

Investigação clínica em Medicina Nuclear: principais alterações e recomendações para a prática clínica

Clinical research in Nuclear Medicine: primary changes and recommendations for clinical practice

Daniela Felício da Fonseca Ribeiro^{1,2,3,4}, ORCID: 0000-0001-8137-5469

¹ Radiology Research Manager, King's College Hospital, Londres, Reino Unido

² Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa Alto Tâmega, Chaves, Portugal

³ Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias, Instituto Politécnico de Castelo Branco, Castelo Branco, Portugal

⁴ European Federation of Radiographer Societies, Netherlands

Autor(a) para Correspondência:

Daniela Felício da Fonseca Ribeiro
dfonseca92@gmail.com

Informação Editorial:

Tipologia: Nota Técnica
Data de receção: 30 abril 2026
Data de aprovação: 05 agosto 2026

RESUMO

A Medicina Nuclear tem um papel cada vez mais importante na investigação clínica, particularmente em ensaios clínicos direcionados à avaliação da segurança e eficácia de fármacos na doença de Alzheimer. A presente nota técnica tem como objetivo sistematizar as alterações recentemente introduzidas pela atualização "R3" do guia de Good Clinical Practice (GCP), emitido pelo International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), correlacionando-as com as práticas clínicas na área da Medicina Nuclear.

Neste contexto, o consentimento por representante legal, o assentimento do participante, a consideração pelo melhor interesse e a possibilidade de revogar o consentimento, surgem como diretrizes atualizadas para a obtenção do consentimento informado em participantes com capacidade de consentimento reduzida ou incapazes. A recomendação da criação de diagramas de fluxo de dados, a nível departamental, vem introduzir um maior foco no princípio da rastreabilidade dos dados, permitindo uma "reconstrução" dos elementos imagiológicos de um ensaio clínico. O enfoque na qualidade baseada no risco remete para a identificação e avaliação dos fatores de risco ao longo de todas as fases do ensaio clínico, permitindo uma

gestão adequada destes. De igual forma, a mudança de paradigma que introduz flexibilidade aos desenhos de estudo e a redução do impacto operacional das visitas do estudo, deve ser tida em consideração particularmente pelos profissionais que mais interagem com os voluntários, como os Técnicos de Medicina Nuclear.

A adoção das boas práticas clínicas e a introdução dos elementos relativos à atualização "R3" nos exames de Medicina Nuclear utilizados para ensaios clínicos, são cruciais para a obtenção de dados fiáveis e íntegros, como também para assegurar o bem-estar e a dignidade dos participantes.

PALAVRAS-CHAVE

Nota Técnica; Técnicos de Medicina Nuclear; Investigação clínica; Ensaios clínicos; Boas Práticas clínicas; Consentimento informado

ABSTRACT

Nuclear Medicine plays an increasingly important role in clinical research, particularly in clinical trials aimed at evaluating the safety and efficacy of medications in Alzheimer's disease. This technical note aims to systematise the changes recently introduced by the "R3" update of the Good Clinical Practice (GCP) guidelines, issued by the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), correlating them with clinical practices in the field of Nuclear Medicine. In this context, consent by a legal representative, participant assent, consideration for the best interests of the individual, and the possibility of revoking consent appear as updated guidelines for obtaining informed consent from participants with reduced capacity or incapable of providing consent. The recommendation to create data flow diagrams at a departmental level introduces a greater focus on the principle of data traceability, allowing for a "reconstruction" of the imaging elements of a clinical trial. The risk-based approach to quality focuses on identifying and assessing risk factors throughout all phases of the clinical trial, enabling their appropriate management. Similarly, the paradigm shift that introduces flexibility to study designs and the reduction of the operational impact of study visits should be considered particularly by professionals who interact most with volunteers, such as Nuclear Medicine Technologists.

The adoption of good clinical practices and the introduction of elements related to the "R3" update in Nuclear Medicine examinations used for clinical trials are crucial for obtaining reliable and complete data, and for ensuring the well-being and dignity of participants.

