



# **ORIENTAÇÕES PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**

**DEPARTAMENTO DE ENSINO, FORMAÇÃO E INVESTIGAÇÃO  
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO**

PUB.DEFIGCI.GER.004/0

# ÍNDICE

A Investigação Clínica.....	2
Classificação dos Estudos.....	4
Intervenientes em Estudos Clínicos .....	9
Documentos associados a Estudos Clínicos .....	14
Advertências úteis para Planeamento e Conceção .....	18
Gestão do risco associado à realização de Estudos Clínicos.....	21
O Consentimento Informado – indispensável à participação em Estudo Clínico.....	27
Informação Complementar.....	30

# A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

A investigação clínica é uma componente essencial das ciências da vida para a melhoria da saúde e bem-estar das populações, tendo como fim último obter o mais alto nível de saúde ao alcance de todos. A investigação clínica tem um espectro amplo que inclui:

- Investigação orientada para o doente, entendida como investigação em indivíduos saudáveis ou doentes (ou de amostras de fluidos, tecidos ou fenómenos cognitivos) em que o investigador interage com a pessoa, sobretudo em mecanismos de doença, intervenções terapêuticas, ensaios clínicos ou desenvolvimento de novas tecnologias;
- Estudos epidemiológicos e comportamentais;
- Investigação sobre serviços de saúde e de resultados.

A maioria dos estudos realizados no Centro Hospitalar do Porto insere-se em investigação orientada para o doente, conduzida geralmente por equipas de médicos, enfermeiros, farmacêuticos entre outros, em colaboração com elementos com formações diversas como engenharia, biologia, tecnologias e sistemas de informação.

Um outro conceito, o de investigação de translação, compreende a aplicação de descobertas de investigação básica à prática clínica e à promoção e adoção das melhores práticas na comunidade.

O conceito de investigação de translação prende-se com a aplicação dos conhecimentos científicos ao mundo real. Embora frequentemente entendida como dizendo apenas respeito à aplicação dos conhecimentos da investigação básica em estudos clínicos, a investigação de translação também inclui a aplicação dos resultados dos estudos clínicos nas políticas e práticas de saúde da comunidade. Este tipo de investigação resulta da combinação de investigação básica e de investigação clínica, e não apenas de simples adição de contribuições de origem distinta. Isto significa que não deve haver categorias descontínuas na investigação em saúde.

# CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

## Estudo Clínico

Um Estudo Clínico é, por definição, qualquer estudo sistemático conduzido no ser humano, ou a partir de dados de saúde individuais, com a finalidade de descobrir ou 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 serviços de saúde

Podem ser estudados aspetos biológicos, comportamentais ou organizacionais.

Quando se deseja dar início a uma investigação, o primeiro passo é confirmar se se enquadra no âmbito da Diretiva Europeia (2001/20 / CE). Esta diretiva foi transposta para o ordenamento jurídico português por meio da Lei da Investigação Clínica (Lei nº 21/2014, de 16 de abril, posteriormente atualizada pela Lei nº 73/2015, de 27 de julho).

A **Lei da Investigação Clínica** abrange vários tipos de estudo, entre os quais:

1. **Ensaio Clínico**, entendidos como qualquer investigação conduzida no ser humano destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e/ou a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia.

Em Portugal, a autoridade competente em matéria de regulamentação de Ensaio Clínico é o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) e a sua realização requer parecer da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

2. **Estudos Clínicos Sem Intervenção** - para merecer esta classificação, a investigação deve atender a todos os seguintes critérios:

- 2.1. Os medicamentos sejam prescritos ou os dispositivos médicos sejam utilizados de acordo com a autorização de introdução no mercado, ou com o procedimento de avaliação de conformidade, respetivamente;
- 2.2. A inclusão do participante (doente) numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo de estudo, mas dependa da prática corrente;
- 2.3. A decisão de prescrever o medicamento ou utilizar um dispositivo médico esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo;
- 2.4. Não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos.

Esta tipologia de estudos, não carecendo de autorização do INFARMED, tem como autoridade a Comissão de Ética Competente (Comissão de Ética para a Saúde no caso do CHP).

