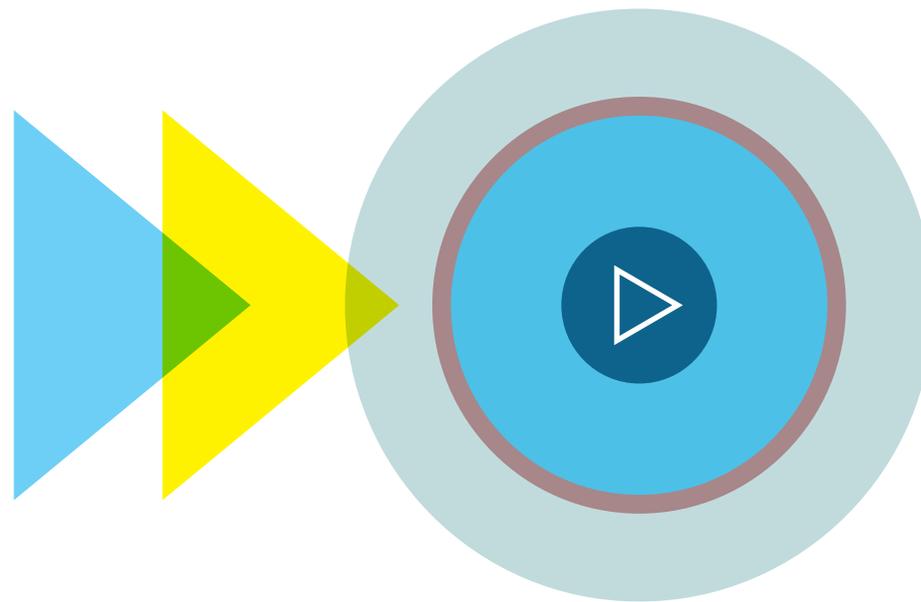


GUIA DE REFERÊNCIA PARA COORDENADORES DE ESTUDOS

A PRIMEIRA PUBLICAÇÃO DE
UMA SÉRIE PARA PROFISSIONAIS,
MEMBROS DE EQUIPES DE PESQUISA

CONQUISTE O DESTAQUE NA PESQUISA CLÍNICA



VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

RAFAEL LEAL ZIMMER (ORGANIZADORES)

APOIO INSTITUCIONAL



GUIA DE REFERÊNCIA PARA COORDENADORES DE ESTUDOS

CONQUISTE O DESTAQUE NA PESQUISA CLÍNICA

VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

RAFAEL LEAL ZIMMER (ORGANIZADORES)

E-BOOK
FORMATO PDF

PORTO ALEGRE 2023

Organização:

Vera Lorentz de Oliveira-Freitas
Rafael Leal Zimmer

Projeto gráfico e editoração:

Tatiana Sperhacke / [TAT studio](#)

Revisão:

Mirian Raquel Fachinetto

Revisão técnica:

Ana Elisa Miller (Terceira Vice-Presidente Abracro)
Fernando Cesar Assunção (Diretor Secretário Abracro)

Fotos: [pexels.com](#)

(Anna Shvets, Artem Podrez, Fauxels, Shvets Production,
Ivan Samkov, Cottonbro studio, Ono Kosuki, Lukas, Leeloo Thefirst)

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Guia de referência para coordenadores de estudo
[livro eletrônico] : conquiste o destaque na
pesquisa clínica / organizadores Vera Lorentz
de Oliveira-Freitas, Rafael Leal Zimmer. --
Porto Alegre, RS : Ed. dos Autores, 2023.
PDF

ISBN 978-65-00-78449-7

1. Ciências médicas - Pesquisa 2. Clínica médica -
Pesquisa 3. Medicina e saúde I. Oliveira-Freitas,
Vera Lorentz de. II. Zimmer, Rafael Leal.

23-169485

CDD-616.0072

Índices para catálogo sistemático:

1. Clínica médica : Pesquisa : Medicina 616.0072

Tábata Alves da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9253

SUMÁRIO

GUIA DE REFERÊNCIA PARA COORDENADORES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO // 5

- FERNANDO FRANCISCO

INTRODUÇÃO // 7

- GILBERTO SCHWARSTMANN

CAPÍTULO 01 // 12

MERCADO DE TRABALHO NA PESQUISA CLÍNICA

- ANA DUBIELA
- PATRICIA SCHONHOFEN
- TAIANE VIEIRA

CAPÍTULO 02 // 21

PERFIL DO COORDENADOR DE ESTUDOS

- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

CAPÍTULO 03 // 33

COMUNICAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA

- ISADORA VIEGAS
- TAIANE VIEIRA

CAPÍTULO 04 // 39

OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO: COLETA DE DOCUMENTOS ESSENCIAIS

- MILENA FERRI
- TAIANE VIEIRA

CAPÍTULO 05 // 49

FLUXO ORGANIZACIONAL DA VISITA DE UM PARTICIPANTE

- SIMONE GOTTFRIED SCHERER
- JESSICA VALADAS DOS SANTOS,
- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

CAPÍTULO 06 // 67

FERRAMENTAS AUXILIARES DURANTE A OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO

- ISADORA VIEGAS
- TAIANE VIEIRA

CAPÍTULO 07 // 72

A SEGURANÇA DO PARTICIPANTE NA PESQUISA CLÍNICA, SUAS METAS E SEGURANÇA NA ADMINISTRAÇÃO DO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

- ADRIANA SERDOTTE FREITAS CARDOSO

CAPÍTULO 08 // 81

DIREITOS, DEVERES E BEM-ESTAR DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

- DÉBORA HELENA ZANINI GOTARDI

CAPÍTULO 09 // 86

QUALIDADE EM PESQUISA CLÍNICA

- MILENA ARTIFON
- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

CAPÍTULO 10 // 90

MONITORAMENTO EM PESQUISA CLÍNICA

- JESSICA VALADAS DOS SANTOS
- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

CAPÍTULO 11 // 98

INSPEÇÕES E AUDITORIAS

- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

CAPÍTULO 12 // 107

DESVIO DE PROTOCOLO E COMO NOTIFICAR

- GIANA BLUME CORSSAC
- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

CAPÍTULO 13 // 114

EVENTO ADVERSO GRAVE E COMO NOTIFICAR

- YASMINE TROJAN DOS SANTOS
- THYENE PREISSLER
- MARCELLA ABREU MEINE

CAPÍTULO 14 // 127

GESTÃO ECONÔMICO-FINANCEIRA

- RAFAEL ZIMMER

CAPÍTULO 15 // 140

INFRAESTRUTURA DO CENTRO DE PESQUISA

- CARLOS MELOTTO

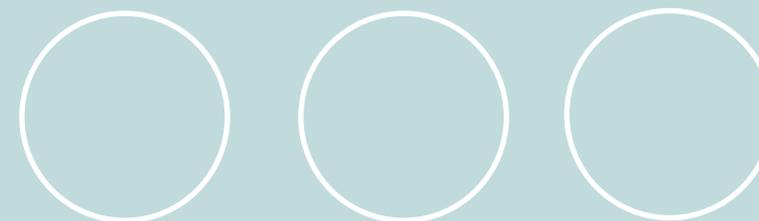
SIGLÁRIO // 149

EPÍLOGO // 151

APRESENTAÇÃO

/// Fernando de Rezende Francisco

Gerente Executivo – Abracro.

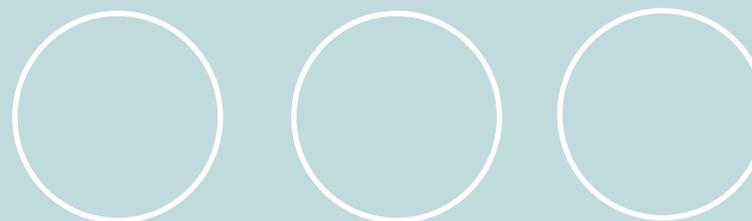


Participar da condução de um estudo clínico é uma atividade encantadora e, ao mesmo tempo, desafiadora, exigindo muito preparo dos profissionais envolvidos. Nela, o profissional da área da saúde tem a oportunidade de fazer parte do desenvolvimento de uma nova tecnologia médica, quer seja um medicamento ou um dispositivo médico, que poderá proporcionar mais qualidade de vida ou, até mesmo, a cura para muitos pacientes.

No contexto do avanço das tecnologias e do conhecimento sobre as doenças, a complexidade dos estudos clínicos vem se tornando cada vez maior, demandando profissionais mais bem preparados para atuar em sua condução. Nesse cenário, o papel de coordenador de estudo assume uma grande importância para a garantia da condução adequada, qualidade e êxito de um estudo. Essa posição representa uma conexão vital, pois une o entendimento detalhado do protocolo clínico, o conhecimento da doença em estudo e a aplicação das melhores práticas clínicas na condução do ensaio.

Além disso, o coordenador de estudo estabelece pontes eficazes entre as pessoas envolvidas na pesquisa clínica, seja no acolhimento e acompanhamento dos participantes do estudo, no suporte tanto para o investigador responsável quanto para a equipe médica de apoio – o que é essencial para a boa dinâmica de trabalho no centro – como no contato permanente com os representantes dos patrocinadores e CROs. Assim, o bom desempenho do coordenador de estudo contribui para o adequado andamento do projeto, o respeito às diretrizes éticas e o cuidado com o bem-estar dos participantes.

Assim, o *Guia de referência para coordenadores de estudos* vem para apresentar as atividades a serem realizadas por esse profissional, abordando características técnicas e *soft skills* esperadas desse profissional, além de contextualizar todas essas informações em aspectos do cenário da pesquisa clínica. Certamente esse *Guia* irá agregar conhecimento a profissionais que já atuam como coordenadores de centro, a quem trabalha em contato direto com eles, tais como monitores de pesquisa clínica e investigadores, bem como àqueles que desejam ingressar na área.



O Guia proporciona uma leitura agradável e rica em conhecimentos em um projeto gráfico incrível que eleva ainda mais a experiência do leitor.

Estudos apontam que a Pesquisa Clínica no Brasil tem muito potencial para crescer, quando alterações em processos ético-regulatórios no país forem realizadas, aumentando em mais de duas vezes a quantidade de estudos clínicos que são realizados hoje. Atingir o novo patamar esperado nestas projeções, certamente passará pelo protagonismo de Centros de Pesquisa Clínica com coordenadores de estudo de alta performance. Nesse sentido, a experiência dos organizadores e dos autores do *Guia de referência para coordenadores de estudos* na área de pesquisa clínica, que embasou o esforço de estruturar e difundir o conhecimento, resultaram nesse excelente e-book – uma iniciativa que deve ser aplaudida de pé!

Boa leitura!

INTRODUÇÃO

/// PROF. **Gilberto Schwartzmann**

Professor titular da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Membro titular da Academia Nacional de Medicina e da Academia Sul-Rio-Grandense de Medicina.

Ex-Diretor da Central de Desenvolvimento de Novos Medicamentos da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC).

A IMPORTÂNCIA DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Ensaios clínicos são estudos realizados com seres humanos, cujo objetivo é o de testar novos tratamentos ou estratégias terapêuticas. Os resultados dessas pesquisas são fundamentais para o avanço da terapêutica médica. Serão eles que produzirão as evidências científicas necessárias para a tomada de decisão, pelos órgãos regulatórios, de seu mérito como tratamento para os pacientes. Obviamente, para cada tipo de ensaio clínico, a equipe de pesquisadores elege o seu melhor desenho, a população adequada e a metodologia que possa melhor responder aos seus questionamentos científicos. Portanto, a justificativa de sua concepção, o cuidado na sua preparação e a análise profunda e rigorosa de seus resultados são determinantes para o progresso da ciência médica. São esses três pilares que garantem a segurança e a eficácia dessa forma de conduzir os avanços da ciência médica.

