_programs/dangerous-goods-operations-diploma/16/](https://www.iata.org/en/training/courses/diploma_programs/dangerous-goods-operations-diploma/16/)
  73. Baer AR, Bridges KD, O'Dwyer M, Ostroff J, Yasko J. Clinical Research Site Infrastructure and Efficiency. *J Oncol Pract.* (2010);6(5):249–52.
  74. Baer AR, Zon R, Devine S, Lyss AP. The Clinical Research Team. *J Oncol Pract.* (2011).
  75. Malikova MA. Building Quality Assurance (QA) and Risk-Based Quality Management (RBQM) Systems into Clinical Research Operations. An Academic Site Perspective. *J Clin Trials Regul Aff.* (2017);1(617):1–8.
  76. Dimond EP, Zon RT, Weiner BJ, St. Germain D, Denicoff AM, Dempsey K, et al. ReCAP: Clinical Trial Assessment of Infrastructure Matrix Tool to Improve the Quality of

- Research Conduct in the Community. *J Oncol Pract.* (2016).
77. Cohn ASM, Buchman TG, Martin A, Rhee PM, Scalea TM, Basil A. Brief Report: EAST Workshop on How to Build a Clinical Research Program. (2011).
  78. Oliveira de Simas AL. Relatório de estágio: Coordenação de Ensaio Clínicos em Oncologia. Universidade de Aveiro; (2014).
  79. Kretser A, Murphy D, Bertuzzi S, Abraham T, Allison DB, Boor KJ, et al. Scientific Integrity Principles and Best Practices: Recommendations from a Scientific Integrity Consortium. *Sci Eng Ethics.* (2019).
  80. Gehring M, Taylor RS, Mellody M, Casteels B, Piazzini A, Gensini G, et al. Factors influencing clinical trial site selection in Europe: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open.* (2013);3(11):1–10.
  81. Hurtado-Chong A, Joeris A, Hess D, Blauth M. Improving site selection in clinical studies: A standardised, objective, multistep method and first experience results. *BMJ Open.* (2017);7(7):1–7.
  82. Quality Assurance and Educational Standards for Clinical Trial Sites. *J Oncol Pract.* (2008).
  83. Racedo Africano CJ, de Moraes AG, Smischney NJ. Perspectives on a multidisciplinary team approach to implementation of planned emergent use research. *Med Sci Monit.* (2015).
  84. Society for Clinical Research Sites. The Quest for Site Quality and Sustainability Perceptions , Principles and Best Practices. (2014) [Citado 20 de março de 2020]. Disponível em: <http://myscrs.org/learningcampus/white-papers/>
  85. UKCRC Registered CTU Network. Key Competencies and Evaluation Criteria - Appendix I. (2017) [Citado 26 de junho de 2020]. Disponível em: [https://cdn.ymaws.com/www.ukcrc-ctu.org.uk/resource/resmgr/2017\\_registration\\_standard/2017\\_-\\_Key\\_Competencies\\_and\\_.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.ukcrc-ctu.org.uk/resource/resmgr/2017_registration_standard/2017_-_Key_Competencies_and_.pdf)
  86. Damrow BR, Mcnair L. Six Practices of High Performing Clinical Research Sites. (2018).