KEYWORDS

Technical note; Nuclear Medicine Technologists; Clinical Research; Clinical Trials; Good Clinical Practice; Informed consent

INTRODUÇÃO

Os ensaios clínicos, concebidos para avaliar a segurança e a eficácia de fármacos, terapêuticas e dispositivos médicos, dependem cada vez mais do suporte das técnicas de Medicina Nuclear para alcançar os objetivos da investigação clínica (1, 2). Um exemplo desta relação sinérgica é o desenvolvimento de fármacos destinados a atrasar a progressão da doença de Alzheimer. Frequentemente, estes ensaios clínicos incluem, na avaliação basal, a realização de um exame de *Positron Emission Tomography – Computed Tomography* (PET-CT) com um radiofármaco com captação nas placas de amiloide, seguida de um exame de PET-CT com um radiofármaco com captação nos neurofibrilamentos da proteína tau. Subsequentemente, o fármaco em investigação é administrado a doentes com diagnóstico de Alzheimer e ambos os exames de PET-CT são repetidos, periodicamente (3).

A investigação clínica é guiada pelos princípios éticos da Declaração de Helsínquia, que têm como objetivo proteger a vida, a dignidade, integridade, saúde e privacidade de voluntários saudáveis e doentes que participem em ensaios clínicos (4). Simultaneamente, a investigação clínica também é guiada pelas orientações indicadas pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP)* que asseguram a segurança dos doentes e voluntários e a integridade dos dados e resultados (5).

A atualização da ICH GCP E6(R3) introduz mudanças significativas na proteção de participantes vulneráveis, na governação e rastreabilidade dos dados, na gestão da qualidade baseada no risco e na flexibilização dos desenhos dos ensaios clínicos. Apesar da sua

aplicação transversal à investigação clínica, a implementação destas orientações na área da Medicina Nuclear apresenta especificidades associadas ao recurso a exames imagiológicos, sistemas digitais complexos e à proximidade dos Técnicos de Medicina Nuclear com os participantes. Neste contexto, torna-se fundamental interpretar estas alterações à luz da prática clínica diária, promovendo uma aplicação consistente e adequada às particularidades da área.

Esta nota técnica tem como objetivo apresentar recomendações práticas para a realização de exames de Medicina Nuclear em ensaios clínicos, à luz da atualização ICH GCP E6(R3) adotada pela *European Medicines Agency (EMA)* em julho de 2025 (5).

DESENVOLVIMENTO

Proteção, segurança e bem-estar de voluntários saudáveis e doentes

As orientações no guia de GCP salientam a necessidade de os protocolos de investigação clínica serem submetidos à revisão e aprovação por Comissões de Ética, de modo a garantir que os direitos dos participantes são salvaguardados. No contexto nacional, os protocolos de ensaios clínicos devem ser aprovados pelas seguintes entidades:

- **Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC):** responsável pela análise do consentimento informado, do protocolo de investigação, da proteção de dados e da dignidade dos participantes (6);
- **Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED):** responsável por avaliar os aspetos científicos e técnicos relativos à realização do ensaio clínico (7).

Adicionalmente, o GCP sublinha a importância de obter o consentimento informado, dos voluntários, antes da realização de quaisquer procedimentos ou atividades relacionadas com o estudo. Os participantes devem receber uma folha de informação do estudo, contendo os seus objetivos, uma descrição da investigação, os potenciais riscos e benefícios, bem como o direito de desistir a qualquer momento, sem prejuízo para si ou para os seus familiares. O consentimento informado e esclarecido deve ser obtido, por escrito, após o participante dispor de tempo suficiente para ler a folha de informação e esclarecer quaisquer dúvidas com a equipa de investigação.

A anterior diretriz (ICH GCP E6(R2)) baseava-se substancialmente em ensaios clínicos tradicionais realizados em centros de investigação e não abordava as tecnologias modernas atualmente disponíveis, as abordagens de investigação clínica descentralizadas, as fontes de dados complexas e os desenhos de estudo cada vez mais inovadores. A atualização ICH GCP E6(R3) foi incorporada e publicada em Diário da República sob a Lei n.º 9/2026, de 6 de Março, e assegura a execução, na ordem jurídica nacional, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 [8]. Esta atualização vem, entre outros aspetos, criar condições claras e eficientes relativas ao consentimento informado e participação em ensaios clínicos de menores e de pessoas incapazes. Remetendo para o exemplo dos ensaios clínicos realizados com o suporte da Medicina Nuclear para a avaliação de fármacos na patologia da Doença de Alzheimer, as atualizações R3 reconhecem que a capacidade de consentir pode variar ao longo do tempo, dependendo do estado de consciência. As principais atualizações para estas diretrizes remetem-se para (5):

- **Consentimento por representante legal:** em que se reconhece que, quando um participante não tem capacidade de consentir, um representante legal pode fazê-lo.
- **Assentimento do participante:** mesmo em circunstâncias em que seja necessário um representante legal, o participante deve ser informado do estudo em que irá participar.
- **Melhor interesse e revogabilidade:** a inclusão destes participantes num estudo só deverá ser permitida se a investigação clínica for essencial para investigar a doença que afeta um grupo específico (sendo que o benefício será superior ao risco), e o consentimento (dado pelo participante ou representante legal) poderá ser revogado a qualquer momento.