O bom pesquisador jamais submete um ensaio clínico à aprovação dos órgãos regulatórios sem antes ter a certeza de que a sua pergunta científica seja válida, potencialmente útil para a humanidade e que suas escolhas metodológicas sejam adequadas para responder com segurança às perguntas contidas em sua pesquisa. Há uma grande variedade de tratamentos cuja segurança e utilidade podem ser avaliados por meio de ensaios clínicos. Atualmente, há exemplos de ensaios clínicos com novos medicamentos ou combinações de medicamentos existentes, novas vacinas ou agentes biológicos, terapias genéticas ou dispositivos médicos inovadores. A lista de possibilidades a serem testadas é imensa e crescente.

Pelas razões acima mencionadas, a seriedade na condução de ensaios clínicos nos seus aspectos técnicos, científicos, éticos e – eu acrescentaria – morais, é um patrimônio da humanidade a ser preservado. O zelo quanto aos seus aspectos morais é uma salvaguarda no sentido de que nada além dos objetivos expostos no protocolo de pesquisa possa vir a interferir na interpretação de seus resultados. Obviamente, para que a realização de um ensaio clínico seja considerada, é fundamental que antes sejam disponibilizadas e cuidadosamente avaliadas as informações necessárias sobre o produto ou estratégia a ser testada. E isso é obtido pela condução de uma série de experimentações em modelos *in vitro* e em modelos animais.

Nos modelos experimentais, as propriedades físico-químicas do medicamento ou estratégia em teste, sobretudo os dados quanto à sua estabilidade e melhor forma de administração, bem como o seu mecanismo de ação, distribuição nos fluidos e tecidos do organismo, eliminação por excreção ou metabolismo, e suas potenciais interações medicamentosas e toxicidades devem ser claramente definidas. Somente após a produção de um inventário adequado quanto aos aspectos bioquímicos, farmacológicos, farmacêuticos e, sobretudo, toxicológicos do novo produto ou estratégia, é que o ensaio clínico pode ser planejado.

Isso inclui também, quando cabível, o fornecimento de informações disponíveis quanto à sua forma de administração, posologia e instruções quanto a modificações de doses. Dessa forma, é possível garantir uma boa margem de segurança ao produto no que se refere aos potenciais riscos de letalidade e toxicidade em seres humanos durante a execução do ensaio clínico. Deve-se levar igualmente em conta no planejamento dos estudos com novos medicamentos ou estratégias de tratamento em seres humanos as garantias de que os mesmos possam ser disponibilizados em quantidades suficientes e em altos níveis de pureza e estabilidade ao longo do período de duração do estudo e, muitas vezes, por um tempo adicional a este, o qual deve ser determinado no planejamento do ensaio clínico.

É importante ressaltar que, quando se tratar de ensaio clínico com um medicamento ou estratégia de tratamento já submetido anteriormente à testagem clínica, os resultados dos estudos publicados ou em execução – quando relevantes – devem ser acrescentados ao conjunto de informações pertinentes ao protocolo de estudo. Uma vez que o estudo se utiliza de seres humanos e envolve uma logística complexa e recursos de alta monta, para que um ensaio clínico se justifique em suas bases científicas, técnicas e éticas, a equipe de pesquisa deve ter a convicção de que a proposta a ser apresentada oferece, se não a melhor, uma das melhores alternativas para responder às perguntas científicas que fundamentaram a sua realização.

Uma vez atendidos todos os requisitos acima mencionados, é mister que se apresentem com clareza, na elaboração do protocolo de pesquisa, os objetivos do ensaio clínico, para que seu mérito científico e o valor de sua aplicação em seres humanos possam ser analisados posteriormente pelos órgãos regulatórios e ético-científicos.

É recomendável que os pesquisadores tenham sempre em mente algumas perguntas-chaves, cujas respostas devem ser claramente respondidas para que o ensaio clínico planejado tenha boa chance de atingir os seus propósitos. São elas:

- ▶ A pergunta central a ser respondida pelo ensaio clínico está claramente apresentada e justificada no protocolo de pesquisa?
- ▶ A pergunta é de fato relevante, a ponto de merecer a sua testagem em seres humanos?
- ▶ Há perguntas ainda não respondidas e que devem preceder o início do referido ensaio clínico?
- ▶ Sendo o ensaio clínico considerado relevante para a população a qual ele é dirigido, há bases científicas e éticas que fundamentem a sua testagem em voluntários?
- ▶ Há algum aspecto no presente protocolo de estudo que represente algum dilema ético ou moral a ser enfrentado?

Somente após a equipe de pesquisa responder com clareza e segurança a essas questões fundamentais é que o protocolo de estudo deve ser submetido aos órgãos regulatórios. Além disso, o olhar da equipe de pesquisa deve estar sempre atento quanto às novas oportunidades científicas, pois existem muitas formas de ajudar os pacientes. Por exemplo, um novo tratamento pode não ser melhor do que as opções terapêuticas já existentes e, ainda assim, ter o seu uso justificado. É o caso de medicamentos úteis em populações específicas, que apresentem intolerância ou dificuldades práticas com os tratamentos convencionais. A existência de alternativas terapêuticas de semelhante eficácia,

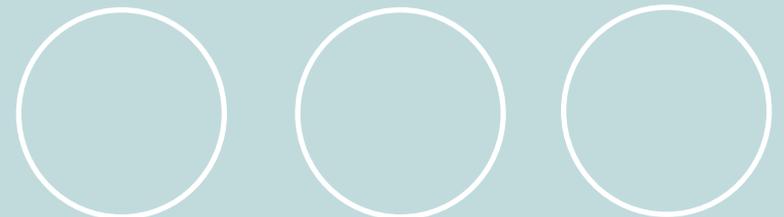
mas características farmacêuticas ou farmacológicas distintas pode ser muito útil na prática médica e justificar a realização de um ensaio clínico.

Em resumo, os ensaios clínicos desempenham papel fundamental no processo de descoberta e de desenvolvimento de novos medicamentos ou estratégias de tratamento. Eles constituem uma exigência legal para que novas tecnologias possam ser incorporadas à prática médica. Além disso, os seus resultados poderão ser utilizados como base para outras pesquisas, não apenas nos seus centros de origem, mas em outros centros, seja no seu próprio país e/ou no exterior. Em outras palavras, trata-se de um assunto da maior seriedade e responsabilidade.

É muito importante, ainda, destacar o papel dos voluntários na pesquisa. Daí a necessidade de que os participantes de ensaios clínicos sejam claramente informados quanto aos objetivos e os potenciais riscos da pesquisa; que – dispendo de todas as informações – possam decidir livremente quanto à sua participação ou não na pesquisa, sem prejuízo ao seu atendimento médico na instituição; que tenham a segurança de que, uma vez incluídos na pesquisa, a continuidade de sua participação e de sua autonomia de decisão de nela manter a sua participação ou não, serão garantidas; e também que haverá confidencialidade e respeito ao anonimato em relação aos seus participantes e ao uso científico e ético dos resultados da pesquisa.

É fundamental lembrar também que, mesmo com todos os esforços por parte dos pesquisadores, das autoridades e dos comitês ético-científicos no sentido de garantir uma elevada qualidade nos ensaios clínicos e a integridade dos pacientes e dos dados das pesquisas, é impossível controlar totalmente os riscos aos seus participantes, sobretudo se considerarmos as inevitáveis incertezas próprias da pesquisa clínica. Portanto, o voluntário de um ensaio clínico é uma “joia rara” a ser cuidada, respeitada e valorizada.

Concluindo, as equipes de pesquisa devem ter sempre em mente que a sua seriedade, o seu rigor científico e ético e o seu engajamento na condução dos ensaios clínicos será a contrapartida oferecida aos indivíduos – os voluntários – os quais, quer seja pela esperança na melhora da sua doença ou diminuição de seu sofrimento, pelo desejo de ajudar ao próximo, ou pela simples fé na ciência, oferecem o seu corpo como instrumento de pesquisa médica. Por fim, aos editores e colaboradores desta bela obra científica, registro nestas linhas os meus cumprimentos, com a certeza de que com ela contribuirão – e muito – para a boa formação de jovens membros de equipes de pesquisa clínica. ●





MERCADO

MERCADO DE TRABALHO NA PESQUISA CLÍNICA

- ANA DUBIELA
- PATRICIA SCHONHOFEN
- TAIANE VIEIRA

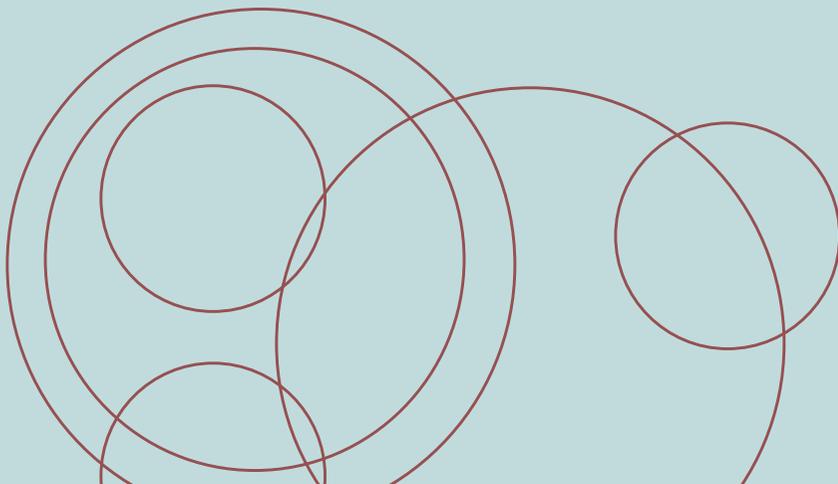
Pesquisa clínica é definida como qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos e clínicos, bem como identificar reações adversas ao produto em investigação de modo a averiguar sua segurança e eficácia.¹

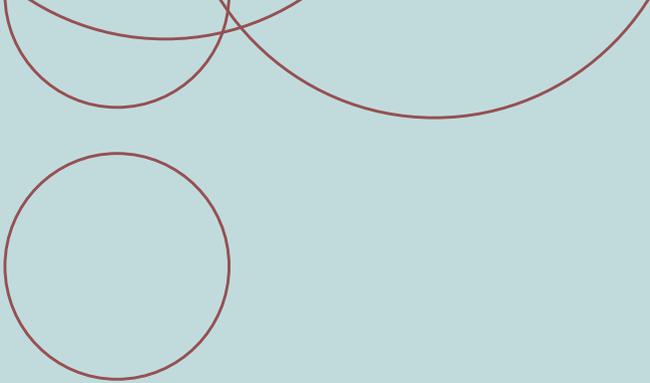
Os ensaios clínicos são realizados durante o desenvolvimento de novos medicamentos, dispositivos, procedimentos cirúrgicos, entre outros, para geração de dados que serão utilizados, entre outras finalidades científicas, para comprovação dos parâmetros de eficácia e segurança, obtenção do registro para comercialização dos medicamentos e dispositivos, inclusão de novas indicações de tratamento para medicamentos já no mercado, com atualizações de bula.²

Diversos campos de atuação profissional podem ser encontrados no mercado de trabalho da pesquisa clínica, uma vez que nessa área é necessária uma complexa estrutura para a realização das pesquisas, especialmente aquelas multicêntricas e internacionais. Para compreender melhor essa estrutura, é importante conhecer quem são os atores envolvidos.

