

Portugal envolvido em dois estudos “promissores”, em 2017, na área da IC

Tem lugar, hoje, uma sessão promovida pela AIDFM-CETERA, uma Academic Contract Research Organization (CRO) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, na qual irão ser apresentados dois ensaios clínicos (RESHAPE-HF2 e FAIR-HF2), ambos de iniciativa do investigador. Segundo Inês Zimbarra Cabrita, *Chief Operations Officer* da CRO AIDFM-CETERA, são de “grande relevância científica e clínica e muito promissores em 2017”.

“A AIDFM-CETERA, em represen-

tação dos promotores internacionais, realizará toda a implementação dos estudos em Portugal, assegurando toda a componente regulamentar e de monitorização dos respetivos estudos”, adianta a responsável.

Segundo Inês Zimbarra Cabrita, o RESHAPE-HF2, que avalia a segurança e a eficácia do MitraClip no tratamento percutâneo da insuficiência mitral, é um estudo prospetivo, multicêntrico, aleatorizado, da iniciativa do investigador, que é promovido pelo University



Inês Zimbarra Cabrita

Medical Center, Göttingen (UMG), na Alemanha. O convite a Portugal estendeu-se a três centros: Hospital de Santa Maria, CHLN (investigador principal: Fausto Pinto), Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (investigador principal: Vasco Gama Ribeiro), e Hospital de Santa Marta, CHLC (investigador principal: Duarte Cacela). “O target nacional será a inclusão de 45 doentes durante um ano de recrutamento”, conta.

Sobre o estudo FAIR-HF2, que avalia

o efeito do ferro na insuficiência cardíaca, Inês Zimbarra Cabrita relata que é um ensaio internacional, prospetivo, multicêntrico, de dupla ocultação, de grupo paralelo, aleatorizado, da iniciativa do investigador, que é promovido pelo University Heart Centre Hamburg. Em Portugal, irá decorrer, numa primeira fase, em dois centros: Hospital de Santa Maria, CHLN (investigador principal: Dulce Brito), e no Hospital da Luz, em Lisboa (investigador principal: Pedro Moraes Sarmento).

Mitraclip para o tratamento percutâneo da regurgitação mitral: estudo RESHAPE-HF2



Eduardo Infante de Oliveira
Cardiologista de intervenção, Hospital de Santa Maria, CHLN, CAML

A implantação percutânea de clipe mitral reproduz a técnica cirúrgica de Alfieri para a correção da regurgitação mitral (RM). Apesar das conhecidas limitações da técnica cirúrgica, a versão percutânea alcançou um notável sucesso. Estimam-se mais de 40.000 implantes realizados, aprovação CE e FDA e inclusão nas recomendações clínicas dos dois lados do Atlântico. Múltiplos registos e ensaios clínicos – um aleatorizado versus cirúrgica convencional – demonstraram segurança, eficácia na redução da RM e na remodelação ventricular, durabilidade, melhoria sintomática e funcional, melhoria da qualidade de vida e redução do

internamento por insuficiência cardíaca. Dados indiretos apontam para uma possível redução de mortalidade. O estudo RESHAPE-HF2 pretende primariamente responder à questão da mortalidade, no contexto específico da RM funcional. O RESHAPE-HF2 estuda a segurança e eficácia do sistema MitraClip no tratamento da RM funcional significativa em doentes com insuficiência cardíaca crónica. É um estudo multicêntrico, prospetivo e aleatorizado. Terá uma amostra de 380 doentes que serão alocados 1:1 para implantação de MitraClip ou para grupo controlo. Os doentes deverão ter entre 18 e 90 anos, RM funcional significativa (grave

ou moderada a grave, de acordo com os critérios da Associação Europeia de Ecocardiografia) e terapia da insuficiência cardíaca otimizada, de acordo com os critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia. A terapia médica, com exceção dos diuréticos, deverá encontrar-se estável no período de duas semanas antes da aleatorização. Os doentes deverão estar sintomáticos (NYHA II a IV), apesar da terapia otimizada; deverão ter um internamento ou visita a serviço de urgência por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses ou apresentar níveis de BNP \geq 300 pg/mL ou NT-proBNP \geq 1000 pg/mL nos 90 dias antes da aleatorização. O

seguimento ocorrerá por 24 meses e o objetivo primário é composto por morte cardiovascular e internamento hospitalar por insuficiência cardíaca. Serão objetivos secundários a redução do grau de RM e a evolução na prova de marcha de 6 minutos, na classe funcional (NYHA) e nos inquéritos de qualidade de vida e bem-estar. Este importante ensaio multicêntrico é da iniciativa do investigador e apoiado pela Abbott Vascular. Os investigadores principais serão o Prof. Schillinger, o Prof. Anker e o Prof. Ponikowski. Em Portugal, o investigador principal será o Prof. Fausto Pinto e participarão os hospitais de Santa Maria, de Vila Nova de Gaia e de Santa Marta.