Registo, processamento e armazenamento de dados

As orientações GCP referem a importância de recolher e registar dados com acurácia, armazená-los de forma segura e utilizar sistemas de gestão de dados para manter a integridade destes (5).

As palavras de origem inglesa *Attributable*, *Legible*, *Contemporaneous*, *Original* e *Accurate* originaram o acrónimo ALCOA, introduzido em 1990, que indica que a recolha de dados deve ser (9):

- **Atribuível**, permitindo saber quem adquiriu os dados.
- **Legível**, deve ser possível ler os dados independentemente de estes terem sido recolhidos em formato eletrónico ou terem sido escritos manualmente.
- **Contemporâneo**: a documentação dos dados deve ser feita ao mesmo tempo ou

num curto espaço de tempo após a atividade ter sido realizada.

- **Original:** o registo dos dados deve ser original ou representar uma cópia certificada.
- **Exato** (do Inglês *Accurate*): caso os dados documentados tenham sofrido alterações ou correções, estas devem ser documentadas, assinadas pelo interveniente que efetuou a correção.

Este acrónimo tem sofrido alterações sendo que, desde 2023, deve ser referido como ALCOA++ representando a adição de mais cinco princípios (9):

- **Completo:** todos os dados, independentemente de repetições ou análises subsequentes, devem ser registados.
- **Consistente:** todos os elementos, independentemente de serem os dados originais ou correções, devem ser datados.
- **Duradouro** (do Inglês *Enduring*): os dados devem ser registados em cadernos oficiais ou eletrónicos, e estar disponíveis para verificar.
- **Disponível** (do Inglês *Available*): o registo de dados deve estar disponível para revisão, auditoria ou inspeção, durante e após o término do estudo.
- **Rastreável** (do Inglês *Traceable*): todos os elementos devem ser rastreáveis durante o ciclo de vida do estudo (incluindo potenciais alterações), de forma a ser possível “reconstruir” o estudo.

A atualização ICH GCP E6(R3) veio introduzir um maior foco no princípio “Rastreável”, recomendando diagramas de fluxo de dados, que identifiquem todos os sistemas, integrações e

repositórios de dados que façam parte dos processos departamentais (5).

No exemplo acima mencionado da utilização de exames de PET-CT em ensaio clínicos da doença de Alzheimer, é aconselhável a criação de documentos com procedimentos operacionais (*Standard Operating Procedures* - SOP), que indiquem o fluxo de trabalho desde a administração do radiofármaco, à aquisição de imagem no tomógrafo, à anonimização dos identificadores pessoais presentes nos metadados DICOM e o armazenamento de imagens (com ou sem anonimização) no *Picture Archiving and Communication System* (PACS) ou *Vendor Neutral Archive* (VNA) (10).

Relativamente à anonimização das imagens, é importante obter à priori, o identificador do participante no ensaio clínico, o seu número de randomização e o número (ou estado) da visita que irá ser realizada. Esta informação será utilizada para substituir dados pessoais do doente nos metadados das imagens DICOM (11). Em contrapartida, a informação relativa a algoritmos de reconstrução, parâmetros de aquisição, hora de administração do radiofármaco e a hora de início da aquisição de imagem não deve ser anonimizada.

Qualidade Baseada no Risco

A garantia da qualidade sempre foi um dos pilares das *Good Clinical Practice* (GCP). Contudo, a implementação da revisão ICH GCP E6(R3) veio reforçar a importância da qualidade baseada no risco. Ao contrário do que sucedia na versão anterior da diretriz, em que predominavam abordagens retrospectivas, a ICH GCP E6(R3) preconiza a adoção de paradigmas *Quality by Design* (QbD), nos quais os fatores de risco são identificados, avaliados e geridos ao longo de todas as fases do ensaio clínico.