A indústria farmacêutica ou de dispositivos de saúde, em geral, atua como patrocinador dos estudos. Há estudos, no entanto, em que não há um patrocinador formal, cujo financiamento é realizado por órgãos não governamentais ou são conduzidos com fomento público.

É comum que o patrocinador repasse suas atribuições a uma **ORPC** (organização representativa de pesquisa) ou **CRO** (*clinical research organization*).





Isso acontece especialmente quando a indústria não tem sede no Brasil. Neste caso, é necessário o repasse da responsabilidade legal e representação da empresa.

Em outros casos, mesmo em grandes indústrias farmacêuticas que possuem um estruturado departamento de pesquisa clínica, estas repassam a responsabilidade por determinados ensaios clínicos para uma CRO.

De acordo com a complexidade do estudo é preciso contar com o apoio de empresas terceirizadas ou *vendors*.

Estas empresas prestam serviços de apoio na execução da pesquisa, tais como couriers (ou empresas de logística), laboratório central, empresas especializadas em desfechos clínicos para análise centralizada, como leitura de imagens, eletrocardiogramas, questionários eletrônicos para desfechos reportados pelo paciente (ePRO, electronic patient reported outcome) – e captura eletrônica de dados (EDC, electronic data capture).

Os centros de pesquisa podem ser independentes ou vinculados a instituições públicas ou privadas.

No centro de pesquisa ocorre a condução dos estudos para os quais uma diversidade de recursos humanos – com diferentes funções – é necessária para a realização dessa complexa tarefa, que é a condução de uma pesquisa (este tópico será abordado no capítulo 5, Fluxo organizacional da visita de um participante).



Dentre as instituições envolvidas com a pesquisa, encontramos ainda outros atores fundamentais na realização da pesquisa clínica, que são as instâncias regulatórias.

- ▶ A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) (e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) são instituições vinculadas ao Ministério da Saúde.
- ▶ O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é vinculado à instituição à qual o centro de pesquisa está vinculado.

De forma sumarizada, podemos dizer que o Sistema CEP/Conep é responsável pela avaliação ética das pesquisas. Essa avaliação é realizada pela Plataforma Brasil.

Para centros de pesquisas menores e independentes que não possuam um CEP para avaliar os protocolos que lá serão executados, a Conep poderá indicar um CEP para realizar a avaliação ética do estudo.

A Anvisa é responsável pela anuência, do ponto de vista regulatório, para a realização da pesquisa no país, assim como pelas inspeções nos centros de pesquisa ou patrocinadores e CRO.

Diversos atores estão envolvidos no mercado de trabalho da pesquisa clínica: indústria farmacêutica (ou de dispositivos de saúde), CRO, *vendors*, centros de pesquisa e instâncias regulatórias.



A ATUAÇÃO PROFISSIONAL

Devido à complexidade da operação de um estudo clínico, diferentes frentes de atuação são necessárias, e isso inclui diferentes níveis de conhecimento e formas de atuação.

A atuação profissional em pesquisa clínica inicia com atividades de **assistente** e **coordenador de estudos** (SC, *study coordinator* ou **coordenador de pesquisa clínica** [CRC, *clinical research coordinator*]).

Esses profissionais são vinculados aos centros de pesquisa e atuam na condução e operacionalização dos estudos clínicos. São responsáveis pela manutenção de toda a documentação dos participantes dos estudos e atuam diretamente com os voluntários.³

Dentro das CRO existem os **monitores (CRA, clinical research associates)** e os **assistentes de pesquisa clínica (CTA, clinical trial assistants)**.

Para garantir que os protocolos dos estudos cumpram as Boas Práticas Clínicas (BPC) e obter a aprovação das agências regulatórias, a CRO deve contratar pessoal para fazer o monitoramento dos centros de pesquisa. Os monitores verificam a conformidade das atividades realizadas pelo centro com o protocolo do estudo, bem como certificam-se de que a segurança dos pacientes está sendo mantida³ e confirmam que os direitos dos participantes de pesquisa estão sendo respeitados. A rotina desse profissional é composta por visitas aos centros de pesquisa, que pode ser realizada de modo presencial ou remoto, para inicialização, acompanhamento e fechamento dos estudos. Já os CTA são responsáveis pelo suporte aos monitores e ao restante da equipe.³

Alguns cargos são oferecidos pela indústria ou pelas CRO, como o de **analista de assuntos regulatórios**, que, após a conclusão da pesquisa, lida com o preparo de dossiês para análise das autoridades sanitárias e regulatórias – CEP, Conep e Anvisa. Esse profissional precisa estar sempre atualizado quanto às normas para condução de estudos clínicos e registro de novos medicamentos.

Em algumas empresas existe também um profissional que atua na etapa regulatória pré-inicialização do estudo, podendo ser denominado de líder ou **analista de inicialização** (*regulatory start-up*), sendo que outras nomenclaturas podem ser empregadas, de acordo com a empresa. Esse profissional trabalha com o preparo dos dossiês para o início de um projeto de pesquisa, garantindo o início bem-sucedido de estudos nos centros certificando-se de que todas as etapas prévias necessárias ao início do estudo, tais como assinatura de contratos e preparação dos vendors, distribuição de materiais necessários aos centros, preparação e testes de sistemas eletrônicos envolvidos, entre outras tarefas, sejam finalizadas nos prazos determinados, garantindo que a pesquisa esteja de acordo com protocolo, orçamento, políticas e regulamentos.

O **analista de farmacovigilância** atua durante os estudos clínicos acompanhando a ocorrência de SAEs e compilando informações relevantes à emissão de relatórios de segurança e, após a comercialização, na captação das informações de saúde do medicamento, sendo responsável pelo reconhecimento e comprovação dos efeitos adversos raros e elaboração de relatórios de segurança.

O **gerente de pesquisa clínica (CTM, *clinical trial manager*)** é o profissional que faz o gerenciamento do estudo, tendo a função de assegurar que todas as etapas sejam realizadas conforme planejado. Além disso, lidera a **equipe** de monitores envolvidos nos estudos clínicos em diferentes centros de pesquisa. É um profissional muito experiente que atua no contato direto com o patrocinador.³

Grandes indústrias geralmente contam com departamento de assuntos médicos (*medical affairs*), que é o interlocutor entre a empresa e os profissionais envolvidos na pesquisa clínica.



Os profissionais que atuam neste setor fornecem conhecimentos científicos e médicos à área comercial, informando às equipes de *marketing* e vendas acerca dos aspectos terapêuticos dos produtos comercializados. Abaixo listamos algumas posições que podem ser encontradas em um departamento de assuntos médicos:

- ▶ O **medical information specialist** fornece informações técnicas aos profissionais de saúde e aos pacientes.
- ▶ O **medical writer** redige documentos de divulgação e comunicação científica, como artigos para revistas científicas e dossiês para agências regulatórias.
- ▶ O **medical science liaison (MSL)** é responsável pelo desenvolvimento de estratégias embasadas em conhecimento científico, realizando a integração entre os profissionais de saúde e as inovações científicas.³

A FORMAÇÃO PROFISSIONAL

Ainda que a pesquisa clínica esteja crescendo, o nível de qualificação dos profissionais ainda é pouco especializado. Isso porque a academia ainda não absorveu as demandas do setor, e os mestres e doutores formados muitas vezes não atendem às especificações da pesquisa clínica. Assim, MBAs ou cursos de especialização e de capacitação podem ser opções mais adequadas às dinâmicas da área.⁴

Com o objetivo de inserir o profissional da saúde na rotina de estudos clínicos, o Programa Institucional de Cursos de Capacitação e Aperfeiçoamento Profissional (PICCAP) em Condução de Estudos Clínicos, desenvolvido no Escritório de Projetos e Parcerias Estratégicas do HCPA, teve início no ano de 2016. O PICCAP proporciona aos participantes os conhecimentos teórico-práticos básicos para a atuação como coordenador de estudos, voltada à condução da pesquisa clínica conforme os padrões institucionais e normas internacionais.⁵

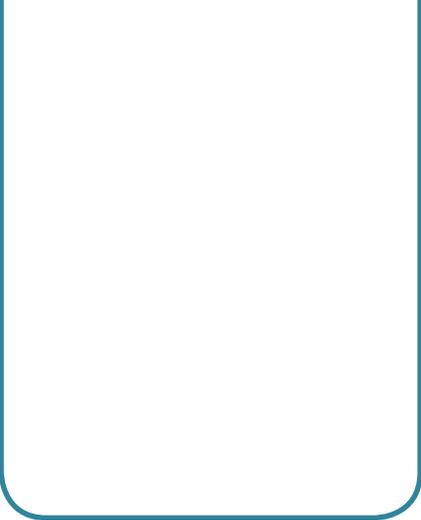
O curso divide-se em duas etapas, o PICCAP e o PICCAP avançado, cada um com duração de 6 meses. A forma de ingresso no PICCAP se dá por meio de edital publicado, com a seleção realizada por meio da análise de currículo e entrevista, sendo normalmente oferecidas quatro vagas – duas para turno da manhã e duas para turno da tarde. A oferta de vagas pode, no entanto, ser alterada conforme a demanda das atividades a serem realizadas.⁵

- ▶ No **PICCAP** o cursista desenvolve atividades supervisionadas que fazem parte da rotina de um assistente/coordenador de estudos clínicos.
- ▶ No **PICCAP avançado**, o cursista continua o trabalho realizado previamente e desenvolve atividades mais elaboradas que exigem mais experiência em pesquisa clínica, tornando-o mais autônomo em suas tarefas.⁵

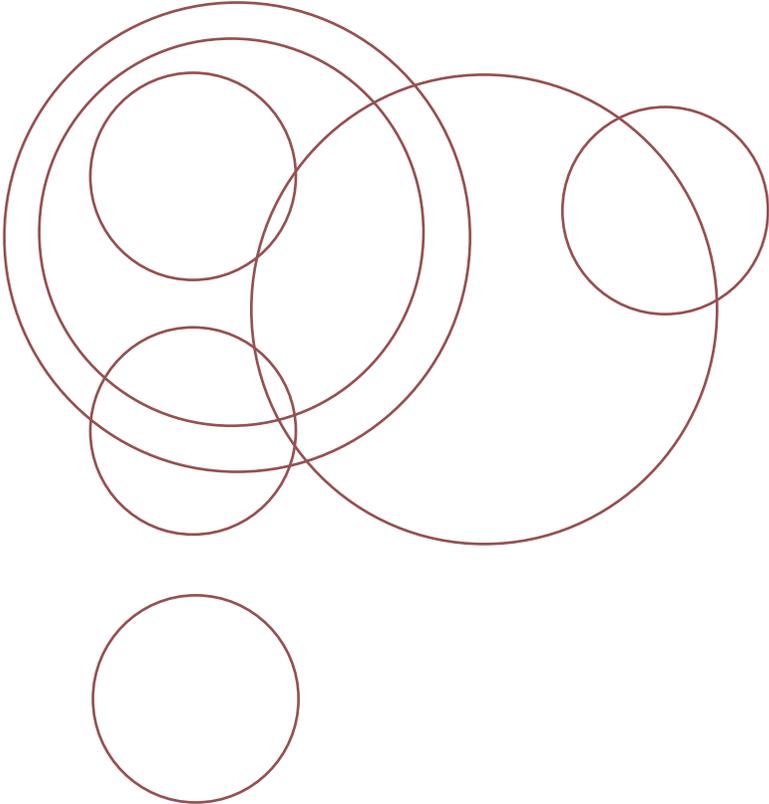
O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) oferece o Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica (MPPC). A finalidade do programa é a formação qualificada de profissionais para atuação em projetos de pesquisa clínica, seja no âmbito acadêmico ou profissional, com ênfase em estratégias técnico-operacionais e com vistas à atuação e à disseminação do conhecimento na

rede de saúde. Outro aspecto do curso é o de gestão da pesquisa, o que contribui para a formação de profissionais mais preparados tecnicamente para atuação eficaz nos serviços de saúde, uma vez que o escopo do curso transcende a especificidade da pesquisa abordando em parte a base teórico-conceitual da administração, da epidemiologia, das ciências da saúde e da contabilidade.⁶

Como mencionado, o ingresso na carreira da pesquisa clínica, em geral, ocorre nas funções de assistentes de pesquisa e coordenadores de estudos. O PICCAP em Condução de Estudos Clínicos do HCPA é uma oportunidade de profissionalização para essa carreira.



REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução- RDC nº 39, de 5 de junho de 2008. Diário Oficial da União [Internet]; 2008 [acesso em 2019 abr. 14]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039_05_06_2008.html.
 2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos 2001/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
 3. Cortes DA. Biotecnologia e Pesquisa Clínica – Parte II: Cargos na Área. Revista Blog do Profissão Biotec. 2022 [acesso em 2022 ago 18];9. Disponível em: <https://profissaobiotec.com.br/biotecnologia-pesquisa-clinica-parte-ii-cargos-na-area/>.
 4. Cortes DA. Biotecnologia e Pesquisa Clínica – Parte I: Uma Introdução ao Setor. Revista Blog do Profissão Biotec, v.9, 2022. [acesso em 2022 ago 18];9. Disponível em: <https://profissaobiotec.com.br/biotecnologia-pesquisa-clinica>
 5. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Aperfeiçoamento profissional (PICCAP). HCPA [Internet]; c2019 [acesso em 2019 abr. 14]. Disponível em: <https://www.hcpa.edu.br/ensino/aperfeicoamento-profissional-piccap>
 6. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Pesquisa Clínica. [acesso em 2023 Mai. 25] HCPA [Internet]; 2023 Disponível em: <https://www.hcpa.edu.br/mestrado-profissional-em-pesquisa-clinica>
- 

SOFT SKILL

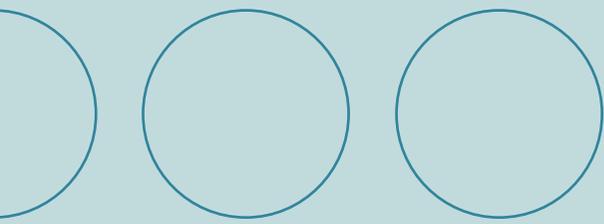
MULTITAREFAS

Para os profissionais que desejam ingressar na área da pesquisa clínica, ter a capacidade de administrar diversos tipos de tarefas simultaneamente é essencial.

PERFIL DO COORDENADOR DE ESTUDOS

● VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

O saber de cada um é único, mas para obter êxito na área da pesquisa é preciso ir além do conhecimento, além das competências técnicas esperadas, uma vez que não basta apenas ter todo conhecimento teórico, é imprescindível aplicá-lo na prática. Este capítulo propõe uma reflexão, cujo objetivo é o de que você se avalie em termos de autoconhecimento, sobretudo, a respeito de suas habilidades, desafiando-o a buscar o seu desenvolvimento pessoal e profissional. Além disso, na sequência serão descritas as atividades diárias do coordenador de estudos a fim de proporcionar uma visão ampla desta função.



COMPETÊNCIAS & SOFT SKILLS

Ao desenhar um cargo, os profissionais de recursos humanos estabelecem não apenas as responsabilidades e os benefícios do futuro ocupante, mas também as características necessárias que o candidato deve ter para alcançar um bom desempenho na função. Entre outras competências requeridas está o alinhamento com a cultura da instituição, denominado *fit* cultural.¹

Ao abordar uma **competência**, seja ela técnica ou comportamental, deve-se levar em consideração seus três **pilares**, conhecidos como **CHA** (conhecimentos, habilidades e atitudes).²

O acrônimo CHA manifesta a forma de pensar, sentir e agir do indivíduo. Individualmente, uma competência contempla os seguintes elementos:³

- ▶ **CONHECIMENTO:** o que sabemos.
- ▶ **HABILIDADE:** o que sabemos fazer.
- ▶ **JULGAMENTO:** o que sabemos para analisar a situação e decidir a respeito.
- ▶ **ATITUDE:** o que sabemos fazer acontecer, ou seja, a disposição para agir e concretizar.

As **principais competências técnicas** de um **coordenador de estudos** são conhecer e aplicar a legislação e a regulamentação da área de pesquisa, gerenciar os protocolos clínicos e ter conhecimento sobre ética em pesquisa.

Outra competência importante é ter **flexibilidade** para adaptar-se com facilidade e de forma eficaz às variadas situações, novas propostas e sugestões. E ainda, uma outra competência necessária é ter **proatividade**, pois o coordenador de estudos precisa constantemente identificar o que precisa ser feito e fazer sem ser solicitado. Ele realiza o trabalho de forma dinâmica, espontânea e com entusiasmo.

SOFT SKILLS

Segundo os profissionais de recursos humanos, as *soft skills* são competências subjetivas difíceis de serem avaliadas.

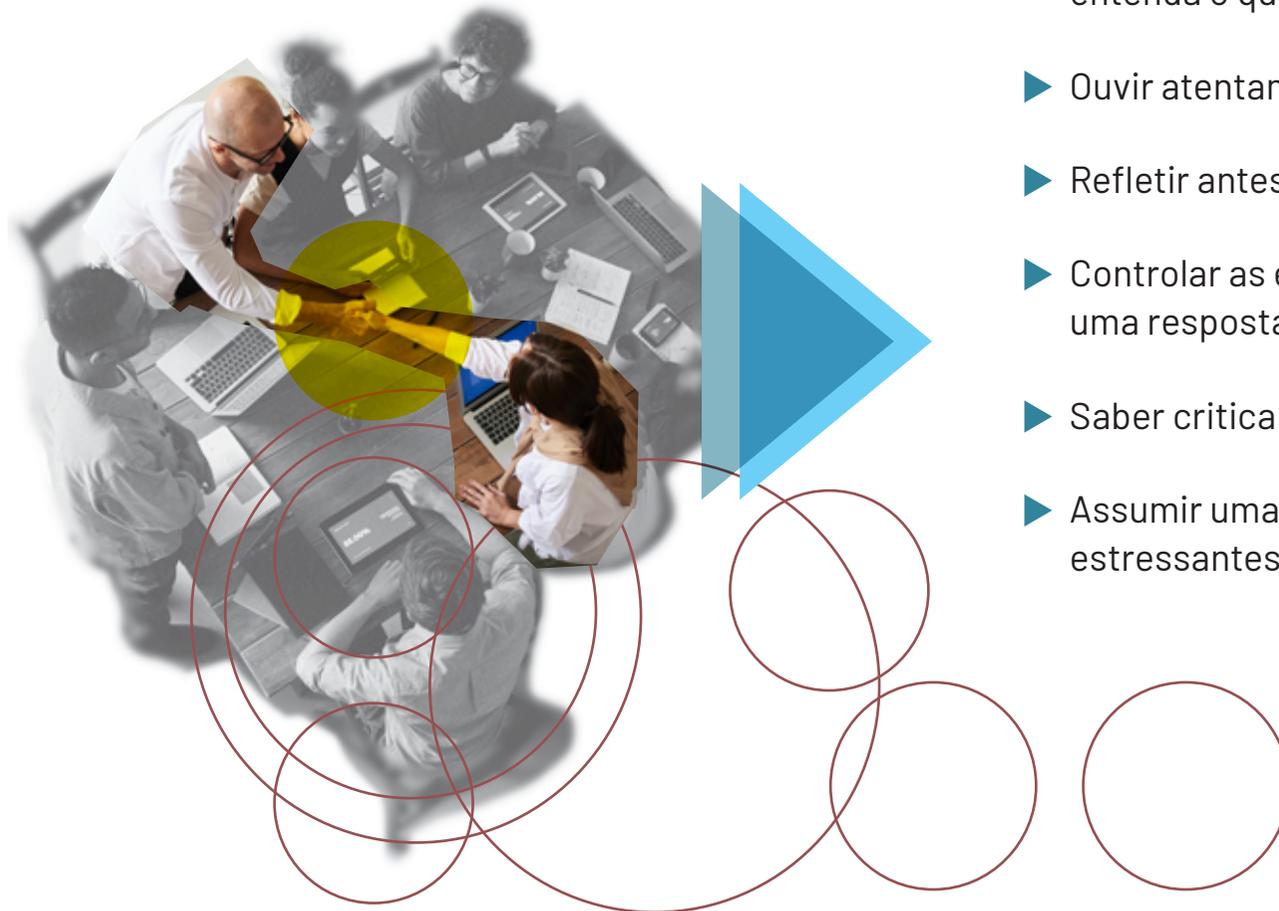
As **soft skills** são habilidades comportamentais, ou seja, são características relacionadas à maneira como a pessoa lida com suas próprias emoções e como se dá a sua interação com grupos, ou seja, como ela se relaciona com o outro. As **soft skills** fazem parte da personalidade do profissional, geralmente, é forjada ao longo de uma vida.

Seis soft skills são essenciais na composição do perfil de um coordenador de estudos e, na sequência, elas são brevemente descritas.

SOFT SKILLS ESSENCIAIS PARA UM COORDENADOR DE ESTUDOS:

1. COMUNICAÇÃO EFETIVA
(TANTO ESCRITA COMO ORAL)
2. RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS
3. ORGANIZAÇÃO
(TÉCNICA E ADMINISTRATIVA)
4. CAPACIDADE ANALÍTICA
5. SENSO DE URGÊNCIA
6. ATENÇÃO AOS DETALHES

Caso seja identificada ausência ou deficiência de alguma delas, a boa notícia é que elas podem ser aprendidas e treinadas, **ou seja, requer prática diária em um campo apropriado: cenário real ou simulação realística.** É claro que não é um processo fácil, que ocorre da noite para o dia, mas quando faz parte de um plano de desenvolvimento, se constitui em um acelerador para o crescimento profissional.



1. COMUNICAÇÃO EFETIVA (TANTO ESCRITA COMO ORAL)

A comunicação pode ser tanto **verbal** como não **verbal**.

Uma boa comunicação exige:

- ▶ Falar de forma objetiva para que o outro entenda o que estamos querendo dizer.
- ▶ Ouvir atentamente para compreender.
- ▶ Refletir antes de argumentar.
- ▶ Controlar as emoções para não gerar uma resposta reativa.
- ▶ Saber criticar sem violar o lado pessoal.
- ▶ Assumir uma postura que evite situações estressantes.

2. RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Situações que necessitam de decisões rápidas para a resolução de problemas e, não raro, sem tempo de antemão para pensar no assunto, fazem parte da rotina do coordenador de estudos.