## 7. ANEXOS

### Anexo I: Estratégia de pesquisa da literatura

#### MEDLINE (Via PubMed)

1. "specifications"[Title/Abstract] OR "attributes"[Title/Abstract] OR "characteristics"[Title/Abstract] OR "elements"[Title/Abstract] AND clinical research cent\*[Title/Abstract] OR "clinical research site" [Title/Abstract] OR "clinical trial site"[Title/Abstract]
2. "principles"[Title/Abstract] OR "practices"[Title/Abstract] AND "research"[Title/Abstract] AND "quality of research"[Title/Abstract] AND "humans"[MeSH Terms]
3. ("multidisciplinary team"[Title/Abstract] OR "research team"[Title/Abstract] OR "staff"[Title/Abstract]) AND ("team organization"[Title/Abstract]) OR "team organisation"[Title/Abstract]) AND ("clinical research"[Title/Abstract] OR "biomedical research"[Title/Abstract] OR "clinical trials"[Title/Abstract])
4. "organisation"[Title/Abstract] OR "organization"[Title/Abstract] OR "Infrastructure"[Title/Abstract] AND clinical research cent\*[Title/Abstract] OR "clinical research site" [Title/Abstract] OR "clinical trial site"[Title/Abstract] OR "clinical trial unit"[Title/Abstract]
5. ("keys" [Title/Abstract] OR "elements" [Title/Abstract] OR "requirements" [Title/Abstract]) AND ("success"[Title/Abstract] OR "excellence"[Title/Abstract]) AND ("clinical trials" [Title/Abstract] OR "clinical research" [Title/Abstract])
6. ("standards"[Title/Abstract] OR "criteria"[Title/Abstract]) AND ("quality"[Title/Abstract] OR "quality assurance"[Title/Abstract]) AND ("clinical trial sites"[Title/Abstract] OR "clinical research sites"[Title/Abstract] OR "clinical trials center"[Title/Abstract] OR "clinical research center"[Title/Abstract])
7. "clinical trial site"[Title/Abstract] OR "clinical trial sites"[Title/Abstract] AND ("attribute"[Title/Abstract] OR "attributes"[Title/Abstract])

## **Science Direct**

1. Title, abstract, keywords: (elements OR factors OR keys) AND ("clinical trials" OR "clinical research" OR research) AND ("research infrastructure" OR "research structure")
2. Title, abstract, keywords: (factors OR elements) AND success AND infrastructure AND ("clinical trials" OR "drug trials" OR "clinical research")
3. Title, abstract, keywords: ("clinical trials" OR "clinical research") AND ("infrastructure" OR "site structure") AND (qualification OR capacity OR competency)
4. "Site assessments" AND "site selections" AND "qualification" AND feasibility

## **Google Scholar**

1. ("site selection" OR "site feasibility" OR "site assessment") AND (standards OR guideline) AND ("clinical research" OR "clinical trials") AND infrastructure AND ("study sites" OR "clinical trials sites" OR "clinical research sites")
2. success AND (elements OR components OR keys) AND ("clinical trials sites" OR "clinical sites" OR "clinical research sites") AND infrastructure AND "feasibility assessment"
3. ("clinical research" OR "clinical trials") AND quality AND (requirements OR standards) AND ("clinical trials site" OR "clinical research site" OR "investigational sites") AND qualifications AND organization

## Anexo II: Informação geral da literatura incluída

### I. Informação geral dos artigos publicados em revistas com arbitragem científica

<b>Autor; Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>
Diebolt et al., 2016	<i>What specifications for a centre or network of excellence in clinical research?</i>	Therapie
Kretser et al., 2019	<i>Scientific Integrity Principles and Best Practices: Recommendations from a Scientific.</i>	Science and Engineering Ethics
Racedo Africano, Moraes, de e Smischney, 2015	<i>Perspectives on a Multidisciplinary Team Approach to Implementation of Planned Emergent Use Research.</i>	Medical Science Monitor
Butryn et al., 2016	<i>Keys to success in clinical trials: A practical review.</i>	International Journal of Academic Medicine
Hurtado-Chong et al., 2017	<i>Improving site selection in clinical studies: a standardised, objective, multistep method and first experience results.</i>	BMJ Open
Croghan et al., 2015	<i>Developing a clinical trial unit to advance research in an academic institution.</i>	Contemporary Clinical Trials
Sem autor	<i>Quality Assurance and Educational Standards for Clinical Trial Sites.</i>	Journal of Oncology Practice
French e Poznanski, 2009	<i>Managing Research: A Guide to Research Infrastructure.</i>	Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences
Zon et al., 2008	<i>American Society of Clinical Oncology Statement on Minimum Standards and Exemplary Attributes of Clinical Trial Sites.</i>	Journal of Oncology Practice
Zon et al., 2011	<i>Part 2: Implementing Clinical Trials: A Review of the Attributes of Exemplary Clinical Trial</i>	Journal of Oncology Practice
Baer et al., 2010a	<i>Implementing Clinical Trials: A Review of the Attributes of Exemplary Clinical Trial Sites.</i>	Journal of Oncology Practice
Baer et al., 2010b	<i>Clinical Research Site Infrastructure and Efficiency.</i>	Journal of Oncology Practice
Switula, 2006	<i>The concept of quality in clinical research.</i>	Science and Engineering Ethics
Dombeck et al., 2020	<i>Continued investigator engagement: Reasons principal investigators conduct multiple FDA-regulated drug trials.</i>	Contemporary Clinical Trials Communications
Paschoale et al., 2010	<i>Clinical trials profile: Professionals and sites.</i>	Contemporary Clinical Trials
Dimond et al., 2016	<i>ReCAP: Clinical Trial Assessment of Infrastructure Matrix Tool to Improve the Quality of Research Conduct in the Community.</i>	Journal of Oncology Practice
Gehring et al., 2013	<i>Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study).</i>	BMJ Open
Johnston et al., 2017	<i>It's Time to Harmonize Clinical Trial Site Standards.</i>	NAM Perspectives