3. **Estudos Clínicos com Intervenção** – qualquer investigação que preconize uma alteração, influência ou programação dos cuidados de saúde, dos conhecimentos, e/ou dos comportamentos dos participantes ou seus cuidadores, com a finalidade de descobrir ou verificar efeitos na saúde.

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; uso de transfusão; exposição a quimioterapia; terapia celular; intervenção de fisioterapia; intervenção de psicoterapia; aplicação de produtos cosméticos e de higiene pessoal.

Devem ainda ser considerados como Estudos Clínicos com Intervenção as investigações que preconizam a participação em sessões de educação individual ou em grupo; a intervenção no regime alimentar; a intervenção de terapêuticas

designadas como “não convencionais”; e as investigações que interfiram com o acesso ou a organização de cuidados de saúde.

3.1. Os Estudos Clínicos com Intervenção que incidem sobre regimes alimentares são especificamente designados na legislação portuguesa como “**Estudo Clínico de Regimes Alimentares**” e podem incidir sobre o efeito, a aceitabilidade e/ou a segurança na saúde da intervenção com alimentos, nutrientes e suplementos; processos de fabrico, transporte, armazenamento e distribuição; padrões e práticas de consumo, conhecimento e educação.

3.2. Os Estudos Clínicos com Intervenção que se destinam a testar o efeito, a aceitabilidade e a segurança de práticas ou produtos não tradicionalmente considerados como parte da medicina praticada pelos médicos (e outros profissionais de saúde associados à medicina convencional), quer em exclusividade quer em complementaridade às medicinas convencionais, estão previstos na legislação portuguesa, e são designados por **Estudo Clínico de Terapêutica Não Convencional**.

**4. Estudo clínico de dispositivo médico** - qualquer estudo com dispositivos médicos ou respetivos acessórios, que integram o âmbito de aplicação do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, e cujo objetivo inclua:

- Verificar o nível de desempenho do dispositivo; ou
- Determinar eventuais efeitos secundários indesejáveis em condições normais de utilização e avaliar se constituem riscos em função da utilização prevista para o dispositivo segundo a *legis artis*; ou
- Realizar o acompanhamento clínico pós-comercialização.

No caso específico de Estudos Clínicos com Intervenção que envolvam dispositivos médicos, ou produtos cosméticos e de higiene pessoal, a autoridade competente em Portugal é o INFARMED (à semelhança dos Ensaio Clínicos).



**Bibliografia:**

Plano Nacional de Ciência e Tecnologia (PNCT) Documento do trabalho editado em julho 2017 <https://www.fct.pt/agendastematicas>

João Lobo Antunes, Investigação Científica e Plano Nacional de Saúde, julho de 2010.

Lei da Investigação Clínica (lei nº 21/2014, de 16 de abril, posteriormente atualizada pela lei nº 73/2015, de 27 de julho).

# INTERVENIENTES EM ESTUDOS CLÍNICOS

A realização de qualquer estudo clínico implica a participação de um conjunto alargado de pessoas (individuais ou coletivas), com competências e capacidades de intervenção diferenciadas, a que correspondem diferentes níveis de responsabilidade.

Devemos identificar os intervenientes num estudo clínico de acordo com as designações usadas na Lei da Investigação Clínica, e tendo em atenção que, de acordo com esta, a cada identidade correspondem obrigações específicas e bem determinadas.

De uma forma geral, para um estudo clínico ter lugar, são necessários os seguintes intervenientes:

### **1. Promotor**

Pessoa singular ou coletiva, instituto ou organismo, responsável pela conceção, realização, gestão e financiamento de um estudo clínico. Ex.: empresa de indústria farmacêutica; fabricante de dispositivo médico; instituto de investigação público ou privado; fundação com fins de promoção de investigação, centro de investigação associado a uma universidade ou instituição hospitalar ou outro devidamente

### **2. Investigador**

Pessoa que exerça uma profissão reconhecida em Portugal como habilitando para a atividade de investigação – devido às habilitações científicas e habilitação para prestação de cuidados de saúde que aquela profissão confere. É a pessoa responsável pela realização do estudo num determinado centro e também pela equipa que o executa (se esta existir). Neste caso, assume a designação de “investigador principal”.