3. ORGANIZAÇÃO (TÉCNICA E ADMINISTRATIVAS)

O trabalho do coordenador de estudo envolve a documentação e o registro de informações por meio de processos informatizados. Dentre eles citam-se os sistemas de gerenciamento e a captura eletrônica de dados.

4. CAPACIDADE ANALÍTICA

Esta *soft skill* se refere à capacidade de refletir e avaliar a questão junto ao contexto na qual está inserida. Antes de uma tomada de decisão é preciso conhecer os arranjos institucionais. Maturidade e inteligência emocional estão associadas a esta *soft skill*.

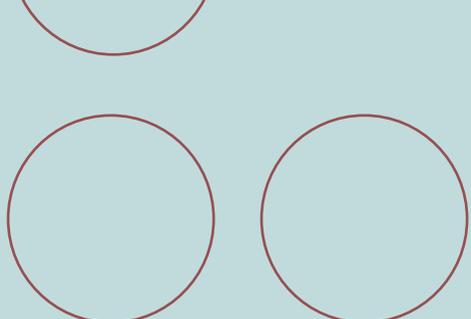
5. SENSO DE URGÊNCIA

É a capacidade de reconhecer o que é preciso priorizar. Observar a necessidade, o que é possível fazer e a necessidade ou não de envolver terceiros. É saber administrar o tempo com foco no que é mais importante e no tempo de execução.

6. ATENÇÃO AOS DETALHES

É a habilidade de conseguir ser empático suficiente para entender o que o outro (departamento ou equipe) precisa, a fim de atender as demandas específicas requeridas pelo protocolo. Esta é uma habilidade indispensável para o líder de equipe, o qual precisa captar e entender qual atividade/função traz mais satisfação para cada integrante da equipe, de modo que melhores resultados sejam alcançados.

Parece, ainda, difícil de entender o processo de aprendizagem das competências gerenciais, as quais ficam limitadas às iniciativas formais do desenvolvimento, posto que, também, esse é um processo autodirecionado e de natureza informal, pois resulta de vivências, experiências e necessidades próprias.⁴



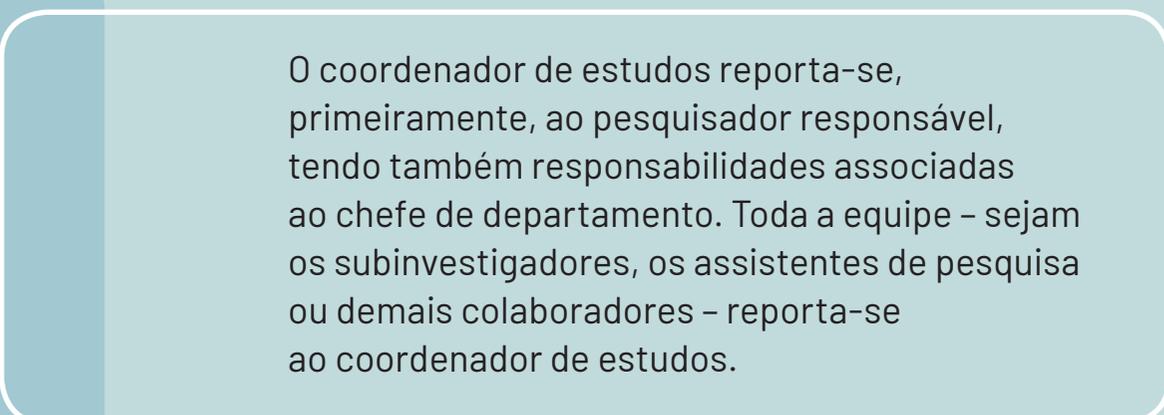
DESCRIÇÃO DE CARGO DO COORDENADOR DE ESTUDOS

O coordenador de estudos é um profissional importante em um centro de pesquisa clínica que desempenha um papel vital na condução de um estudo clínico.

Um coordenador de estudos com bom entendimento dos processos, das diretrizes e regulamentos agrega uma grande vantagem para o centro de pesquisa.



Embora o pesquisador responsável seja o encarregado geral pelo projeto, o coordenador de estudos é quem organiza, facilita as atividades diárias e desempenha um papel fundamental na condução do estudo. Ao desempenhar essas funções, trabalha com o pesquisador responsável, com o patrocinador e com a instituição, apoiando e fornecendo orientações relacionadas a aspectos administrativos, financeiros, pessoais, além de fornecer informações sobre a infraestrutura do centro.



O coordenador de estudos reporta-se, primeiramente, ao pesquisador responsável, tendo também responsabilidades associadas ao chefe de departamento. Toda a equipe – sejam os subinvestigadores, os assistentes de pesquisa ou demais colaboradores – reporta-se ao coordenador de estudos.

Os estudos clínicos podem ser divididos em **três estágios**: **antes** do início do estudo, **durante** a condução do estudo e **após** o encerramento do estudo.



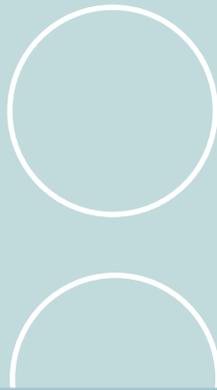
Na sequência, são descritas as atividades do coordenador de estudos em cada um desses três estágios:

ANTES

ATIVIDADES DO COORDENADOR DE ESTUDOS ANTES DO INÍCIO DO ESTUDO CLÍNICO

Durante esta etapa, o coordenador de estudo deve coletar e preencher os questionários de viabilidade recebidos de diferentes patrocinadores ou da CRO, que o representa. Também coleta todas as informações solicitadas e envia de volta às pessoas que contataram o centro. Nenhum pesquisador pode participar de uma investigação até que ele/ela forneça ao patrocinador uma Declaração do Investigador preenchida e assinada, o Formulário FDA 1572 (21 CFR 312.53). Onde irão as informações sobre a equipe médica, laboratórios de patologia/imagem e seus endereços.

- ▶ Você encontra no site do **Barnett International** a última versão do CFR/ICH GCP Reference Guide



Os patrocinadores selecionam os centros com base nas respostas preenchidas no questionário de viabilidade e realizam visitas presenciais de pré-seleção para confirmar estas informações e escolher os centros participantes.

Além desses documentos, o coordenador de estudos recebe e distribui aos departamentos pertinentes a declaração de seguro, o orçamento financeiro e os diários do participante, se aplicável. A página de assinatura do protocolo e diferentes certificações de equipamentos do centro de pesquisa também são enviados ao patrocinador. Em paralelo, o **contrato do estudo** será analisado pelo departamento jurídico.

Nesta etapa há uma avaliação do orçamento. Para apoiar a negociação, o coordenador de estudos pode solicitar os modelos das fichas clínicas das visitas a fim de conhecer melhor o volume de dados que serão gerados e, assim, dimensionar a equipe necessária para as entregas solicitadas.

Após a seleção dos centros de pesquisa, os coordenadores de estudo se ocupam com a apresentação de todos os documentos de estudo ao comitê de ética. Os documentos a serem enviados ao CEP normalmente incluem o protocolo, o TCLE, cronograma, orçamento, brochura do investigador, etc. Se o projeto passou por alguma revisão, essas alterações também devem ser submetidas ao CEP.

Antes do início do estudo, os patrocinadores ou a ORPC realizam um encontro de pesquisadores, o *investigators meeting*, que deve ser atendido pelo coordenador de estudos junto com o PI ou o subinvestigador. Os encontros de investigadores são realizados em nível nacional ou internacional.

Após a aprovação do projeto pelo CEP, o estudo clínico pode ser iniciado no centro de pesquisa.

DURANTE

ATIVIDADES DO COORDENADOR DE ESTUDOS DURANTE A CONDUÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO

No momento em que um estudo clínico é iniciado em um centro, o coordenador de estudos deve ter uma boa **compreensão do protocolo em estudo, além de conhecer bem os critérios de inclusão e de exclusão.**

Durante o período de triagem, o coordenador de estudos, junto com o médico subinvestigador, deve obter o TCLE do voluntário. Os coordenadores de estudos devem coletar os registros prévios dos pacientes e organizar as visitas programadas de acordo com o protocolo do estudo. Antes da realização da visita de randomização do participante de pesquisa, o coordenador de estudos deve verificar minuciosamente os critérios de inclusão e de exclusão, para que somente os sujeitos elegíveis sejam registrados no estudo.

Após a conclusão de todos os procedimentos das visitas, os coordenadores devem inserir os dados no CRF, ferramenta de coleta de dados. Há dois tipos de CRF: um é impresso em papel e, o outro, é eletrônico (*on-line*). Os eCRF são geralmente adotados na captura de dados clínicos remotos para detectar erros de entrada de dados, permitir questionamentos sobre os dados e sinalizar registros fora dos limites aceitáveis de acordo com a trilha dos registros informados. Todos os detalhes da visita, como dados demográficos, sinais vitais, história médica pregressa, medicamentos usados concomitantemente e qualquer detalhe de evento adverso ocorrido devem ser inseridos com base no documento-fonte disponível.

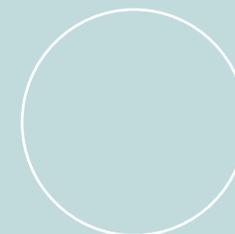


O coordenador de estudos também é responsável por manter atualizados todos os documentos que serão revisados pelos monitores. Durante as visitas de monitoria, o monitor verifica os documentos arquivados no centro: o certificado de regulamentação e a lista de membros do CEP, as notificações ao CEP, os documentos-fonte, os dados inseridos nos CRF, os procedimentos operacionais padrão (POP) e a sua devida lista de treinamento POP-específico para cada membro da equipe do centro.

Sempre que os participantes do estudo retornam para uma visita programada, a análise da contabilidade e a adesão ao produto sob investigação deve ser calculada pelo coordenador de estudos. Os diários dos participantes também devem ser revisados, quando aplicável. Os relatórios dos sistemas interativos de resposta por voz (IVRS, *interactive voice response system*) e por web (IWRS), devem ser impressos e mantidos arquivados para registrar a visita do participante de acordo com os requerimentos do estudo.

O cuidado com o produto sob investigação em estudo é a atividade principal dos estudos clínicos e os coordenadores de estudos têm o compromisso de armazená-lo em condições adequadas, bem como manter os registros de temperatura necessários.

Em caso de ocorrência de eventos adversos (EA) ou eventos adversos graves (EAG) que ocorram no centro de pesquisa, os coordenadores devem coletar todos os detalhes aplicáveis, como data de início, data de término, gravidade, medicamentos concomitantemente consumidos. Quando ocorrer um evento ou reação não esperada pelo protocolo, os detalhes da ocorrência devem ser enviados ao patrocinador no prazo de 24 horas. Usa-se a sigla *SUSAR* para uma reação não prevista no estudo, ou seja, não descrita na última versão da brochura do investigador e, logo, também não consta no TCLE. Definições sobre os critérios de gravidade de um evento são abordados no Capítulo 13, Notificações ao Comitê de Ética em Pesquisa.

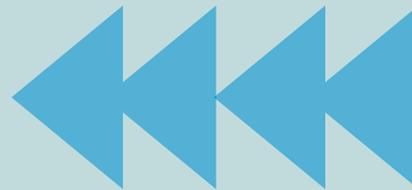


Ao longo do ensaio clínico, os coordenadores de estudos devem verificar todos os resultados de exames laboratoriais e levar ao conhecimento do pesquisador responsável. A revisão dos relatórios de laboratório é aprovada por meio da assinatura do documento pelo pesquisador responsável. O coordenador de estudos também é responsável por realizar contatos telefônicos para lembrar os participantes de pesquisa sobre as visitas.