## 2. Informação geral de outras publicações (Documentos governamentais, relatórios, livros, e recomendações de partes envolvidos em investigação clínica)

<b>Autor; Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Tipo de estudo</b>
APIFARMA-ENSP/JUNL, 2016	<i>Ensaio Clínicos em Portugal: consensos e compromissos.</i>	Relatório
Society for Clinical Research Sites, 2014	<i>The Quest for Site Quality and Sustainability Perceptions, Principles and Best Practices.</i>	Relatório
UKCRC Registered CTU Network, 2017	<i>Key Competencies and Evaluation Criteria.</i>	Documento de discussão
Cohn et al., 2011	<i>Brief Report: EAST Workshop on How to Build a Clinical Research Program.</i>	Relatório
UK Trial Managers' Network, 2018	<i>The Guide to Efficient Trial Management.</i>	Guia
Agency for Healthcare Research and Quality, 2011	<i>An Organizational Guide to Building Health Services Research Capacity.</i>	Relatório
EU-LIFE, 2016	<i>Key elements for excellence in research: a contribution from EU-LIFE.</i>	Documento de discussão
Clinical Trials Transformation Initiative, 2017	<i>Recommendations for Strengthening the Investigator Site Community.</i>	Recomendações
Duke Clinical Research Institute, 2003	<i>Keys to Building a Successful Research Site.</i>	Guia
Damrow e Mcnair, 2018	<i>Six Practices of High Performing Clinical Research Sites.</i>	Relatório
Ogg, 2006	<i>A Practical Guide to Quality Management in Clinical Trial Research.</i>	Livro
Institute of Medicine, 2012	<i>Envisioning a Transformed Clinical Trials Enterprise in the United States: Establishing an Agenda for 2020: Workshop Summary.</i>	Livro
Wright e Shamley, 2017	<i>A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials.</i>	Livro