REALIZADA PELA PRIMEIRA VEZ NO CHLN

Cirurgia valvular aórtica por minitoracotomia direita

O Serviço de Cirurgia Cardiotorácica, integrado no Departamento de Coração e Vasos do CHLN, foi responsável pela realização de um caso ao vivo que constituiu na resolução de uma estenose valvular aórtica crítica por minitoracotomia direita usando uma válvula sem suturas, que foi transmitido ontem na Aula Magna da FMULCAML a partir do Bloco Operatório da Cirurgia Cardiotorácica. Foi a primeira vez que se realizou uma cirurgia com estas características no CHLN. Ângelo Nobre, diretor do Serviço de Cirurgia Cardiotorácica, falou com a *Just News* e explicou que a válvula sem suturas já existe há alguns anos e já é usada no CHLN há mais de um ano. Por seu lado, apesar de a abordagem por minitoracotomia ser feita já há alguns anos, não tem sido muito usada até aqui.

Esta caso ao vivo contou com a colaboração de Carmelo Mignosa, um cirurgião de Catânia (Sicília) muito experiente em técnicas minimamente invasivas e que deu um grande impulso na divulgação da técnica das válvulas sem suturas. “Foi o Dr. Carmelo Mignosa que nos ajudou no início do programa das válvulas sem suturas e agora vai ajudar-nos no início das minitoracotomias”, sublinhou.

“Ao realizar uma minitoracotomia em vez de *miniesternotomia* usando uma válvula sem suturas, que poupa no tempo de clampagem e no tempo de circulação extracorpórea (CEC), estamos a tentar reduzir mais a incisão e a agressão ao doente. Além disso, com este tipo de válvulas há menos manipulação na aorta e menos possibilidade de haver traumatismos. Não há que suturar nada. É só largar a válvula como uma válvula aórtica percutânea (TAVI) auto expansiva”, mencionou o especialista.



Ângelo Nobre (à dt.ª) e Carmelo Mignosa (à esq.ª) lideraram ontem a cirurgia

A única limitação desta técnica prende-se com a necessidade de os doentes terem 50% da aorta para o lado direito da linha média do esterno e a válvula aórtica ter de estar a menos de 8 cm da terceira costela (para confirmar se o doente cumpre estes critérios, é preciso realizar uma TAC ao tórax).

Segundo o diretor do Serviço de Cirurgia Cardiotorácica, o papel principal das incisões mais pequenas e menos agressivas é que os doentes possam ter um pós-operatório com menos complicações e retomar a sua vida normal mais rapidamente.

Na opinião do nosso entrevistado, “agora que a tecnologia necessária está desenvolvida e que as técnicas estão standardizadas”, o futuro da cirurgia cardíaca passará pela realização de incisões pequenas, como aconteceu, por exemplo, com a cirurgia geral, nomeadamente com a passagem das laparotomias para a cirurgia vídeo assistida.

Ângelo Nobre espera um crescimento sustentado do número de doentes que serão operados por esta técnica.

Ferro intravenoso na insuficiência cardíaca: FAIR-HF2 Trial



P. Moraes Sarmento
Hospital da Luz

No início da década de 2000, constatou-se que a anemia era uma das comorbilidades mais prevalentes na insuficiência cardíaca (IC). A anemia estava igualmente associada a um significativo aumento da morbimortalidade dos doentes com IC e vários pequenos estudos demonstraram que a correção da anemia com rh-EPO ou darbepoetina alfa acarretava uma melhoria do consumo de oxigénio e da capacidade funcional, diminuía os níveis dos péptidos natriuréticos e melhorava os indicadores de qualidade de vida. A anemia surgia então como um promissor alvo terapêutico.

No entanto, o estudo RED-HF, o maior ensaio clínico randomizado realizado em 2278 doentes com anemia e IC com fração de ejeção reduzida (FER), demonstrou que a correção da anemia com darbepoetina alfa não melhorava o prognóstico e evidenciava, em contrapartida, um aumento significativo de eventos tromboembólicos. A anemia emergia assim como consequência e não como causa das formas mais avançadas de IC.