Se o estudo for realizado em mais do que um centro, o investigador responsável por todos os investigadores, em todos os centros participantes, assume a designação de “investigador-coordenador”.

### **3. Monitor**

Profissional dotado das necessárias competências técnicas, científicas e/ou clínicas que, designado pelo promotor, e para manter este permanentemente informado, acompanha o estudo.

O monitor verifica se existem as condições indispensáveis à realização do estudo; relata a sua evolução; colige dados, garantindo que são registados de forma correta e completa, e reporta informação a toda a equipa de investigação.

A monitorização deve garantir:

- o acordo constante com o protocolo;
- os procedimentos operacionais padronizados;
- as boas práticas clínicas;
- o cumprimento da regulamentação aplicável.

### **4. Centro de Estudo Clínico**

Entidade que executa um estudo, dotada dos meios humanos e materiais necessários, independentemente de estar ou não inserida em estabelecimento de saúde; de ser pública ou privada; e de estar ou não situada em território da UE.

### **5. Equipa de Investigação**

Todas as pessoas que, por força das suas funções, participam direta e imediatamente num estudo clínico – principalmente, claro está, os investigadores (mas não só).

## **6. Auditor**

Profissional designado pelo promotor, dotado das necessárias competências científicas e técnicas, experiente e independente, que conduz auditorias a estudos clínicos.

As auditorias são avaliações cuidadosas, sistemáticas e independentes, com o objetivo de verificar e comprovar que as atividades compreendidas num estudo clínico estão de acordo com as disposições planeadas e os procedimentos operacionais padrão do promotor – e, no caso dos ensaios clínicos, que o protocolo é estritamente cumprido, e que as boas práticas clínicas são integralmente respeitadas.

## **7. Participante**

Pessoa que participa num estudo clínico. Pode ser uma pessoa doente ou saudável.

## **8. Coordenador de Estudo/Ensaio Clínico**

Nas unidades de saúde que realizam ensaios clínicos há ainda a considerar um interveniente fulcral no estudo – o coordenador de estudo/ensaio clínico.

O coordenador de estudo/ensaio clínico é o membro da equipa de investigação que no centro de estudo clínico participa na gestão de todos os procedimentos do ensaio, no cumprimento das Boas Práticas Clínicas.

No CHP, o coordenador é um elemento que pertence ao Departamento responsável pela organização dos estudos clínicos (DEFI) e conduz o ensaio sob os auspícios do Investigador Principal. É ao DEFI que compete atribuir a cada ensaio clínico um coordenador, em concertação com o investigador principal. O coordenador de estudo/ensaio clínico assegura que:

- Os normativos internacionais relativos às boas práticas clínicas, a legislação nacional respeitante à investigação clínica e os procedimentos internos consignados no CHP, são escrupulosamente cumpridos;
- Todas as informações são partilhadas entre os vários elementos da equipa de investigação;
- Existe articulação entre a equipa de investigação e os prestadores de cuidados aos doentes envolvidos como participantes em estudos, quando necessário;
- Os direitos dos doentes participantes em estudos são integralmente respeitados;
- As tramitações internas dos diferentes processos que integram um estudo (desde agendamentos de consultas e exames dos participantes até à recolha dos elementos necessários à regularização de *dossiers* financeiros) são feitas devidamente.

A identificação de um Coordenador para cada estudo clínico a levar a cabo no CHP é da responsabilidade do Departamento de Ensino, Formação e Investigação, de acordo com a tipologia e características do estudo em causa.

# DOCUMENTOS ASSOCIADOS A ESTUDOS CLÍNICOS

A realização de um estudo clínico exige a elaboração de diversos documentos importantíssimos, previstos na Lei da Investigação Clínica e que devemos saber de antemão identificar, porque serão sempre necessários e solicitados.

Eis um elenco dos principais:

## 1. **Protocolo**, ou Plano de Investigação.

É um documento da responsabilidade do promotor, que descreve de forma exaustiva a justificação, os objetivos, a conceção, a metodologia, a monitorização, os aspetos estatísticos, a organização e a condução de um estudo clínico.

Deve ainda descrever de forma clara os procedimentos de registo e arquivo de dados, prevendo versões sucessivas e alterações eventuais destes documentos.