## Anexo III: Características gerais da literatura incluída

### I. Características gerais dos artigos publicados em revistas com arbitragem científica

Autor; Ano	Objetivo	Metodologia	Impacto nos centros	Conclusão
Diebolt <i>et al.</i> , 2016 (61)	Identificar, a partir de exemplos concretos, os principais pontos fortes e vantagens da atividade de investigação clínica em França, relacionados ao ambiente de fundo e às características específicas dos centros de investigação de excelência.	Método de consenso entre comunidade académica e investigadores.	(1) Melhoria da qualidade na condução dos estudos clínicos; (2) Melhoria no desempenho da investigação clínica; (3) Garantia da formação e experiência da equipa; (4) Aumento da participação em investigações; (5) Garantia da adesão às BPC.	As propostas contribuirão para a melhoria do desempenho da investigação clínica em França, estimulando o crescimento dos centros de excelência franceses em benefício dos doentes e do público em geral.
Kretser <i>et al.</i> , 2019 (79)	Desenvolver um conjunto de princípios e melhores práticas que possam ser utilizados em áreas científicas como um mecanismo de consenso sobre os padrões de integridade científica e para qualificar os investigadores a operar num ambiente de investigação dinâmico.	Método de consenso entre o Consórcio de Integridade Científica.	(1) Melhoria das qualificações da equipa; (2) Manutenção da integridade científica; (3) Garantia da adesão aos padrões aplicáveis em IC, minimizando ou eliminando ineficiências e erros na condução dos estudos clínicos; (4) Garantir a confiança na comunidade científica e nos resultados gerados; (5) garantia da precisão dos dados.	O conjunto de princípios e melhores práticas recomendadas incluem as práticas necessárias para inculcar integridade científica e pode ser usado para melhor qualificar os cientistas a operar e receber apoio num ambiente de investigação em constante mudança.
Racedo Africano, Moraes, de e Smischney, 2015 (83)	Apresentar as perspetivas de três membros de uma equipa de investigação sobre a abordagem do trabalho em equipa no desenvolvimento de um ensaio clínico considerando as diversas opiniões, a fim de facilitar a adesão das partes interessadas.	Não disponível.	(1) Estímulo no avanço da investigação clínica com protocolos complexos num período de tempo relativamente curto; (2) Aumento da satisfação dos participantes; (3) Aumento da produtividade, eficácia e eficiência das tarefas; (3) Melhoria da satisfação do pessoal.	Adotar uma abordagem multidisciplinar que integre uma estratégia de compartimentação do trabalho, com base nas formações e competência da equipa pode melhorar a qualidade de interação entre os membros.
Butryn <i>et al.</i> , 2016 (57)	Fornecer um resumo abrangente dos principais elementos essenciais para o sucesso das unidades de ensaios clínicos.	Revisão prática com base na experiência coletiva de profissionais de ensaios clínicos dos principais centros médicos académicos.	(1) Garantia da adesão às BPC e requisitos aplicáveis da IC; (2) Agilização do processo de investigação clínica; (3) Otimização das operações de investigação institucional; (4) Garantia da segurança dos participantes; (5) Garantia da qualidade na condução dos estudos clínico; (6) Melhoria da satisfação da equipa.	A implementação prática dos componentes descritos pode ajudar a expandir os programas de investigação existentes e fornecer uma base para o desenvolvimento de unidades de ensaios clínicos.