Se o coordenador de estudos estiver envolvido na entrada de dados, precisa resolver todas as *queries* (questionamentos) dentro de 48 horas ou conforme cronograma especificado pelo patrocinador.

Os questionamentos são de três tipos, ou seja:

- 1 ▶ *Query* gerada pelo sistema automaticamente.
- 2 ▶ *Query* gerada pelo gerenciamento de dados.
- 3 ▶ *Query* gerada pelo monitor, que também pode ser denominado *data clarification form* (DCF).



APÓS

ATIVIDADES DO COORDENADOR DE ESTUDOS APÓS O ENCERRAMENTO DO ESTUDO CLÍNICO

Antes de um estudo clínico ser encerrado na unidade ou centro de pesquisa, os coordenadores de estudos devem **verificar e atualizar** todos os documentos (currículos da equipe, treinamentos, log de temperatura etc.). No dia do encerramento, o monitor verificará todos os documentos e o coordenador de estudos fará o arquivamento dos documentos no centro.

REFERÊNCIAS

1. Clinical Research Coordinator - Skills Required and Job Prospects. 24 de dec 2016. <http://www.cliniindia.com/hindi/clinical-research-coordinator-skills-required-and-job-prospects> acessado em 20 de janeiro 2023
2. <https://blog.anhanguera.com/habilidades-e-competencias> acessado em 20 de janeiro 2023
3. Parry, S. B. (1996). The quest for competencies. Training, 33(7), 48-56.
4. Godoy AS, D'Amelio M. Competências gerenciais desenvolvidas por profissionais de diferentes formações. Organ Soc. dezembro de 2012;19(63):621-39
5. Chiavenato I, Gestão de pessoas: O novo papel dos Recursos Humanos nas organizações, 4ªed., p. 46. Ed. Manole, 2014

LEITURA SUGERIDA

Hargie O. The Handbook of Communication Skills. 4. ed. Abingdon: Ed. Routledge; 2018.

SOFT SKILL

COMUNICAÇÃO EFETIVA

Para garantir boas relações interpessoais, em qualquer âmbito e cenário, várias habilidades são necessárias, mas uma delas é indispensável: uma comunicação assertiva e empática.

COMUNICAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA

● ISADORA VIEGAS

● TAIANE VIEIRA

Ao longo da vida, desenvolvemos e evoluímos em nossa comunicação de acordo com as experiências, ou seja, precisamos nos adaptar constantemente para acompanhar os nichos dos quais fazemos parte. Na vida profissional, por exemplo, é essencial aperfeiçoar a maneira como se fala e se escreve, inclusive para facilitar o entendimento entre a equipe.

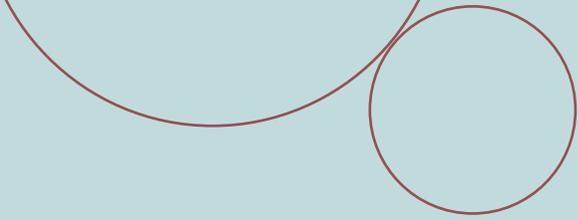
Além disso, sabe-se que a comunicação pode ser formal ou informal, e às vezes tem-se dificuldade em identificar qual deve ser adotada em cada situação.

Então, para facilitar, lembre-se de avaliar com quem você está trocando informações, pois cada posição demanda uma forma de comunicação.

COMUNICAÇÃO COM O PARTICIPANTE DA PESQUISA

É importante confirmar com o participante a via preferencial de comunicação, a qual deve ser adaptada ao perfil socioeconômico e cultural. Nas mensagens a serem enviadas por serviços como SMS, WhatsApp ou por ligações telefônicas, pode-se adotar a comunicação informal.

Deve ser utilizada linguagem simples, clara e objetiva. As mensagens devem cativar e envolver o participante, mantendo-o engajado e interessado na participação do estudo. A interação deve ser empática e respeitosa, mantendo a equipe sempre próxima e acessível ao participante.



COMUNICAÇÃO ENTRE COLEGAS DA EQUIPE DE PESQUISA

Em geral, colegas da equipe de pesquisa trabalham durante longos períodos juntos. Nestes casos, também é adotada a comunicação informal. O WhatsApp é utilizado para troca de informações de forma mais rápida e facilita o dia a dia da equipe. No entanto, para assuntos mais importantes, deve-se priorizar a comunicação por e-mail.

Avalie os casos em que há necessidade de manter determinada formalidade, principalmente caso esteja se dirigindo ao investigador principal (PI, *principal investigator*) ou ao subinvestigador (Sub-I).

COMUNICAÇÃO COM PATROCINADORES E MONITORES

Nestes casos, a comunicação adotada deve ser formal e, preferencialmente, por e-mail, constituindo-se em uma forma de registrar e controlar as informações.

É recomendado que se faça uso da norma culta (atentando-se para o uso de letras maiúsculas no início das frases e em siglas, correta pontuação, gramática e concordância verbal).

E-mails são considerados documentos **oficiais do estudo** e, portanto, devem ser redigidos pensando-se nisso.

Os envolvidos em pesquisa clínica, em geral, mantêm contato com pessoas de diversos lugares do mundo. Assim, é importante manter a comunicação sempre abrangente, evitando abreviações e gírias, visto que estas podem ser interpretadas de formas diferentes de acordo com cada local.

Especialmente nesse caso, deve-se procurar manter uma padronização nos assuntos dos e-mails, identificando o protocolo (número e/ou acrônimo), o centro de pesquisa (sigla e/ou número) e, por fim, o tema que será abordado, focando o conteúdo na temática identificada.



Atentar sobre a importância de se verificar quem está recebendo a mensagem para não copiar pessoas erradas, monitores ou patrocinadores de outros estudos. Pessoas da equipe incluídas nas comunicações com o patrocinador precisam estar delegadas para o estudo.

Acima de tudo deve-se atentar para preservar a confidencialidade dos dados dos participantes de pesquisa, nunca incluindo o nome ou outra informação que os identifica (como número do prontuário, telefone, entre outras).

COMUNICAÇÃO COM OUTROS SETORES DA INSTITUIÇÃO

Cada estudo necessita que sejam realizados determinados exames, como, por exemplo, exames de imagem, testes de função pulmonar e eletrocardiogramas. Isso significa que os envolvidos na pesquisa clínica constituem uma equipe multidisciplinar que depende, não só da coordenação e da equipe médica, mas também de outros setores do hospital ou do centro de pesquisa no qual o grupo atua ou está vinculado.

Nesses casos, há a necessidade de se comunicar com esses setores para realizar o agendamento de cada exame; verificar a disponibilidade de horário por meio de ligações e, posteriormente, confirmar as combinações por e-mail, dando preferência à comunicação formal.

No papel de facilitadores, deve-se enfatizar as especificidades do protocolo e garantir que essas especificações sejam seguidas. Um exemplo de conduta a ser adotada neste sentido é o de incluir as especificações de aquisição de imagem ou *templates/check-lists* para dados que precisam ser obtidos nos exames e que devem constar nos laudos no mesmo e-mail que será enviado para realizar o agendamento ou a solicitação do exame. Dessa forma os profissionais de outros setores poderão realizar o exame com a garantia de que a equipe de pesquisa estará atenta para que se cumpram todos os critérios exigidos pelo protocolo.

Lembre-se que normalmente esses profissionais não trabalham exclusivamente na pesquisa e já têm a demanda assistencial de pacientes para resolver.

Independente da forma como se escreve ou se fala, a comunicação deve ser assertiva,^{1,2} isso significa que pela comunicação deve-se buscar se fazer compreender por meio do diálogo, de forma precisa. Deve-se escolher bem as palavras e a forma como utilizá-las, pois são essenciais para estabelecer e manter boas relações.

É importante obter o retorno de quem recebeu a informação para garantir que a mensagem enviada foi captada conforme era o esperado.

A comunicação é o norteador de qualquer relação humana, através dela nos expressamos e tomamos decisões. Além da comunicação virtual, a comunicação presencial também precisa ser desenvolvida para se tornar eficaz.

Caso sinta necessidade de aprimorar ainda mais essa habilidade, procure cursos para desenvolvê-la e continuar facilitando a troca de informações.

Seja formal ou informal, virtual ou presencial, busque sempre estabelecer uma comunicação assertiva! Ser enfático e demonstrar claramente suas ideias é fundamental.

REFERÊNCIAS

1. Governo do Distrito Federal. Protocolo de Atenção à Saúde. Segurança do paciente: comunicação efetiva. Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde da SES-DF - CPPAS; 2019 [acesso em março de 2023]. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/Seguran%C3%A7a+do+paciente+comunica%C3%A7%C3%A3o+efetiva.pdf>
2. Boaventura M. Comunicação efetiva: o que é e como aplicar no seu trabalho?. Acelerador de carreiras [Internet]; 06 de agosto de 2021 [acesso em fevereiro 2023]. Disponível em: <https://aceleradordecarreiras.com.br/comunicacao-efetiva>

SOFT SKILL

ORGANIZAÇÃO

A coleta de documentos essenciais é trabalho do coordenador de estudos que envolve documentação e registro de informações por meio de processos computadorizados, como sistemas de gerenciamento de estudos e captura eletrônica de dados.

OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO

COLETA DE DOCUMENTOS ESSENCIAIS

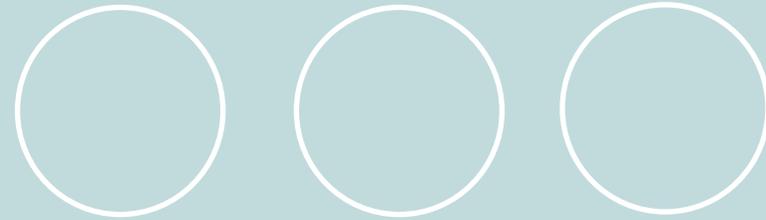
- MILENA FERRI
- TAIANE VIEIRA

O momento que antecede o início do estudo, comumente denominada de fase de **start-up**, possui a demanda da coleta de documentos essenciais, que são documentos necessários para a comprovação da capacidade da equipe e do centro em conduzir o estudo com dados de qualidade, seguindo os padrões de **Boas Práticas Clínicas** (BPC ou GCP, *Good Clinical Practices*) e de todas as exigências regulatórias, assim demonstrando o cumprimento do que foi acordado por parte do patrocinador, instituição e equipe de pesquisa.¹

CURRICULUM VITAE

O Curriculum Vitae (CV) é o documento que irá demonstrar a qualificação profissional dos membros da equipe para uma boa condução do estudo.

Nele deve conter os dados de identificação, como nome, contato, endereço profissional, cargo, formação acadêmica e titulação, experiência profissional, registro profissional e experiências relevantes na pesquisa. São indicadas versões resumidas do CV em inglês e em português, sem grandes listas de publicações ou informações que não sejam relevantes ao patrocinador e ao estudo.



PREENCHIMENTO E VALIDADE

O preenchimento deve ser digital, sem deixar linhas e campos em branco. Em tópicos para os quais não há informação para adicionar, colocar N/A (não aplicável ou *not applicable*). Já assinatura e data devem ser escritas à mão, usando modelo de data de acordo com o idioma do CV. Por exemplo, português: 19/12/2022; inglês: 19-Dec-2022.

Caso o estudo não adote modelos de CV como TransCelerate ou SIP (*shared platform investigator*), é importante que o grupo de pesquisa tenha um modelo padrão a ser disponibilizado aos membros da equipe.