Numa perspetiva aplicada à Medicina Nuclear, fatores como os protocolos de aquisição, os parâmetros de reconstrução e os métodos de análise de imagem devem ser incluídos no plano de gestão da qualidade do estudo. Iniciativas como a *Quantitative Imaging Biomarker Alliance* (QIBA) e o programa de acreditação da *European Association of Nuclear Medicine Research Ltd.* (EARL) podem igualmente ser utilizadas para harmonizar os protocolos de PET, reduzindo a variabilidade das métricas semiquantitativas (como o *standardised uptake value*) e quantitativas (como o *binding potential*), reforçando assim a confiança, a robustez e a reprodutibilidade dos resultados (12, 13). Cada vez mais, a acreditação através destas iniciativas é considerada nos questionários de viabilidade e seleção de centros durante a fase de preparação de ensaios clínicos.

O desenvolvimento de radiofármacos assume igualmente um papel de destaque no contexto da qualidade baseada no risco. Na última década, em particular, assistiu-se ao surgimento de vários radiofármacos específicos para a imagiologia da deposição de placas amiloides (como o [¹⁸F]florbetapir, [¹⁸F]florbetaben e [¹⁸F]flutemetamol), bem como de radiofármacos direcionados para a imagiologia dos neurofibrilamentos da proteína tau (como o [¹⁸F]flortaucipir, [¹⁸F]florquinitau e [¹⁸F]PI-2620) (14–18). Em ensaios clínicos cujo objetivo seja avaliar a segurança e a eficácia destes agentes, os radiofármacos são considerados medicamentos experimentais (*investigational medicinal products* – IMPs) e, consequentemente, os riscos específicos associados à sua utilização, bem como os potenciais efeitos adversos, devem ser contemplados no plano de gestão da qualidade do estudo e revistos periodicamente.

As atividades de gestão da qualidade devem ser adequadamente documentadas, de forma a demonstrar que os riscos identificados foram mitigados ou controlados. Do mesmo modo, eventuais desvios devem ser registados e investigados, podendo ser implementadas ações corretivas e preventivas (*corrective and preventive actions* – CAPAs), de modo a assegurar a segurança dos participantes, a integridade dos dados e a validade, robustez e reprodutibilidade dos biomarcadores imagiológicos.

Flexibilidade

A atualização ICH GCP E6(R3) promove flexibilidade no desenho de protocolo dos ensaios clínicos e das atividades de investigação, por forma a simplificar a participação dos voluntários. A revisão “R3” reconhece que os procedimentos do estudo devem ser cientificamente justificados, minimizando, ao mesmo tempo, o encargo desnecessário para os participantes e investigadores. Tem, também, ainda em consideração as perspetivas dos participantes e como o feedback destes pode guiar o desenvolvimento dos protocolos (5).

Este é um ponto de elevada importância para os Técnicos de Medicina Nuclear envolvidos na execução de ensaios clínicos dado que, na qualidade de profissionais de saúde, são frequentemente os principais interlocutores dos participantes. Por isso, a recolha de *feedback* relativa às atividades mais complexas ou de maior dificuldade para os voluntários, bem como sugestões por estes partilhadas, deve ser cuidadosamente registada e partilhada com os investigadores (19).

Os exames de Medicina Nuclear são procedimentos complexos que exigem uma organização logística significativa, implicando a coordenação da disponibilidade dos

radiofármacos, da operacionalidade dos equipamentos de aquisição de imagem e da agenda dos participantes. De acordo com as novas diretrizes, devem ser adotadas estratégias de agendamento flexíveis que permitam articular a realização dos exames de Medicina Nuclear com as restantes visitas clínicas previstas no estudo, de forma a minimizar o impacto na vida diária dos participantes.

De igual modo, a flexibilidade introduzida pela ICH GCP E6(R3) pode traduzir-se na adaptação dos horários dos exames, um aspeto particularmente relevante para participantes que dependem de cuidadores. Esta abordagem contribui também para reduzir os constrangimentos enfrentados por participantes com mobilidade reduzida ou que necessitem de percorrer longas distâncias para comparecer às visitas de estudo.

O agendamento personalizado, a coordenação com consultas clínicas de rotina e a disponibilização de apoio adicional aos participantes podem melhorar significativamente a experiência de participação no estudo, favorecer o recrutamento e a retenção de participantes e, simultaneamente, assegurar a adesão ao protocolo e a qualidade dos dados recolhidos.