<p>Hurtado-Chong <i>et al.</i>, 2017 (81)</p>	<p>Descrever a metodologia desenvolvida para padronizar o processo de seleção de locais para estudos clínicos multicêntricos.</p>	<p>Estudo prospectivo de coorte multicêntrico realizada por meio de uma chamada aberta, utilizando uma abordagem objetiva de várias etapas, recentemente desenvolvida.</p>	<p>(1) Melhoria no recrutamento e retenção dos doentes; (2) Garantia da qualidade dos dados.</p>	<p>o processo de seleção dos centros descrito melhora a seleção de centros e garante um padrão de qualidade definido para centros selecionados. Fornece uma abordagem sistemática e objetiva à seleção dos centros e pode servir como orientação prática para otimizar a seleção dos mesmos.</p>
<p>Croghan <i>et al.</i>, 2015 (59)</p>	<p>Discutir a criação de uma unidade central para fornecer suporte à investigação em ensaios clínicos e apresentar as vantagens, desvantagens e componentes necessários para essa unidade.</p>	<p>Desenvolvimento de uma unidade de ensaios clínicos para promover a investigação numa instituição académica</p>	<p>(1) Melhoria no recrutamento de doentes; (2) Garantia da adesão às BPC e requisitos regulamentares aplicáveis; (3) Melhoria da segurança / confidencialidade dos participantes e dos seus dados.</p>	<p>A criação de uma unidade de ensaios clínicos nas instituições académicas permite apoiar sua missão de promover a investigação clínica, baseando-se na infraestrutura existente e fornecendo recursos suplementares à investigação em curso.</p>
<p><i>Quality Assurance and Educational Standards for Clinical Trial Sites</i>, 2008 (82)</p>	<p>Discutir dois dos atributos exemplares dos centros de ensaios clínicos sugeridos na declaração da ASCO - garantia de qualidade e manutenção formal de altos padrões educacionais - e descrever a contribuição desses atributos para o funcionamento ideal de um centro de ensaios clínicos.</p>	<p>Estudo documental e de caso. (Instituto de Investigação Sarah Cannon)</p>	<p>(1) Garantir da adesão aos padrões das BPC (2) Garantia da precisão dos dados.</p>	<p>O Departamento de garantia da qualidade do Instituto de Investigação Sarah Cannon definiu implementar um sistema de gestão da qualidade. O controlo de documentos, os treinamentos e os resultados das auditorias serão avaliados e geridos pelo sistema de gestão da qualidade.</p>
<p>French e Poznanski, 2009 (63)</p>	<p>Descrever alguns dos elementos necessários para uma infraestrutura de investigação de suporte e as áreas nas quais o suporte à investigação pode ser necessário.</p>	<p>Reflexão da experiência e opiniões dos autores na gestão de atividades de investigação num programa de radioterapia.</p>	<p>(1) Garantia do cumprimento de todos os requisitos necessários, como as BPC, os requisitos regulamentares ou as qualificações da equipa; (2) Garantia que os investigadores têm capacidade e recursos para realizar investigação; (3) Garantia da precisão e confidencialidade dos dados.</p>	<p>Os elementos descritos são necessários para gerir um programa de investigação, desde o estabelecimento de um foco de estudo até à obtenção de fundos e medição de resultados.</p>
<p>Zon <i>et al.</i>, 2008 (58)</p>	<p>Descrever os requisitos mínimos para um centro que realiza ensaios clínicos de qualidade e os atributos de um centro exemplar.</p>	<p>Revisão da literatura e método de consenso entre comunidade</p>	<p>(1) Proteção dos direitos e bem-estar dos participantes; (2) Garantia que os dados são válidos e que os resultados da investigação são utilizados de maneira confiável,</p>	<p>Cumprir os critérios mínimos das BPC garante qualidade na condução dos estudos clínicos. Contudo, alguns centros de investigação podem</p>

	académica e investigadores	garantindo benefícios para os doentes; (3) Garantia da adesão à BPC.	incorporar atributos para exceder aos padrões das BPC, como objetivos de desempenho e não como requerimentos.
Zon <i>et al.</i> , 2011 (68)	Fornecer orientações práticas para os investigadores sobre os atributos de excelência desenvolvidos pela ASCO em 2008 para centros de investigação clínica - Garantia de qualidade, envolvimento multidisciplinar no processo de ensaios clínicos, programas de conscientização de ECs.	Estudo de revisão do artigo publicado pelo <i>Journal of Oncology Practice</i> em 2008.  (1) Adesão aos padrões das BPC; (2) Garantia da precisão dos dados; (3) Melhoria no recrutamento de doentes, conforme os critérios de elegibilidade dos estudos.	Os atributos de excelência desenvolvidos pelo ASCO em 2008 podem ser uma boa recomendação para os centros de investigação que desejam exceder os padrões exigidos no BPC.
Baer <i>et al.</i> , 2010 (70)	Fornecer orientações práticas para os investigadores sobre os atributos de excelência desenvolvidos pela ASCO em 2008 para centros de investigação clínica - Diversificação do mix de ensaios clínicos, alta atividade de acumulação, participação no processo de desenvolvimento de ensaios clínicos, manutenção de altos padrões educacionais.	Estudo de revisão do artigo publicado pelo <i>Journal of Oncology Practice</i> em 2008.  (1) Melhoria do recrutamento dos doentes; (2) Garantia do envolvimento contínuo de toda a equipa.	A implementação de um ou de todos os atributos ajudará o centro a desenvolver-se além dos requisitos mínimos de Boas Práticas Clínicas e, consequentemente, levará a um programa de investigação mais sólido.
Baer <i>et al.</i> , 2010 (73)	Fornecer uma visão geral dos resultados atuais da investigação em sistemas de saúde, analisar as iniciativas atuais realizadas pelo <i>National Cancer Institute (NCI)</i> e apresentar exemplos de práticas úteis implementadas em alguns centros.	Não disponível.  (1) Garantia de adesão ao protocolo, as BPC e requisitos regulamentares aplicáveis; (2) Facilitar a organização interna dos centros.	Práticas para promover a eficiência e melhorar a infraestrutura nos centros de investigação resultarão numa melhor utilização dos recursos e garantirão uma infraestrutura sólida na área da investigação clínica.
Switula, 2006 (69)	Definir o conceito de qualidade em investigação clínica.	Não disponível.  (1) Garantia de adesão aos requisitos aplicáveis à investigação clínica; (2) Garantia da credibilidade dos dados obtidos.	A qualidade em investigação clínica pode ser definida pela conformidade com os requisitos, credibilidade e confiabilidade dos dados obtidos. Os promotores geralmente aplicam os SGQ para garantir, controlar, manter e melhorar a qualidade.