Os CV possuem prazo de validade, que variam entre 2 e 3 anos, conforme o patrocinador ou procedimento operacional padrão (POP) do centro. Assim, é importante estar atento a esse prazo para manter a documentação sempre atualizada.

ARQUIVO

Deve-se arquivar o CV original na pasta do estudo para posterior avaliação do monitor.

Caso a equipe seja comum a diversos estudos, é válido manter uma pasta para CV e outros documentos da equipe (como carteira profissional e certificado de BPC). Na pasta específica do estudo é adicionada uma **nota para arquivo**, especificando o local em que a documentação está arquivada.

O arquivo do estudo também é conhecido por **pasta regulatória** (*regulatory binder*) e **arquivo do centro** (ISF, *investigators site file*).

No momento da solicitação do CV para o membro da equipe, envie um modelo de CV pré-preenchido em anexo à solicitação. Essa conduta garantirá a padronização das informações.

CERTIFICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)

A certificação em Boas Práticas Clínicas ou *GCP, Good Clinical Practices*) é obrigatória para toda a equipe que fará parte do estudo, uma vez que se constitui em uma padronização mundial de qualidade ética e científica na condução de estudos clínicos com seres humanos.

O curso pode ser realizado por meio de diferentes plataformas, como *TransCelerate* e **National Drugs Abuse Treatment Clinical Trials Network**.

É importante verificar com o patrocinador qual é a certificação aceita para o estudo em questão.

É importante estar atento à validade da certificação, que varia de 2 a 3 anos. A responsabilidade por monitorar os prazos de vencimento dos documentos é delegada ao coordenador de estudos e ao assistente de pesquisa.

O certificado deste curso deve ser impresso e arquivado para posterior conferência do monitor. Conforme especificado anteriormente, pode ser mantido em uma pasta específica, comum a outros estudos.

TREINAMENTO PARA TRANSPORTE DE PRODUTOS PERIGOSOS

Para a equipe que ficará responsável pela coleta, manuseio, embalagem, envio e recebimento de amostras biológicas, faz-se necessária a realização do treinamento para transporte de mercadorias perigosas reconhecido pela *International Air Transport Association* (IATA).

Uma sugestão de treinamento é o ofertado pela [Mayo Clinic Laboratories](#). A diferença entre os treinamentos é a validade que pode ser de 1 ou 2 anos conforme o curso.

O certificado deste treinamento deve ser impresso e arquivado para posterior conferência pelo monitor. Pode ser mantido em pasta específica, comum a outros estudos ou no arquivo do estudo, na divisória indicada para treinamentos.

TREINAMENTOS

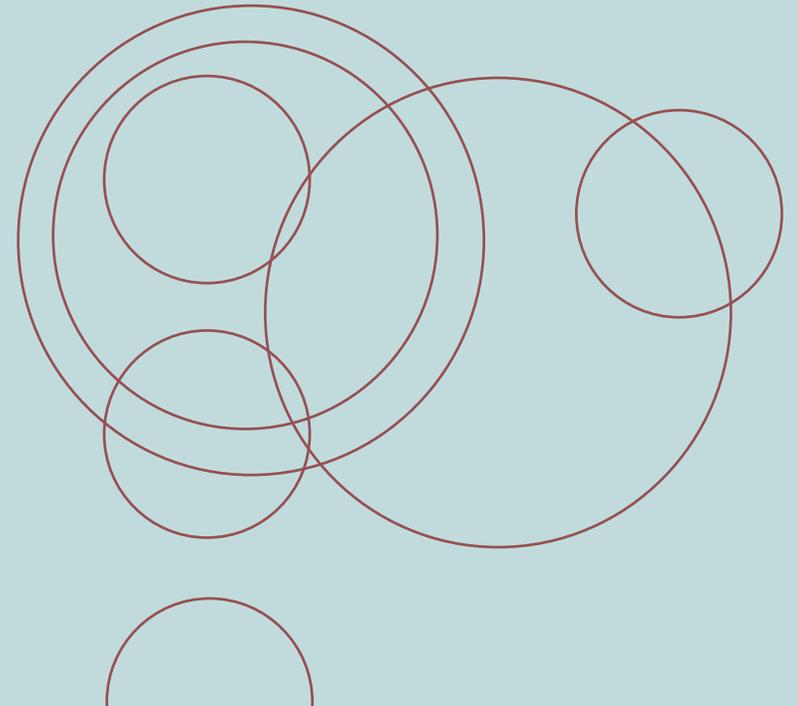
O treinamento no protocolo do estudo é essencial para todos os membros da equipe. Ele pode ser realizado no dia da **visita de início do estudo (SIV, site initiation visit)** pelo monitor.

Posteriormente, pode ser realizado por meio de autotreinamento, o qual pode contemplar vídeos, apresentações previamente elaboradas, leitura do protocolo – em grupo ou individualmente –, com registro da respectiva data do treinamento.

Outra opção são as plataformas de treinamentos fornecidas pelos patrocinadores com emissão de certificações. Em alguns protocolos há a necessidade de treinamentos inerentes às atividades específicas, como a realização de coletas e exames.

A comprovação da realização dos treinamentos pode ser feita por meio do envio dos certificados para os monitores, registro e assinatura no **training log**. O formulário de treinamento deve ser arquivado na pasta do estudo.

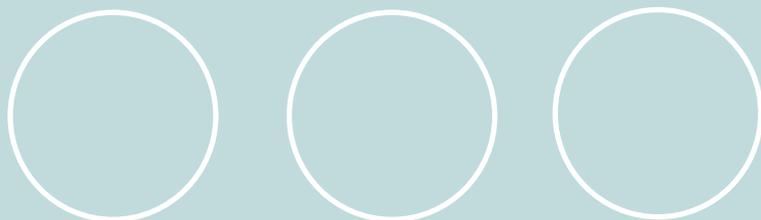
Atentar para as orientações do patrocinador sobre a sequência temporal entre o treinamento no protocolo e a delegação de funções, descrita a seguir.



DELEGAÇÃO DE FUNÇÕES

O **formulário de delegação** (ou *delegation log*) possui como objetivo determinar a lista dos membros da equipe de pesquisa devidamente capacitados e suas respectivas atividades durante a realização do estudo.

Esse documento é assinado apenas pelo **investigador principal (PI, principal investigator)** após a realização dos treinamentos e obtenção dos documentos mencionados anteriormente.



O *delegation log* deve ser mantido atualizado durante todo o estudo, ou seja, caso haja uma mudança de tarefa entre um membro da equipe, adição ou remoção de outro membro, faz-se necessária a atualização do formulário pelo PI.²

Para realizar alteração nos dados já incluídos no *delegation log*, como modificação de tarefas ou correção de informações, é importante estar atento à maneira correta de realizar tais alterações ou realizá-la conforme instruções estabelecidas pelo patrocinador. Caso não haja especificações, é recomendável finalizar a delegação do integrante da equipe e iniciar outra, na mesma data, contemplando as alterações necessárias.

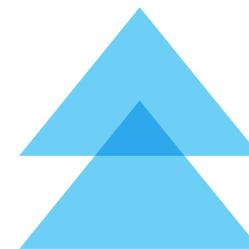
O *delegation log* é um documento único fornecido pelo patrocinador, que deve ser manuseado com muito zelo pela equipe de coordenação, pois nele ficarão registradas informações originais, que dificilmente poderão ser reproduzidas tal e qual.

DIVULGAÇÃO FINANCEIRA DE INVESTIGADOR CLÍNICO: *FINANCIAL DISCLOSURE*

A divulgação financeira de investigador clínico (ou *financial disclosure*, *disclosure of conflicts of interest*, *investigator financial certification*) é um documento elaborado de acordo com o código federal de regulamentação da *Food and Drugs Administration* (FDA), parte 54, título 21, que regulamenta estudos clínicos para novos medicamentos de uso humano, produtos biológicos, aplicações de *marketing* e petições de reclassificação para dispositivos médicos.³

Esse documento possui como objetivo a divulgação por parte do investigador principal (PI) e subinvestigadores (Sub-I) de certos acordos financeiros entre o patrocinador do estudo, investigadores clínicos e os interesses dos investigadores no produto sob investigação, ou no patrocinador dos estudos em questão. Ou seja, se há conflito de interesse por ambas as partes com relação ao protocolo do estudo. Esse documento reflete a confiabilidade dos dados do estudo perante a FDA. Após assinatura, o *financial disclosure* deve ser arquivado na pasta do estudo para posterior conferência do monitor.

O *financial disclosure* deve ser assinado concomitantemente à delegação no estudo.



CERTIFICADOS DE CALIBRAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS

Para dar início ao estudo é solicitado pelo patrocinador o envio de certificações das calibrações e registros de manutenção dos equipamentos que serão utilizados durante o protocolo, para que o patrocinador avalie a capacidade da realização das análises solicitadas pelo estudo.



Mantenha um arquivo em nuvem, compartilhado com a equipe, em formato de planilha para a organização das informações de calibrações dos equipamentos utilizados, com identificação do equipamento, código do patrimônio, localização, data da última calibração, data de vencimento e estudo para o qual o equipamento é utilizado, bem como o período da utilização para o estudo em questão. Dessa forma, facilita o monitoramento das datas de calibração.

DOCUMENTOS DO LABORATÓRIO

Para estudos que contarão com exames laboratoriais locais, se faz necessário o envio, para o patrocinador, dos valores de referência do laboratório.

Esse documento também deve ser arquivado na pasta do estudo, junto com o CV do responsável pelo laboratório e o certificado de qualidade (ou proficiência) do laboratório. Sempre que houver alteração nos valores de referência, um novo documento deverá ser disponibilizado, assim como o certificado de qualidade deve ser atualizado anualmente ou conforme especificação.

DOCUMENTOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A lista de membros designados para compor o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição é importante para que haja comprovação de que o comitê está constituído conforme as BPC.

A **lista de membros** do CEP pode ser obtida no site da instituição ou solicitado diretamente ao CEP.

O **registro de credenciamento** do CEP da instituição junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) oficializa o cumprimento da Resolução CNS No 466/12 e das demais normativas referentes à ética na pesquisa envolvendo seres humanos. O registro na Conep possui validade de 3 anos a partir da data de publicação, sendo de responsabilidade da equipe de pesquisa o encaminhamento do registro renovado ao patrocinador. O registro na Conep pode ser obtido no site da instituição ou solicitado diretamente ao CEP.

O **calendário de reuniões** do CEP deve ser encaminhado para o patrocinador com o intuito de alinhar os prazos de submissão e apreciação do CEP com os prazos do protocolo do estudo. O calendário do CEP pode ser obtido no site da instituição ou solicitado diretamente ao CEP.

Outros documentos podem ser solicitados, dependendo das especificações de cada protocolo e das exigências do patrocinador. A equipe de coordenação deve manter toda a documentação devidamente organizada e disponível, assegurando, assim, o cumprimento das BPC.

REFERÊNCIAS

1. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas República Dominicana. República Dominicana: Organização Pan-Americana de Saúde; 2005.
2. Guideline, ICH Harmonised. Integrated addendum to ICH E6 (R1): guideline for good clinical practice E6 (R2). Current Step 2. 2015;1-60. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
3. Code of Federation Regulations. A Food and Drug Administration. title 21, part 54. ECFR [Internet]; 1998 [acesso em 1 de dez. de 2022]. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-54>.