Na sequência destes desanimadores resultados, as atenções viraram-se para a presença de ferropenia, igualmente frequente em doentes com IC. O ferro é responsável por diversos mecanismos celulares essenciais para o trabalho muscular e atividade neuronal, pelo que o seu défice ou inadequada utilização resulta num agravamento da intolerância ao esforço, diminuição do desempenho cognitivo e aumento da morbimortalidade.

O estudo FAIR-HF demonstrou que, em 459 doentes com IC com FER, a correção da ferropenia com carboximaltose férrica (CMF) endovenosa, independentemente da presença concomitante de anemia, era responsável, aos 6 meses, por uma melhoria significativa dos indicadores de qualidade de vida e da classe funcional da NYHA nos doentes tratados. Na sequência destes resultados, as recomendações europeias para o tratamento da IC passaram a incluir a recomendação do uso da terapêutica endovenosa com CMF em doentes com ferropenia e FER.

Posteriormente, o estudo CONFIRM-HF veio replicar estes resultados, demonstrando, aos 12 meses, os mesmos benefícios na melhoria da qualidade de vida e da classe funcional da NYHA em 301 doentes tratados com CMF endovenosa. Este estudo demonstrou ainda uma redução significativa do número de hospitalizações por IC, mas não mostrou impacto significativo na mortalidade.

Para confirmar este resultado da redução das hospitalizações recorrentes por IC, mas também para avaliar o impacto na mortalidade cardiovascular aos 12 meses, desenhou-se o estudo FAIR-HF2.

Este estudo, mais robusto que os anteriores, é um ensaio de fase IV, prospetivo, multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado e intervencivo, que pretende avaliar o impacto do tratamento

com CMF endovenosa em 1200 pacientes com IC com FER e ferropenia. Numa síndrome como a IC, onde as opções terapêuticas modificadoras dos prognósticos são escassas, é com grande ansiedade que

se aguardam resultados positivos que, para além do essencial benefício conferido aos doentes, serão igualmente de maior importância no impacto socioeconómico.

Gestão eficaz da deficiência de ferro em doentes com ICC*

Exames de rastreio e o diagnóstico de rotina da deficiência de ferro em doentes com ICC constituem uma oportunidade para:

- Melhorar os RESULTADOS CLÍNICOS do doente*
- REDUZIR OS CUSTOS para os sistemas de saúde**
- CAPACIDADE FUNCIONAL SINTOMAS QUALIDADE DE VIDA*
- 59% REDUÇÃO DOS INTERNAMENTOS DIRETAMENTE RELACIONADOS COM A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DOENTES COM DEFICIÊNCIA DE FERRO

O mundo à sua espera

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Peça-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

1. NOME DO MEDICAMENTO Ferinject 50 mg ferro/ml solução injetável ou para perfusão. 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Um ml de solução contém 50 mg de ferro sob a forma de carboximaltose férrica. Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 100 mg de ferro sob a forma de carboximaltose férrica. Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 500 mg de ferro sob a forma de carboximaltose férrica. Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 1.000 mg de ferro sob a forma de carboximaltose férrica. Um ml de solução contém até 5,5 mg (0,24 mmol) de sódio, ver secção 4.4. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA Solução injetável ou para perfusão. Solução aquosa castanho-escura, não transparente. 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS 4.1. Indicações terapêuticas O Ferinject está indicado no tratamento da deficiência em ferro quando as formulações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. O diagnóstico de deficiência em ferro deve ser baseado em análises clínicas. 4.2. Posologia e modo de administração Monitorize cuidadosamente o aparecimento de possíveis sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade nos doentes durante e após cada administração de Ferinject. Ferinject deve ser administrado apenas quando estão imediatamente disponíveis técnicos formados em avaliação e tratamento de reações anafiláticas, em instalações que seja assegurado todo o suporte para reanimação. O doente deve ser observado para identificar possíveis efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada injeção de Ferinject (ver secção 4.4). Posologia A posologia de Ferinject segue uma abordagem gradual: (1) determinação da necessidade individual de ferro; (2) cálculo e administração da(s) dose(s) de ferro e (3) avaliações após a reposição de ferro. Estes passos estão descritos a seguir. Passo 1: Determinação da necessidade de ferro A necessidade individual de ferro para reposição utilizando Ferinject é determinada com base no peso corporal e no nível de hemoglobina (Hb) do doente. Consulte a tabela 1 para determinar a necessidade de ferro. Tabela 1: Determinação da necessidade de ferro