O Protocolo pode ser modificado pelo promotor, após o início de um estudo, desde que as alterações a introduzir não ponham em causa as condições que foram avalizadas pelas autoridades competentes.

Se as modificações a introduzir tiverem relevância para a segurança dos participantes, ou alterarem a interpretação das provas científicas em que assenta o estudo, o promotor deve solicitar a autorização das autoridades competentes e aguardar os pareceres favoráveis das mesmas, antes de prosseguir com o estudo.

O Protocolo é particularmente importante no caso específico dos ensaios clínicos, devendo o promotor ser o mais completo, preciso e rigoroso na sua elaboração.

## 2. **Brochura do Investigador**

É um documento, elaborado pelo promotor, onde consta toda a informação de que os investigadores envolvidos devem ter conhecimento.



É constituído pela compilação de todos os dados clínicos e não clínicos, já conhecidos, relativos ao medicamento, dispositivo ou intervenção, pertinente para o estudo que está a ser realizado – sendo particularmente relevante no caso dos ensaios clínicos.

A informação deve ser atualizada de forma periódica no decurso do estudo.

### **3. Contrato Financeiro**

É um documento que materializa o contrato celebrado entre o promotor e cada centro de estudo clínico, e que estabelece os aspetos económicos relacionados com a realização da investigação.

No contrato financeiro devem estar especificados:

- Custos diretos do estudo clínico (estabelecidos pelo centro de estudo), identificando individualmente, e por função desempenhada, a remuneração de todos os membros da equipa de investigação.
- Custos indiretos do estudo clínico, isto é: utilização de meios complementares de diagnóstico, internamento não previsto do participante, reembolso de despesas, ressarcimento ou compensação por despesas e/ou prejuízos sofridos por participante.
- Prazos de pagamento.

Ao elaborar o contrato financeiro, as partes devem deixar bem claros os termos de realização do estudo; as condições de efetivação; as condições aprovadas pelas autoridades competentes e todas as outras condições específicas que as partes desejem estabelecer.

### **4. Relatório Final**

É o documento que retrata toda a investigação, após a sua conclusão: descrição detalhada, resultados e avaliação do estudo clínico, considerando todas as observações de todos os participantes.

Não devemos confundir Documentos com “formulários” ou “impressos”.

Para constituir os *dossiers* internos do Centro Hospitalar do Porto relativos a cada estudo, é necessário reunir vários dados e informações, solicitar pareceres e autorizações.

Para facilitar, o DEFI disponibiliza minutas, formulários, e impressos vários, de acordo com a tipologia e especificidades do estudo em causa – e que serão fornecidos quando manifestar a intenção de submeter ao CHP a sua iniciativa de investigação.

# ADVERTÊNCIAS ÚTEIS PARA PLANEAMENTO E CONCEÇÃO

Um projeto de investigação robusto e bem concebido é essencial para garantir um bom resultado. Devemos considerar cuidadosamente todo o desenho do estudo clínico a realizar, antes de desenvolver o protocolo, para garantir que todos os requisitos práticos necessários sejam identificados antecipadamente, e que seja previsto e assegurado o financiamento adequado.

Assim, antes de despoletar todo o processo, algumas advertências podem ser úteis.

Os estudos de investigação e os ensaios clínicos bem-sucedidos partilham geralmente algumas características semelhantes:

- São concetualmente apreensíveis e bem-adaptados aos doentes envolvidos;
- Respondem a questões de relevância clínica, onde existem incertezas genuínas;
- Evitam critérios de entrada desnecessariamente complexos / restritivos (sendo, portanto, mais generalizáveis);
- Evitam recolhas de dados desnecessariamente complexos e cada conjunto de dados a ser recolhido é cuidadosamente justificado;
- Certificam-se da escolha mais adequada do grupo de controlo (quando apropriado);
- Asseguram a confidencialidade do recrutamento da amostra, se possível;
- Asseguram sempre que possível que tanto a intervenção como os resultados são cegos.