Dombeck et al., 2020 (62)	Descrever as barreiras e identificar os fatores que contribuem para o sucesso dos investigadores na condução de vários ensaios regulados pela FDA.	Entrevistas qualitativas aprofundadas com investigadores ativos em múltiplos ensaios.	(1) Garantia de acesso a quantidade e tipo de suporte necessário aos investigadores.	A quantidade e o tipo de suporte ao qual os investigadores têm acesso podem representar uma diferença crucial entre os investigadores "ativos" e os investigadores principais que abandonam os estudos.
Paschoale et al., 2010 (6)	Avaliar grupos de ensaios clínicos no Brasil: qualificação profissional, conhecimento regulamentar da estrutura do centro e adesão às Boas Práticas Clínicas (GCP).	Estudo transversal com investigadores principais e sub-investigadores. Os selecionados foram entrevistados e questionários com questões qualitativas e quantitativas.	(1) Obtenção de excelência em investigação clínica.	A equipa de investigação multidisciplinar possui habilidades e conhecimentos adequados para realizar estudos clínicos. Os centros de investigação possuem pessoal qualificado e infraestrutura adequada para a realização de ensaios clínicos.
Dimond et al., 2016 (76)	Desenvolver uma ferramenta "Matriz de Melhores Práticas de Ensaios Clínicos" para melhorar os programas de investigação através de autoavaliações anuais da infraestrutura de investigação.	Aplicação da ferramenta anualmente para autoavaliação dos programas implementados nos centros do <i>National Cancer Institute (NCI) Community Cancer Centers Program</i> .	(1) Melhoria da qualidade na condução da investigação clínica; (2) Comparação do desempenho na investigação; (3) Relatório do progresso e comunicação das necessidades do projeto de investigação.	Os programas de investigação são incentivados a usar o CT AIM para avaliar e melhorar a qualidade, desempenho e infraestrutura do centro.
Gehring et al., 2013 (80)	Avaliar sistematicamente os fatores que afetam a seleção de centros de ensaios clínicos na Europa.	Implementação de um questionário eletrónico, anónimo e transversal sobre as atitudes em relação aos locais de Ensaios na Europa (Estudo SAT-UE).	Não disponível.	Os fatores dependentes do investigador e a facilidade de aprovação dominam a seleção do local do estudo, enquanto os custos parecem menos importantes. A harmonização dos processos de aprovação, maior visibilidade dos centros de excelência e redução dos custos indiretos "ocultos", aumentar a competitividade da investigação clínica europeia.



Johnston et al., 2017 (44)	Discutir oportunidades para melhorar o funcionamento dos centros de ensaios clínicos, com o objetivo de aumentar a produtividade no desenvolvimento de produtos médicos.	Não disponível	(1) Garantia de segurança na condução da investigação clínica; (2) Aumentar a proteção dos participantes; (3) Promover a medição e a melhoria do desempenho ao longo do tempo; (4) Aumentar a eficiência dos centros.	A harmonização de padrões para centros de ensaios clínicos tem uma promessa significativa na melhoria de ensaios clínicos.
----------------------------------	--	----------------	---	--