Hb	Peso corporal do doente			
g/dl	mmol/l	menos de 35 kg	35 kg a <70 kg	70 kg e superior
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 a 14	6,2 a 8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
>14	>8,7	500 mg	500 mg	500 mg

A deficiência em ferro deve ser confirmada através de análises clínicas, conforme indicado em 4.1. Passo 2: Cálculo e administração da(s) dose(s) individual(ais) máxima(s) de ferro Com base na necessidade de ferro acima determinada, deve(m) ser administrada(s) a(s) dose(s) apropriada(s) de Ferinject, tendo em consideração o seguinte: Uma administração única de Ferinject não deve exceder - 15 mg ferro/kg peso corporal (para administração por injeção intravenosa) ou 20 mg ferro/kg peso corporal (para administração por perfusão intravenosa) • 1000 mg de ferro (20 ml Ferinject) A dose cumulativa máxima recomendada de Ferinject é de 1000 mg de ferro (20 ml Ferinject) por semana. Passo 3: Avaliações após a reposição de ferro A reavaliação deve ser efetuada pelo médico com base na condição individual do doente. O nível de Hb deve ser reavaliado até 4 semanas após a administração de Ferinject, de modo a reservar tempo suficiente para a resolução de possíveis reações de hipersensibilidade ou sinais de intolerância durante a administração, o tratamento deve ser interrompido de imediato. Devem estar disponíveis injeções e equipamento para reanimação cardiorespiratória, bem como para tratar reações anafiláticas/anafilactóides agudas, incluindo uma solução injetável de adrenalina 1:1000. Deve ser administrada terapêutica adicional com anti-histamínicos e/ou corticosteróides, conforme seja apropriado. Insuficiência hepática ou renal Em doentes com disfunção hepática, só se deve administrar ferro por via parentérica após avaliação cuidadosa da relação risco/benefício. Deve evitar-se a administração parentérica de ferro em doentes com disfunção hepática sempre que a sobrecarga de ferro seja um fator precipitante, em particular de Porfíria (Cutânea Tardia (PCT)). Recomenda-se monitorização cuidadosa da concentração de ferro de forma a evitar sobrecarga. Não existem dados disponíveis de segurança acerca dos doentes com doença renal crónica dependentes de hemodiálise que recebem doses únicas superiores a 200 mg de ferro. Injeção O ferro parentérico tem de ser utilizado com precaução em caso de injeção crónica ou aguda, asma, eczema ou alergias alérgicas. Recomenda-se que o tratamento com Ferinject seja interrompido em doentes com bacteriemia. Assim, em doentes com injeção crónica deve ser efetuada uma avaliação dos benefícios/riscos, tendo em conta a supressão de enteroposse. Extravasção Deve-se ter precaução para evitar extravasos paravensos ao administrar Ferinject. A extravasão paravensos de Ferinject no local de administração poderá levar a iritação da pele, bem como uma descoloração castanha no local de administração que poderá persistir durante bastante tempo. No caso de haver extravasos paravensos deve-se interromper imediatamente a administração de Ferinject, e aplicar um ml de Ferinject não diluído contendo até 5,5 mg (0,24 mmol) de sódio. Este facto deve ser tido em consideração em doentes com uma dieta com restrição de sódio. População pediátrica A utilização de Ferinject não foi estudada em crianças. 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação A absorção de ferro por via oral é reduzida quando administrado concomitantemente com formulações parentéricas de ferro. Portanto, se necessário, a terapêutica com ferro oral não deve ser iniciada durante pelo menos 5 dias após a última injeção de Ferinject. 4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento Gravidez Não existem ensaios clínicos adequados e bem-controlados de Ferinject em mulheres grávidas. É necessária uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco antes da utilização durante a gravidez e Ferinject não deve ser utilizado durante a gravidez exceto quando for claramente necessário (ver secção 4.4 do RCM). A anemia ferropénica, que ocorre no primeiro trimestre de gravidez, pode, em muitos casos, ser tratada com ferro oral. O tratamento com Ferinject deve ser limitado ao segundo e terceiro trimestres, se se considerar que o benefício é superior ao potencial risco tanto para a mãe como para o feto. Os estudos em animais sugerem que o ferro liberado do Ferinject pode atravessar a barreira placentária e que a sua utilização durante a gravidez pode influenciar o desenvolvimento esquelético do feto (ver secção 5.3 do RCM). 4.8. Efeitos indesejáveis O efeito indesejável mais frequentemente notificado é a náusea, ocorrendo em 3,1% dos doentes. Muito frequentes (\geq 1/10), frequentes (\geq 1/100, <1/10), Pouco frequentes (\geq 1/1.000, <1/100), Raras (\geq 1/10.000, <1/10.000) Doenças do sistema imunitário: Pouco frequentes: Hipersensibilidade; Raras: Reações anafiláticas. Doenças do sistema nervoso: frequentes: Cefaleias, tonturas; Pouco frequentes: Parestesia, disgeusia; Raras: Perda de consciência. Perturbações do foro psiquiátrico: Raras: ansiedade. Cardíopatia: Pouco frequentes: taquicardia; Vasculopatias: frequentes: hipertensão; Pouco frequentes: hipertensão, rubor; Raras: tonteira, síncope, pré-síncope. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: Pouco frequentes: dispnéia; Raras: broncospasmo; Doenças gastrointestinais frequentes: Náuseas; Pouco frequentes: Vômitos, diarreia, dor abdominal, obstrução, diarreia; Raras: flatulência. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Pouco frequentes: Prurido cutâneo, eritema, erupção cutânea; Raras: angioedema, palidez e edema da face; Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Pouco frequentes: Mialgia, lombalgia, artalgia, espasmos musculares; Perturbações gerais e alterações no local de administração: frequentes: Reações no local de injeção; Pouco frequentes: Prurido, fadiga, dor torácica, edema periorbital, arrouços; Raras: tremor, mal-estar, indigestão semelhante à gripe; Exames complementares de diagnóstico: frequentes: aumento da alanina-aminotransferase; Pouco frequentes: Aumento do separated-aminocidase, aumento da gama-globulinotransferase, aumento da desidrogenase láctica sanguínea, aumento de fosfatase alcalina no sangue. Doenças do metabolismo e da nutrição: frequentes: Hipofosfatemia. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO Vifor France - 100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex France Tel: + 33 (0)1 41 06 58 90 Fax: + 33 (0)1 41 06 58 99 Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para uso exclusivo hospitalar. Para mais informações contactar o Titular da AIM.