É importante prever a colaboração de um especialista no tratamento estatístico dos dados, que deve ajudar desde o início na elaboração do projeto de investigação/desenho do ensaio, nomeadamente:

- na conceção dos testes a realizar;
- na definição do que será o resultado expectável;
- na justificação do tamanho da amostra;
- na escolha da metodologia de randomização apropriada;
- na elaboração de um plano de análise estatística;
- no registo e estruturação de dados coletados;
- na preparação e apresentação de relatórios;

É fundamental a elaboração de um orçamento adequado à investigação clínica proposta, nomeadamente:

- avalie e descreva as despesas inerentes a exames complementares de diagnóstico, deslocações dos Participantes, despesas com taxas moderadoras, entre outras;
- identifique todas os custos previstos decorrer dentro e fora do CHP.

Um planeamento bem documentado facilitará todo o processo, nomeadamente a aprovação pelas autoridades competentes, as autorizações institucionais dos centros de estudo e outras permissões eventualmente necessárias, bem como o desenvolvimento e apresentação de pedidos de financiamento.

O DEFI do CHP está organizado de maneira a ajudar os investigadores – desde a análise científica prévia, à previsão de financiamento; desde o envio às entidades competentes à organização dos *dossiers* contabilísticos. O apoio de bioestatística também é indicado e deve ser procurado antes da concretização do estudo.

# **GESTÃO DO RISCO ASSOCIADO À REALIZAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS**

Todos os Estudos Clínicos implicam um determinado grau de risco para os participantes, maior ou menor.

O risco será tanto menor quanto as **Boas Práticas Clínicas** forem observadas. Por estas, entendem-se todos os preceitos, internacionalmente reconhecidos, de qualidade ética e científica - e que devem ser respeitados ao longo de todos os estudos que envolvam a participação de seres humano, desde a sua conceção á sua revisão, passando pela realização, registo, notificação e publicação.

Todo o Investigador deve conhecer bem dois documentos: a **Declaração de Helsínquia** da Associação Médica Mundial (última revisão em Fortaleza/Brasil, em 2013) e o **Manual Tripartite Harmonizado** da Conferência Internacional de Harmonização para a Boa Prática Clínica.

Seguem, em resumo e como exemplo, alguns **princípios** que caracterizam uma Boa Prática Clínica:

- 1. Primado da Pessoa Humana** – implica que a realização dos estudos clínicos seja levada a cabo no mais estrito respeito pela dignidade da Pessoa Humana e pelos seus direitos fundamentais. Os direitos dos participantes nos estudos clínicos prevalecem sobre os interesses da Ciência e da Sociedade.
- 2. Primado da Segurança** – na realização de estudos clínicos, devem ser tomadas todas as precauções no que concerne à integridade física e moral dos participantes (o que inclui o respeito pela sua privacidade), e devem ser previstas todas as formas de minimizar eventuais danos para os seus direitos de personalidade.
- 3. Avaliação cuidadosa da relação risco/benefício** – a realização de estudos clínicos deve depender de avaliação prévia que conclua que os potenciais benefícios, presentes e futuros, são maiores que os riscos e inconvenientes previsíveis.

A legislação portuguesa prevê condições mínimas de proteção dos participantes, nomeadamente:

- **Entrevista Prévia** – em que o Investigador explica, de modo completo e de maneira adequadas à compreensão de cada um, os objetivos, os riscos, os inconvenientes e as condições de realização do estudo clínico em causa.
- **Direito a retirar-se do estudo** – todo o participante deve ser informado de que pode, a qualquer momento, retirar-se do estudo, sem que isso implique qualquer alteração aos cuidados de saúde que lhe estejam (ou venham a ser) prestados.
- **Direito à integridade física e moral, bem como à privacidade e à proteção de dados pessoais**, de acordo com o regime jurídico em vigor.
- Obtenção do **Consentimento Informado**, nos termos da Lei. Esta condição é de tal forma relevante que vamos abordá-la separadamente no próximo capítulo desta brochura.
- Existência de um **Seguro**, que cubra qualquer dano patrimonial ou não patrimonial, que o estudo cause ao participante.

Nos Estudos Clínicos com Intervenção, presume-se que um dano foi causado pelo estudo sempre que afete a saúde durante a realização deste, ou até após um ano da sua conclusão (ou mais, de acordo com eventual parecer da CEIC).