## 2. Características gerais de outras publicações

Autor; Ano	Objetivo	Metodologia	Conclusões
APIFARMA- ENSP/JUNL, 2016 (9)	(1) Identificação e priorização de características/indicadores de desempenho (estrutura, processos e resultados) dos centros de ensaio, que refitam a sua capacitação, bem como vantagens competitivas dos ensaios clínicos desenvolvidos em Portugal; (2) identificação e discussão das características (estruturais, funcionais, instrumentos e metodologias de monitorização e acompanhamento) de um ponto focal/estrutura coordenadora nacional para a investigação clínica, facilitador da cooperação entre os diferentes atores em Portugal, para a implementação de ensaios clínicos seguros e internacionalmente competitivos.	Método qualitativo-Think Tank.	Definidos os critérios mínimos e observados modelos organizacionais de sucesso, resulta do estudo a possibilidade de se implementarem: a) Pilotos de centros de estudo de excelência, com responsabilização e autonomia financeira na gestão dos seus fundos para a investigação; b) Constituídas em <i>one-stop-shop</i> ; c) De base multidisciplinar; d) Com recursos humanos em trabalho protegido e incentivado; e) Registando sistematicamente num sistema único informação sobre doentes recrutáveis e sobre os seus ensaios; f) Assentes em lideranças efetivas, incentivadas pelas administrações hospitalares; g) Apoiados por unidades externas profissionalizadas; h) Integrados em redes de cooperação nacional e internacional.
Society for Clinical Research Sites, 2014 (84)	(1) Definir e caracterizar a qualidade dos centros através das perspetivas das diferentes partes interessadas.	Questionário.	Os resultados identificam claramente uma variedade de ações que os centros de investigação podem implementar para melhorar a sua própria qualidade e sustentabilidade.

UKCRC Registered CTU Network, 2017 (85)	(1) Identificar as competências que devem existir nos centros responsáveis pelo desenho, condução e análise de ensaios ou outros estudos bem projetados.	Não disponível.	Não disponível.
Cohn et al., 2011 (77)	(1) Descrever os recursos necessários para desenvolver um programa de IC; 2) explicar a quantidade de tempo necessária para desenvolver e manter um programa de investigação clínica; 3) Discutir as barreiras que dificultam o desenvolvimento de um programa de investigação clínica.	Não disponível.	Não disponível.
UK Trial Managers' Network, 2018 (66)	(1) Pretende ser uma ferramenta de referência, fornecendo conselhos e orientações a todos os envolvidos nos ensaios. (2) Descreve o processo de gestão de estudos e fornece uma visão geral da estrutura de gestão de estudos, legais e operacionais, fornecendo dicas práticas, dicas e referências a recursos externos. (3) Documenta informações, experiência prática, investigação, análise e reflexão para a gestão eficaz e eficiente dos ensaios.	Não disponível.	Não disponível.
Agency for Healthcare Research and Quality, 2011 (67)	Ajudar as organizações e instituições a desenvolver e melhorar a sua capacidade de planear e conduzir investigações sobre serviços de saúde e obter financiamento para as suas investigações.	Não disponível.	Não disponível.
EU-LIFE, 2016 (56)	Discutir a definição de excelência em investigação e identificar os principais elementos que que promovam a excelência a nível institucional (centro de investigação) e individual.	Não disponível.	A única forma de alcançar e manter a excelência a nível institucional é através da criação de uma cultura na qual a qualidade da investigação é a única força motriz.
Clinical Trials Transformation Initiative, 2017 (29)	Desenvolver e impulsionar a adoção de práticas que aumentarão a qualidade e a eficiência dos ensaios clínicos.	Não disponível.	Não disponível.
Duke Clinical Research Institute, 2003 (64)	Identificar os elementos necessários para construir um centro de investigação de sucesso.	Não disponível.	Não disponível.
Damrow e Mcnair, 2018 (86)	Identificar os fatores que os centros de investigação de alto desempenho possuem para os promotores retornarem e eles. Fornecer algumas ideias e exemplos pessoais que possam ser utilizados para atender aos requisitos regulamentares desejados por métodos simples.	Não disponível.	Não disponível.
Ogg, 2006 (65)	Habilitar os leitores com algumas das ferramentas e conceitos que podem ser utilizados para ir além da conformidade regulamentar e para os domínios da melhoria da qualidade das organizações.	Não disponível.	As ideias e pensamentos apresentados são exclusivamente pessoais e nenhuma relação causal deve ser atribuída.