Referências: 1. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;37, 2129–2200. 2. Cohen-Solal A, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:563–71. 3. Ponikowski P et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36:657–68. 4. Gatzwiller FS, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. Eur J Heart Fail 2012;14:782–90. 5. Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose in iron deficient heart failure patients: a meta-analysis of individual-patient data from randomised clinical trials. ESC Congress. 2015, 1936e, Sunday August 30th, London UK.

TITULAR DA AIM: VIFOR FRANCE
100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex France | Telef: +33(0)1 41 06 5890 | Fax: +33(0)1 41 06 5899
R. da Indústria, 2 - Quinta Grande - 2610-088 Amadora - Lisboa - Portugal | Telef: 21 470 85 00 | Fax: 21 470 85 06
mailbox_lisboa@viforpharma.com | Cont. nº 500 207 410 | Capital Social 5.000.000€ | Cons. Reg. Amadora nº452

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

INÊS ZIMBARRA CABRITA:

"Um dos principais motores do desenvolvimento científico"

"A investigação clínica apresenta-se, atualmente, como um dos principais motores do desenvolvimento científico, contribuindo para o crescimento económico e competitividade, bem como para o desenvolvimento da ciência e do conhecimento na área da saúde." As palavras são de Inês Zimbarra Cabrita, coordenadora científica do Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular da FMUL e vêm a propósito do tema da mesa-redonda que terá lugar amanhã, no âmbito do VII Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia, da qual será moderadora, em conjunto com Fausto Pinto.

"O desenvolvimento de um ensaio/estudo clínico envolve a constituição e cooperação entre vários intervenientes, desde as autoridades competentes regu-

lamentares aos Gabinetes de Coordenação, ao Investigador Principal e Equipa de Investigação, ao Promotor e às Contract Research Organizations", refere Inês Zimbarra Cabrita. E acrescenta:



Inês Zimbarra Cabrita

"É fundamental compreender o papel e a responsabilidade de cada um dos intervenientes e o modo de interação entre si para que todo o processo, desde o planeamento estratégico até ao desenvolvimento do ensaio/estudo clínico, seja bem definido, e orientada principalmente para a proteção dos direitos e bem-estar dos participantes e para a obtenção de dados clínicos com elevada qualidade científica."