- Estão sempre **assegurados os cuidados de saúde**, e decisões clínicas competentes, dispensados por profissional devidamente qualificado para os mesmos.
- **Não existirem quaisquer incentivos ou benefícios financeiros**, inerentes à participação no estudo (penas reembolso de eventuais despesas e ressarcimento por danos ou prejuízos sofridos).

No **caso específico dos Ensaios Clínicos**, aqueles são realizados por **fases evolutivas**, cada qual com um nível de risco diferenciado, para prevenir qualquer superveniência negativa.



Assim, temos:

- a. **Ensaio Clínico de Fase I:** é o primeiro estudo a ser conduzido em seres humanos, normalmente em número reduzido e com voluntários saudáveis. O objetivo é fazer a *avaliação inicial* do novo medicamento (segurança, tolerabilidade, perfil farmacocinético e farmacodinâmico). Podem ser recolhidos alguns dados de eficácia durante esta fase, mas a avaliação da eficácia não é o objetivo principal desta fase de avaliação de novos medicamentos. Apesar de serem normalmente realizados em voluntários saudáveis, podem em alguns casos ser conduzidos em doentes com patologias graves (Ex.: SIDA; doença oncológica)
  
- b. **Ensaio Clínico de Fase II:** estudo que em por objetivo *avaliar a eficácia* terapêutica de um novo medicamento em portadores da doença em que se pretende intervir. A segurança continua também a ser avaliada. Realizado num número limitado de doentes (amostra). Estes são selecionados através de critérios rigorosos de maneira a constituírem um grupo relativamente homogéneo e são sujeitos a uma monitorização apertada. Nesta fase, procura-se a confirmação do efeito terapêutico, avalia-se a toxicidade e seleciona-se o regime terapêutico (dose e frequência de administração do novo medicamento).
  
- c. **Ensaio Clínico de Fase III:** estudo comparativo imprescindível para comprovar e demonstrar a eficácia, benefício terapêutico e segurança de um novo medicamento, em comparação com a terapêutica já conhecida, e/ou placebo. Nesta fase, são envolvidos geralmente entre centenas a milhares de doentes. É fundamental para submissão do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).
  
- d. **Ensaio Clínico de Fase IV:** estudo realizado após a obtenção da Autorização de Introdução no Mercado. Permitem que se aprofunde o conhecimento sobre o uso do novo medicamento, nomeadamente: a avaliação de interações medicamentosas

adicionais, a deteção de reações adversas ainda desconhecidas ou sub-quantificadas, a avaliação de dose-resposta, e otimização do uso. Esta fase estuda os benefícios e avalia os riscos ao longo de um maior período de tempo e num maior número de doentes do que as fases anteriores.

Em todo o caso, podendo ainda assim ocorrer qualquer risco imediato para a segurança dos participantes num estudo clínico, decorrente de algum facto relacionado com o desenvolvimento do medicamento experimental, do dispositivo sob investigação, ou da intervenção em causa, devem os responsáveis pelo estudo (promotor e investigador) adotar de imediato toda e qualquer medida urgente adequada à proteção dos participantes – e depois, sem demora, informar as autoridades competentes sobre os elementos de risco e as medidas adotadas.

Tanto o INFARMED com a CEIC (nas suas respetivas áreas de intervenção) podem, a todo o tempo, revogar a autorização dada para qualquer estudo – se tiverem razões fundadas sobre as condições em que deram o seu parecer/autorização positivo, ou se dispuserem de informação que levante dúvidas, relativas quer à segurança quer à validade científica do estudo. A suspensão ou revogação do parecer positivo/autorização devem ser precedidas de audiência prévia dos responsáveis pelo estudo (exceto, claro está, em caso de urgência).

Um aspeto muito relevante da gestão do risco associado à realização de estudos clínicos é o procedimento de **registo e notificação de reações e acontecimentos adversos**.

Um **acontecimento adverso** é qualquer manifestação clínica desfavorável ocorrida com um participante em estudo clínico, **mesmo que não haja uma relação causa/efeito** com a intervenção preconizada.

Uma **reação adversa ou efeito adverso** é qualquer manifestação nociva e indesejada, associada à intervenção preconizada.