<p>Institute of Medicine, 2012 (28)</p>	<p>(1) Identificar os elementos para uma infraestrutura de ensaios clínicos nos Estados Unidos.</p> <p>(2) Soluções para resolver os problemas da infraestrutura de ensaios clínicos.</p> <p>(3) Definir o que é necessário para desenvolver uma infraestrutura de ensaios clínicos.</p>	<p>Não disponível.</p>	<p>Não disponível.</p>
<p>Wright e Shamley, 2017 (60)</p>	<p>Garantir que as instalações de ensaios atendam aos requisitos necessários para as fases e áreas terapêuticas dos ensaios clínicos.</p>	<p>Não disponível.</p>	<p>As ideias e pensamentos apresentados são exclusivamente pessoais e nenhuma relação causal deve ser atribuída.</p>



## Anexo IV: Quadro síntese dos critérios identificados na literatura

### I. Quadro síntese dos critérios identificados nos artigos publicados em revistas com arbitragem científica

Estudo	Boas Práticas Clínicas	Qualificação e experiência	Instalações e equipamentos	Serviços de gestão e suporte	Gestão da qualidade	Comunicação	Tecnologia e Informação	Recursos Humanos	Colaboração	Avaliação do desempenho	Liderança	Incentivos e recompensa	Disseminação e publicação	Organização estratégica	Desenvolvimento Profissional
Diebolt <i>et al.</i> , 2016	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	
Kretser <i>et al.</i> , 2019	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Racedo Africano, Moraes, de e Smischney, 2015		X				X		X							
Butryn <i>et al.</i> , 2016	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
Hurtado-Chong <i>et al.</i> , 2017		X	X		X			X	X						
Croghan <i>et al.</i> , 2015	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X		
<i>Quality Assurance and Educational Standards for Clinical Trial Sites</i> , 2008	X	X			X		X			X					
French e Poznanski, 2009	X	X	X	X	X			X	X	X	X		X		
Zon <i>et al.</i> , 2008	X	X			X		X	X	X				X		
Zon <i>et al.</i> , 2011	X	X			X	X		X	X				X		
Baer <i>et al.</i> , 2010a	X							X	X						
Baer <i>et al.</i> , 2010b	X			X			X								
Switula, 2006	X	X			X										
Dombeck <i>et al.</i> , 2020	X	X		X	X	X	X	X	X	X					
Paschoale <i>et al.</i> , 2010	X	X	X					X	X						
Dimond <i>et al.</i> , 2016	X			X	X				X				X		
Gehring <i>et al.</i> , 2013	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			
Johnston <i>et al.</i> , 2017	X		X	X	X	X	X	X	X			X			

## 2. Quadro síntese dos critérios identificados nas outras publicações

Estudo	Boas Práticas Clínicas	Qualificação e experiência	Instalações e equipamentos	Serviços de gestão e suporte	Gestão da qualidade	Comunicação	Tecnologia e Informação	Recursos Humanos	Colaboração	Avaliação do desempenho	Liderança	Incentivos e recompensa	Disseminação e publicação	Organização estratégica	Desenvolvimento profissional
APIFARMA-ENSP/UNL, 2016	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Society for Clinical Research Sites, 2014	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
UKCRC Registered CTU Network, 2017	X	X			X		X	X	X		X				
Cohn <i>et al.</i> , 2011		X	X	X			X		X		X	X		X	
UK Trial Managers' Network, 2018	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X		
Agency for Healthcare Research and Quality, 2011	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
EU-LIFE, 2016	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Clinical Trials Transformation Initiative, 2017	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X
Duke Clinical Research Institute, 2003	X	X	X	X		X		X	X				X		
Damrow e Mcnair, 2018	X					X		X	X	X			X		
Ogg, 2006	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Institute of Medicine, 2012	X	X		X	X		X	X	X				X		
Wright e Shamley, 2017	X	X	X	X	X			X					X		