Segundo a responsável, os centros de investigação deverão ter pleno conhecimento e *know how* de todo o processo inerente à investigação clínica, das suas responsabilidades, de forma a contribuir para o crescimento e agilização da investigação clínica e, assim, tornar Portugal mais competitivo nesta área, no contexto europeu e global.

O impacto de um Gabinete de Apoio à Investigação num Centro de IC

Raquel Pires

Research coordinator do Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular (GAIC)

A investigação clínica constitui a base para a otimização do tratamento de doentes em vários domínios. Esta evidência é notória em todo o mundo há várias décadas e tem atribuído às equipas de investigação uma responsabilidade crescente ao nível do avanço do conhecimento em áreas críticas ao nível da saúde pública.

No contexto cardiovascular, assistimos desde os anos 70 a um aumento exponencial dos ensaios e estudos clínicos promovidos pela Indústria, bem como dos estudos de iniciativa do investigador. Esta situação fez-se acompanhar da necessidade de criar unidades de profissionais especializados, que permitissem fomentar a eficácia e eficiência dos processos de in-

vestigação. Ao integrar esses profissionais nas diferentes etapas dos processos de investigação, pretendeu-se que assumissem funções específicas de suporte, com vista a ultrapassar alguns dos obstáculos identificados à persecução dos projetos em curso nos centros de Investigação Clínica, mas também com vista a fomentar um envolvimento crescente e profissionalizado em novos processos de investigação, pautados por *standards* de qualidade progressivamente mais exigentes.

Foi no âmbito das necessidades acima descritas que, em 2012, foi criado na Associação para a Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM) o Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular (GAIC), uma plataforma de apoio aos investigadores da área cardiovascular do Centro Hospitalar Lisboa Norte, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e do Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa.

Tomando o GAIC como caso de estudo na reflexão acerca do impacto de um Gabinete de Apoio à Investigação num Centro de Investigação Clínica, é importante começar por referir as suas áreas de atuação. Essas áreas cobrem um conjunto alargado de necessidades, passando pela coordenação de estudo e pelo apoio aos processos de qualificação do Centro para participação em novos estudos e respetivos processos regulamentares, mas também pela gestão da

informação científica decorrente da atividade das equipas de investigação, pelo apoio científico à produção de investigação autónoma e pelo desenvolvimento de investigação própria.

Este Gabinete assume assim três vertentes principais: 1) apoio às atividades basilares e diárias dos ensaios e estudos clínicos promovidos por entidades externas; 2) formação e apoio às equipas de investigação locais ao nível das boas práticas clínicas, dos processos metodológicos e analíticos dos projetos de investigação de iniciativa do investigador e da captação de financiamento e divulgação da produção científica subsequente; e 3) produção de evidências científicas que contribuem para o desenvolvimento de novas ferramentas de apoio à investigação.

Através de uma equipa especializada e multidisciplinar, o contributo do GAIC tem-se então manifestado ao nível das várias etapas dos processos de investigação, fruto de uma estreita articulação com os restantes intervenientes nestes processos: investigador principal e coinvestigadores, CRO e promotor. A acompanhar este contributo estão os indicadores científicos do Centro de Investigação, reveladores de um impressionante aumento da investigação clínica ao longo dos últimos anos, o estabelecimento de múltiplas parcerias institucionais a nível nacional e internacional e a crescente produção científica das equipas de investigação.

O ponto de vista do promotor

Alexandra Alves

Manager Clinical Affairs, da Biotronik Portugal

Os ensaios clínicos são, indiscutivelmente, a vertente mais expressiva no processo de investigação clínica de novos dispositivos médicos e medicamentos. Por esta razão, os promotores são cada vez mais seletivos em relação aos locais de realização de ensaios clínicos, privilegiando os países que oferecem melhores condições para o desenvolvimento da investigação clínica.

Neste capítulo, Portugal enfrenta ainda alguns desafios, uma vez que tem vindo a observar-se uma tendência decrescente no número de ensaios clínicos realizados, o que constitui um dado revelador de uma perda de competitividade progressiva e preocupante. Face ao contexto apresentado, torna-se urgente identificar e implementar um conjunto de medidas que permitam reverter este cenário e melhorar decisivamente as condições de realização de ensaios clínicos no nosso país, nomeadamente, num quadro competitivo internacional.