CONCLUSÃO

A Medicina Nuclear e os técnicos de Medicina Nuclear têm, gradualmente, vindo a ter um papel mais importante na investigação clínica e em ensaios clínicos. A atualização ICH GCP E6(R3) veio reduzir a ambiguidade relativa ao consentimento informado e à realização de atividades de investigação que envolvam voluntários com capacidade de consentimento reduzida ou incapazes. Por outro lado, esta

atualização veio também enfatizar o princípio da rastreabilidade, assegurando a integridade dos dados e a qualidade dos próprios ensaios clínicos, introduzir flexibilidade no desenho dos estudos e reduzir o impacto operacional das visitas do estudo.

Uma compreensão completa das diretrizes de GCP e da atualização "R3" é importante para todos os Técnicos de Medicina Nuclear envolvidos em ensaios clínicos, dado que é um requisito para a realização de investigação clínica, assegurar o bem-estar dos participantes e a integridade dos dados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IPO Lisboa 2026 Ensaios Clínicos. <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/tratamento/ensaios-clinicos/>. Acedido 3 Abril 2026
2. Mulumba J, Duan R, Luo B, et al (2025) The role of neuroimaging in Alzheimer's disease: implications for the diagnosis, monitoring disease progression, and treatment. *Exploration of Neuroscience* 4:100675. <https://doi.org/10.37349/en.2025.100675>
3. Gentry C, Malek-Ahmadi M, Bolas S, Pena J (2024) PET Imaging in Alzheimer Disease: Pathology and Research Insights for Technologists. *J Nucl Med Technol* 52:306. <https://doi.org/10.2967/jnmt.124.268916>
4. The World Medical Association (2013) Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial. <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2022/12/Declarac%CC%A7a%CC%83o-de-Helsi%CC%81nque-.pdf>. Acedido 3 Abril 2026
5. European Medicines Agency (2025) ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP). EMA/CHMP/ICH/135/1995EMA/CHMP/ICH/135/1995. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5_en.pdf. Acedido 3 Abril 2026
6. República Portuguesa CEIC. <https://www.ceic.pt/web/ceic/mapa-site>. Acedido 3 Abril 2026

7. República Portuguesa (2016) INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. <https://www.infarmed.pt/>. Acedido 3 Abril 2026
8. Assembleia da República (2026) Lei n.º 9/2026, de 6 de março - Regula os ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e altera a lei da investigação clínica. Diário da República. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2026/03/04600/0000200013.pdf>. Acedido 3 Abril 2026
9. European Medicines Agency (2023) Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials. EMA/INS/GCP/112288/2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf. Acedido 3 Abril 2026
10. Gokulakrishnan D, Venkataraman S (2025) Ensuring data integrity: Best practices and strategies in pharmaceutical industry. *Intelligent Pharmacy* 3:296–303. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.09.010>
11. J BR, Sood A, Pattnaik T, et al (2025) Medical imaging privacy: A systematic scoping review of key parameters in dataset construction and data protection. *J Med Imaging Radiat Sci* 56:. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2025.101914>
12. Kinahan PE, Perlman ES, Sunderland JJ, et al (2020) The QIBA Profile for FDG PET/CT as an Imaging Biomarker Measuring Response to Cancer Therapy. *Radiology* 294:647–657. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019191882>
13. Kaalep A, Sera T, Oyen W, et al (2018) EANM/EARL FDG-PET/CT accreditation - summary results from the first 200 accredited imaging systems. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:412–422. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3853-7>
14. Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, et al (2012) Amyloid- β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline. *Neurology* 79:1636–1644. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182661f74>
15. Sabri O, Seibyl J, Rowe C, Barthel H (2015) Beta-amyloid imaging with florbetaben. *Clin Transl Imaging* 3:13–26. <https://doi.org/10.1007/s40336-015-0102-6>
16. Kallinen A, Kassiou M (2022) Tracer development for PET imaging of proteinopathies. *Nucl Med Biol* 114–115:115–127. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2022.04.001>
17. Spano M, Roytman M, Aboian M, et al (2023) Brain PET Imaging. *PET Clin* 18:103–113. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2022.09.006>
18. Mueller A, Bullich S, Barret O, et al (2020) Tau PET imaging with 18F-PI-2620 in Patients with Alzheimer Disease and Healthy Controls: A First-in-Humans Study. *Journal of Nuclear Medicine* 61:911–919. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.236224>
19. Manning E, Herndon M, Frye W, et al (2020) Giving Voice to Clinical Study Participants: Development and Deployment of Sequential Patient Experience Surveys for Global Clinical Studies. *Ther Innov Regul Sci* 54:1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00115-5>