Os **acontecimentos, reações e efeitos adversos são considerados graves** sempre que se traduzam em:

- morte ou perigo de vida para um participante;

- necessidade de hospitalização ou prolongamento de hospitalização
- deficiência ou incapacidade, significativa ou duradoura
- sofrimento ou morte fetal
- anomalia ou malformação congénita
- considerados como tal pelo investigador.

A Lei da Investigação Clínica torna o **registo e notificação** de acontecimentos, reações e efeitos adversos **procedimento obrigatório** (independentemente de serem ou não “graves”), e estabelece com rigor os prazos, as responsabilidades, e a informação relevante a prestar às autoridades competentes.

# **O CONSENTIMENTO INFORMADO – INDISPENSÁVEL À PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO CLÍNICO**

A **Associação Médica Mundial**, confederação internacional e independente de Associações Médicas profissionais, que representa os médicos a uma escala global (em 2016, passou a integrar 122 Associações Médicas Nacionais, representando atualmente mais de 10 milhões de médicos), tem procurado atingir consensos relativamente a altos padrões de ética médica e competência profissional.

Em 1964, na cidade de Helsínquia, elaborou a primeira Declaração formal respeitante aos **princípios éticos** para a investigação clínica envolvendo seres humanos. Esta Declaração já conheceu sucessivas alterações, sempre no sentido de melhorar e aumentar a exigência relativa ao respeito por todos os seres humanos, e pela proteção da sua saúde e dos seus direitos (a última versão foi publicada em 2013).

Desde o primeiro enunciado da Declaração de Helsínquia, vários ordenamentos jurídicos, nacionais e internacionais, incorporaram as suas orientações na produção de legislação e regulamentação.

Uma das exigências mais relevantes prende-se com o **respeito pela vontade individual** de cada sujeito, considerando-se que nenhuma pessoa capaz deve ser selecionada para qualquer projeto de investigação sem que **livremente aceite**.

Apesar da expressão “Consentimento Informado” ser a mais corrente, atualmente está a impor-se um conceito mais exigente – o “**Consentimento Esclarecido**”.

A diferença está **na consciência que cada Investigador deve ter** de que o candidato a participante num estudo é, ou não, capaz de entender e interpretar verdadeiramente a informação que lhe é prestada.

Não se trata apenas das situações já previstas na Lei da Investigação Clínica – em que o Consentimento tem de ser prestado por um representante legal (Ex: no caso de menores de idade, ou por qualquer razão incapazes de decidir). Trata-se também de acautelar e respeitar as situações de entendimento limitado por analfabetismo, iliteracia, limitações associadas à senioridade, sentimento de “dependência” em relação ao investigador, fragilidade económica, etc.

Na prática, o Consentimento de cada sujeito individual (ou seu representante legal, nos casos previstos por lei) deve traduzir-se por um Termo escrito, em que fique perfeitamente claro:

- A identificação pessoal do sujeito participante e do seu representante legal (quando aplicável);
- Os objetivos do estudo (de uma **forma perceptível** ao participante/representante);
- Procedimentos e intervenções clínicas a realizar no âmbito do estudo (ex: exames complementares de diagnóstico; análises; consultas; entrevistas; questionários; etc.) e efeitos previsíveis (se for o caso);
- Casos particulares (exemplo: realização de procedimentos e/ou intervenções fora do hospital; armazenamento de produtos biológicos; estudos genéticos)
- Garantia da confidencialidade e do anonimato;
- Garantia de liberdade de abandono do estudo e/ou de recusa em participar, sem qualquer penalização, a todo o momento;
- Aceitação expressa de participação, ou autorização desta, no estudo específico em causa.

Uma vez que o Consentimento Esclarecido, e a forma da sua obtenção, são de extrema importância para a autorização de qualquer estudo clínico, o Serviço de Investigação Clínica disponibiliza uma Minuta – de maneira a garantir que nada relevante é esquecido.

# INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Se deseja dar início a um projeto de investigação no Centro Hospitalar do Porto, o procedimento mais correto é começar por contactar o **Secretariado de Estudos de Investigação (SEI)**.