Portugal possui uma excelente capacidade científica nas suas instituições de saúde e investigação, bem como profissionais extremamente competentes. Porém, devido a entraves administrativos que burocratizam processos que outros países conseguiram agilizar sem pôr em causa a segurança dos doentes, perde todos os anos capacidade de atrair um investimento precioso e fundamental para o desenvolvimento da sua competitividade.

As preocupações das autoridades e da sociedade em geral devem centrar-se na necessidade de recuperar a eficiência e na implementação de medidas que visam promover uma dinâmica de investigação clínica. A promoção da investigação clínica e, em particular, dos ensaios clínicos irá permitir: o acesso da comunidade científica às novas tecnologias em saúde e à vanguarda do conhecimento científico; a adoção de ainda melhores práticas no acompanhamento

de doentes; a geração de dados de maior qualidade para suporte da decisão na área da saúde.

Os avanços da Medicina, a melhoria significativa dos indicadores de saúde e o incremento da esperança média de vida verificada nas últimas décadas é um resultado direto da melhoria dos cuidados assistenciais, mas também, de forma inquestionável, do acesso a tecnologias de saúde inovadoras, decorrentes de complexos e rigorosos processos de Investigação e Desenvolvimento. Neste sentido, é importante referir o papel fundamental do promotor no suporte e acompanhamento da investigação clínica.

As preocupações das autoridades e da sociedade em geral devem centrar-se na necessidade de recuperar a eficiência e na implementação de medidas que visam promover uma dinâmica de investigação clínica.

Competências e responsabilidades do investigador principal

Dulce Brito

Consultora de Cardiologia, H. St.ª Maria, CHLN. Professora convidada de Cardiologia, CAML, Universidade de Lisboa

Os ensaios (estudos) clínicos são fundamentais para o desenvolvimento de produtos inovadores e de investigação, tais como medicamentos ou dispositivos médicos de alto risco, sendo necessária a demonstração da eficácia e segurança dos mesmos no ser humano antes da generalização da sua utilização.

Todas as "partes" envolvidas num ensaio clínico – empresa patrocinadora do produto em investigação, investigadores, comissões de ética e organizações de investigação clínica – devem seguir as orientações da *Good Clinical Practice Guideline* (GCP), padrão internacional de qualidade ética e científica para a conceção, realização, monitorização, auditoria, registo, análises e relatórios de ensaios clínicos que envolvem a par-

ticipação de seres humanos, emanada da *International Conference on Harmonisation* (ICH).

Tal conduta-padrão uniformizada para vários países e regiões – embora enquadrada no contexto das regulamentações locais – oferece a garantia de que os dados e os resultados recolhidos são credíveis e precisos e de que os direitos, integridade e confidencialidade dos indivíduos incluídos no estudo são protegidos, facilitando, em simultâneo, a submissão dos estudos clínicos às entidades reguladoras das várias regiões.

O investigador principal (PI) é a pessoa responsável pela condução do ensaio clínico no centro (ou local) em que o mesmo se realiza e terá que ter qualificação para tal (evidenciada pelo seu CV e/ou outra documentação relevante); deverá atuar em conformidade com as normas de GCP, e ser o líder responsável da equipa, designando e mantendo como membros da mesma (subinvestigadores) pessoas devidamente qualificadas a quem

O PI deverá demonstrar que dispõe de recursos adequados à realização do ensaio.

pode delegar, sob sua supervisão, procedimentos e/ou decisões importantes relacionados com o estudo em causa.

O PI deverá demonstrar que dispõe de recursos adequados à realização do ensaio. Tal inclui: a potencialidade para incluir o número necessário de indivíduos dentro do período de recrutamento acordado; dispor de tempo suficiente para conduzir e concluir o estudo; dispor de um número adequado de pessoal qualificado e de instalações para conduzir o ensaio de forma correta e segura, ao longo do tempo de duração previsto do mesmo; e assegurar que todas as pessoas da equipa recebem informação adequada sobre o protocolo, sobre o(s) produto(s) em investigação e sobre as suas funções individuais relacionadas com o ensaio.

O PI (ou um investigador por ele delegado) deverá, na obtenção do consentimento informado para participação no estudo, informar o participante de todos os aspetos pertinentes do mesmo, utilizando quanto possível linguagem não-técnica e que lhe seja compreensível, fornecendo-lhe o tempo necessário e a oportunidade para inquirir sobre eventuais detalhes do estudo, por forma à sua tomada de decisão.

Compete ao PI (ou a outro investigador por ele delegado): garantir que o produto em investigação no estudo é utilizado apenas de acordo com o protocolo estipulado e que o mesmo é conservado, mantuseado e inventariado de forma adequada; garantir que todos os procedimentos relacionados

O PI deve submeter relatórios relativos à evolução do ensaio pelo menos anualmente, bem como sempre que surjam alterações que afetem significativamente a conduta do estudo ou que apórtem risco para os indivíduos incluídos.

com a aleatorização do ensaio (se tal for o caso) seguem o protocolo estabelecido; e que, em caso de ensaios em ocultação, esta não é quebrada senão por motivo excepcional (ex. ocorrência de efeito adverso grave), devendo tal ser imediatamente comunicado e explicado ao promotor.

O PI deve assegurar a exatidão, integridade e legibilidade dos dados reportados nos *CRF* e em todos os relatórios exigidos e deve manter os documentos essenciais do ensaio conforme exigido pelos requisitos regulamentares aplicá-

veis, disponibilizando-os a pedido do monitor, do auditor, das comissões institucionais ou das autoridades reguladoras.

Todas as decisões médicas relacionadas com o estudo deverão ser da responsabilidade do PI ou de um subinvestigador e, durante e após a participação no estudo, o investigador/instituição deve assegurar que sejam fornecidos aos participantes os cuidados médicos adequados perante quaisquer efeitos adversos relacionados com o ensaio, os quais deverão ser reportados de acordo com o protocolo.

A comunicação com as comissões institucionais (Conselho de Administração, Comissão de Ética) é fundamental, devendo ser obtida, antes do início do ensaio, a sua aprovação escrita (e datada) para o protocolo do estudo e para toda a documentação com ele relacionada. Todas as atualizações, alterações ou emendas ao protocolo que surjam no decorrer do estudo deverão também ser submetidas e aprovadas pelas entidades institucionais antes de serem efetivadas. O PI deve submeter relatórios relativos à evolução do ensaio pelo menos anualmente, bem como sempre que surjam alterações que afetem significativamente a conduta do estudo ou que apórtem risco para os indivíduos incluídos.

No decorrer de um ensaio clínico, os direitos, a segurança e o bem-estar do doente são a primeira prioridade do PI e da equipa de investigação, sobrepondo-se aos interesses da ciência e da sociedade.

O contributo de uma CRO académica

Francisca Patuleia Figueiras

Associação para a Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM). Centro Académico de Medicina de Lisboa. *Scientific Affairs Manager* do CRO AIDFM-CETERA

A importância da investigação clínica, nomeadamente dos ensaios clínicos, e o impacto da mesma na sociedade atual é indiscutível. O desafio atual do desenvolvimento de novos medicamentos e dispositivos médicos é encontrar o equilíbrio entre maximizar o benefício, minimizar o risco e atingir um custo aceitável. Em paralelo, as normas e *guidelines* para o desenho, execução e publicação dos resultados dos ensaios clínicos têm vindo a aumentar nos últimos anos. Desta forma, a condução de ensaios clínicos, comerciais ou académicos, requer uma interação dinâmica e assertiva entre vários intervenientes.

É necessário reconhecer a importância pragmática do papel de todos os intervenientes, desde o promotor aos

investigadores, passando pelas *Contract Research Organization* (CRO). Estabelecer uma interação ideal entre todos os

O envolvimento de uma CRO académica garantirá uma interligação eficaz e bem-sucedida entre todas as entidades.

intervenientes é uma tarefa fundamental, embora, por vezes, difícil.

O envolvimento de uma CRO académica num ensaio clínico garantirá uma interligação eficaz e bem-sucedida entre todas as entidades. Por um lado, altamente qualificada, disponibilizando serviços eficientes e inovadores ao promotor, por outro lado, com a experiência científica e académica adequada para conseguir criar uma forte ligação e conexão com os investigadores e os centros de investigação, assegurando sempre o cumprimento de todas as exigências regulamentares nacionais.

A CRO AIDFM-CETERA é um modelo de CRO académica, pioneiro em Portugal, que está estruturada de uma forma única e com o objetivo principal de responder

A CRO AIDFM-CETERA é um modelo de CRO académica, pioneiro em Portugal.

às necessidades do promotor e dos investigadores, adquirir conhecimento, produzir evidência científica que melhore a prestação de cuidados de saúde e garantir a integridade da investigação clínica em Portugal.