Aqui, terá ao seu dispor toda a informação necessária sobre as normas e procedimentos em vigor na instituição. Ser-lhe-ão disponibilizados todos os suportes (impressos, termos, minutas de cartas, etc.) de que possa necessitar, em função da tipologia da sua proposta de estudo.

Receberá orientações e esclarecimentos relativos aos circuitos de submissão de documentos para emissão de pareceres e autorizações – tanto internos à instituição como externos (autoridades competentes, quando aplicável). Na prática, muita desta tramitação será feita pelo próprio SEI.

Este Secretariado está localizado nas instalações do DEFI/Centro de Formação, citas no Hospital de Santo António.

Pode ainda estabelecer contato através de:

**Telefone:**

Nº geral do Centro Hospitalar do Porto – **22 207 75 00** / Extensão interna nº **1508**

**E-mail:** [geral.investigacao.defi@chporto.min-saude.pt](mailto:geral.investigacao.defi@chporto.min-saude.pt)

Estas orientações devem ser complementadas pela lista de acrónimos e definições mais exaustivas relativas a estudos clínicos (PUB.DEFIGCI.GER.003/0).

Sugerimos a consulta e leitura do Normativo Internacional aconselhada pela CEIC:

1. [Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical on medicinal products for human use - fevereiro 2006](#)

*This guidance is intended to provide advice on the format and content of the information to be submitted to an Ethics Committee in any EU Member State for: a request for an Ethics Committee opinion on a proposal to undertake a trial on a medicinal product for human use, a notification of a substantial amendment and the request for an Ethics Committee opinion on a substantial amendment, a notification of the Ethics Committee on the end of the trial or an early termination of the trial.*



2. Comunicação da Comissão (2010/C 82/01)

Diretrizes pormenorizadas para a apresentação às autoridades competentes do pedido de autorização de um ensaio clínico com um medicamento para uso humano, a notificação de alterações substanciais e a declaração de conclusão do ensaio

3. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use - April 2006

*This detailed guidance sets out guidance on the collection, verification and presentation and decoding procedures of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use. In addition, it sets out the responsibilities of the concerned parties.*

4. Communication from the Commission (2011/C 172/01)

*Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use.*

5. CPMP/ICH/135/95 - Note for Guidance on Good Clinical Practice

*Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects*

6. ICH Harmonised Guideline - Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice ICH - E6(R2)

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

7. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population - 2008

*Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use*

8. Declaração de Helsínquia

Declaração dos princípios éticos para a investigação clínica, incluindo investigação em material humano e dados identificáveis, elaborada pela Associação Médica Mundial.

## 9. The Belmont Report

*On July 12, 1974, the National Research Act (Pub. L. 93-348) was signed into law, there-by creating the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research. One of the charges to the Commission was to identify the basic ethical principles that should underlie the conduct of biomedical and behavioural research involving human subjects and to develop guidelines, which should be follow to assure that such research is conducted in accordance with those principles. In carrying out the above, the Commission was directed to consider: (i) the boundaries between biomedical and behavioural research and the accepted and routine practice of medicine, (ii) the role of assessment of risk-benefit criteria in the determination of the appropriateness of research involving human subjects, (iii) appropriate guidelines for the selection of human subjects for participation in such research and (iv) the nature and definition of informed consent in various research settings. The Belmont Report attempts to summarize the basic ethical principles identified by the Commission in the course of its deliberations*

## 10. Scientific Guidelines for Human Medicinal Products: Clinical Efficacy and Safety Guidelines - EMEA

## 11. Council for International Organizations of Medical Sciences

*International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO)*

## 12. Código de Nuremberga

Acedida informação em [www.ceic.pt/web/ceic/normativo-internacional](http://www.ceic.pt/web/ceic/normativo-internacional) a 21 de junho de 2018.

**Elaboração**

Maria José Jalôto  
Gestão Documental – DEFI

Luísa Lobato  
Assistente Graduada Sénior de Nefrologia  
Diretora do DEFI

**Organização da capa e documento**

Andrea Buschbeck  
Comunicação e Publicações Científicas - DEFI

DEFI - Departamento de Ensino, Formação e Investigação  
Centro Hospitalar do Porto

PUB.DEFIGI.GER.002/0  
Junho de 2018