SOFT SKILL

PLANEJAMENTO

Neste capítulo você terá acesso a detalhes do dia a dia do coordenador de estudo. A rotina envolve planejar as visitas, distribuir as atividades entre a equipe de pesquisa e zelar pela segurança dos voluntários, os participantes da pesquisa.

FLUXO ORGANIZACIONAL DA VISITA DE UM PARTICIPANTE

- SIMONE GOTTFRIED SCHERER
- JESSICA VALADAS DOS SANTOS
- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

Neste tópico, será abordado o fluxo organizacional da visita de um participante em um estudo seguindo a realidade de um centro de pesquisa. Todos os procedimentos aqui mencionados foram pensados a partir de um estudo clínico randomizado e controlado por placebo, patrocinado pela indústria farmacêutica, havendo, desta forma, equipe cega e não-cega.

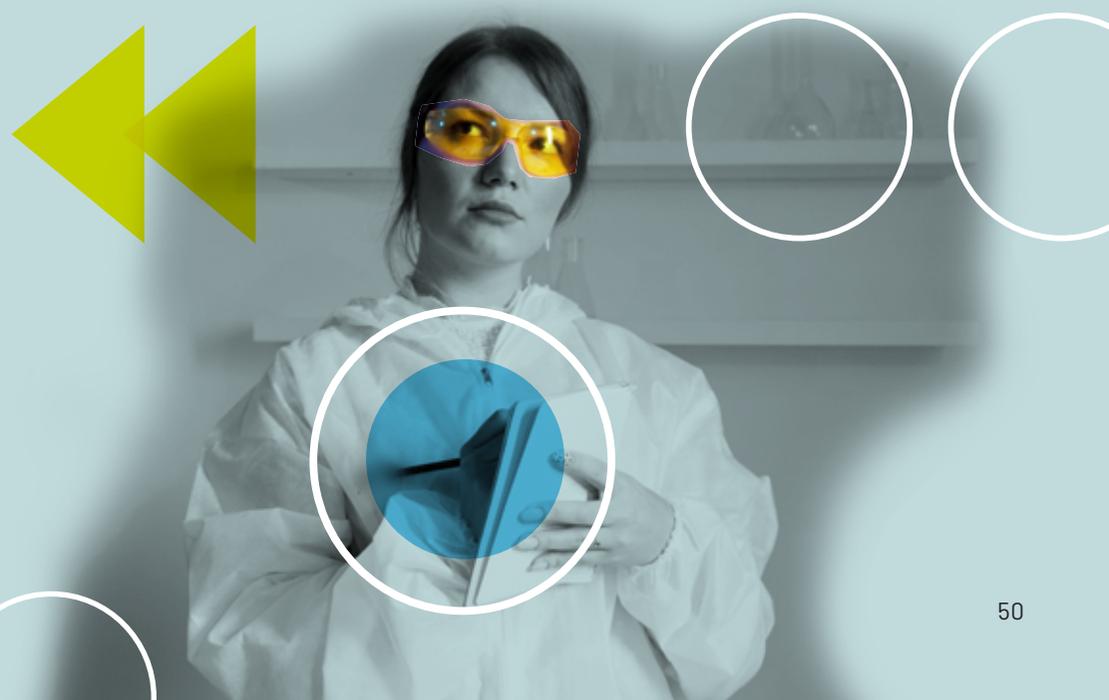
A cada etapa do planejamento o foco principal é procurar que o participante de pesquisa tenha **a melhor experiência possível** durante as visitas e ao longo de sua participação no estudo.

Desde os agendamentos, o recebimento no centro, acompanhamento aos locais de exame, em fim um acolhimento adequado até a liberação de um período de observação após administrar a medicação em estudo, quando for o caso.

A equipe que acolhe e cuida do participante é formada por profissionais de diversas formações, por esta razão a organização das atividades e uma comunicação assertiva é fundamental para o bom desenvolvimento da pesquisa e tem como principal objetivo a segurança do participante.¹

TAREFAS DA EQUIPE CEGA

O protocolo do estudo, com seu cronograma de atividades e avaliações, deve estar sempre próximo e disponível ao coordenador de estudos para consulta constante, pois nele está incluído o guia das visitas a serem realizadas pelo participante. **Atenção para utilizar as versões mais atualizadas e aprovadas pelo CEP local.** Para cada visita há a descrição das avaliações e dos exames e, com base nele, é possível criar um roteiro. O fluxo organizacional da visita de um participante possui particularidades que levam em consideração as Boas Práticas Clínicas (ou GPC, *Good Clinical Practices*).^{2,3}



ANTES DA VISITA

O primeiro passo que o SC deve dar é consultar o **fluxograma** (ou *flowchart*) do protocolo em estudo.

Todo o protocolo tem um fluxograma com a previsão dos procedimentos e exames a serem realizados ao longo do estudo. O *flowchart* é um guia de todos os dados que a equipe de pesquisa precisa entregar a cada visita com a janela de tempo prevista para estes registros.

AGENDAMENTOS

Diversos agendamentos devem ser feitos com antecedência antes da visita do participante, sendo eles:

PARTICIPANTE: geralmente é feito por telefone ou *WhatsApp*, quando o paciente demonstra preferência por esta ferramenta.

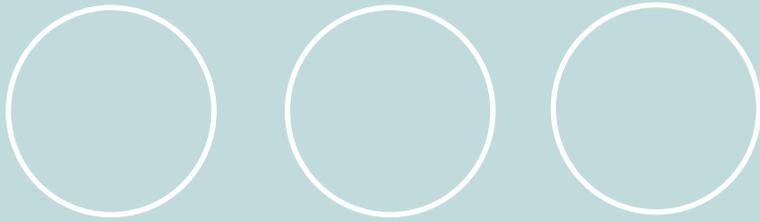
EQUIPE MÉDICA: por telefone ou e-mail para integrante da equipe médica responsável pela consulta.

CONSULTÓRIOS: por e-mail ou formulário *online* para a recepção do centro de pesquisa ou para a equipe responsável pelos consultórios onde serão realizadas as visitas de pesquisa.

EQUIPE DE ENFERMAGEM: caso o participante receba ou administre algum produto sob investigação, o agendamento deve ser feito por e-mail.

EQUIPE DE COLETA: por e-mail ou em formulário próprio organizado para este fim.

SETOR DE EXAMES: por e-mail, lembrando de grifar na solicitação impressa do exame o número do projeto de pesquisa e caracterizar com o código do participante do estudo, caso exista a necessidade de identificação no laudo ou na mídia eletrônica (p. ex., CD/DVD com gravação de imagem).



- ▶ **EQUIPE DO COURIER:** para o envio das amostras, caso haja análise feita em laboratório central, o agendamento deve ser feito por e-mail.
- ▶ **SERVIÇO DE TRANSPORTE TERCEIRIZADO:** caso seja disponibilizado transporte para o participante pelo patrocinador, agendar por e-mail, com envio de formulário específico.

Para todos estes agendamentos é essencial que haja o retorno com confirmação dos agendamentos – uma formalização de “garantia” sobre a efetividade dessa comunicação.

EXAMES/AMOSTRAS PARA LABORATÓRIO CENTRAL

Quando há coleta a ser enviada para laboratório central, muitas vezes localizado no exterior, como Estados Unidos, Canadá ou Europa, há um fluxo de atividades que devem ser realizadas com antecedência pelo coordenador de estudos.

Se os exames exigem jejum, é necessário informar e orientar o participante sobre ele. Dependendo do tipo de procedimento, pode haver a necessidade de um acompanhante durante a visita.

MANUAL DE LABORATÓRIO

Além de ser treinado para transporte de produtos perigosos (conforme descrito no Capítulo 4), o coordenador de estudos precisa fazer uma leitura atenta do Manual de laboratório do estudo. Nesse manual normalmente consta uma descrição de todos os *kits* de laboratório que serão usados conforme as visitas programadas, instruções para o processamento das amostras e sua forma de envio.

DOCUMENTAÇÃO PARA TRANSPORTE DE AMOSTRAS

Quando a visita do estudo prevê coleta de material biológico para análise em laboratório centralizado, o próximo passo é separar, assinar e colocar o carimbo do responsável (a norma é que o nome do responsável pelo acondicionamento esteja legível, assim como o nome e instituição, razão do uso do carimbo).

Caso o coordenador de estudos não esteja familiarizado com essa atividade, pode e deve solicitar ao monitor do estudo que envie os modelos para serem customizados. A seguir, a indicação dos documentos necessários:

- ▶ Declaração de transporte (duas vias).
- ▶ Ficha de emergência (uma via).
- ▶ Proforma *invoice* (uma via).
- ▶ Petição de anuência (uma via).
- ▶ Comunicado especial (CE) do estudo, emitido pela Anvisa (uma via).
- ▶ *Air Way Bill* (AWB).

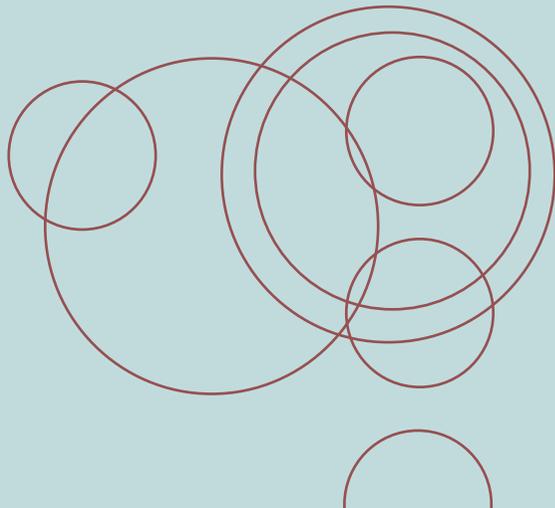
Esses documentos devem ser enviados por e-mail ao responsável por essa logística, solicitando que seja gerada a Guia de Recolhimento da União (GRU) e providenciado o seu pagamento. É necessário observar se as amostras devem ser enviadas em temperatura ambiente, refrigeradas ou congeladas, pois cada forma de envio exige uma AWB. As vias AWB são numeradas e cada uma exige uma GRU própria.

KITS DE LABORATÓRIO E DE COLETA DE AMOSTRAS

Para cada uma das visitas há um *kit* específico a ser utilizado, com os tubos de coleta e de transferência, pipetas, adaptador, agulha e documentos a serem preenchidos com informações sobre o participante, a visita e o horário da coleta.

Se a amostra for enviada em temperatura ambiente, a coleta deve ser feita preferencialmente na segunda ou terça-feira, considerando que a estabilidade das amostras costuma ser de 72 horas.

Normalmente o patrocinador contrata uma empresa parceira que entrega as caixas aos investigadores antes de iniciar o recrutamento. Caso isso não ocorra, o coordenador de estudos pode solicitar a coleta e envio ao patrocinador com 10 dias de antecedência à data da visita.



Deve-se verificar no manual do estudo a necessidade de caixas de transporte para amostras refrigeradas ou congeladas.

OUTROS MATERIAIS

Cada estudo demanda materiais e procedimentos próprios. Além dos *kits* e dos documentos anteriormente mencionados, outros devem ser separados e reunidos antes da visita (p. ex., oxímetro, escalas, questionários, etc.).

PRESCRIÇÃO

Muitos estudos necessitam de prescrição de medicação, comparativo/placebo assinada e carimbada por um integrante da equipe médica. Caso uma prescrição eletrônica não esteja disponível, a mesma deve ser redigida para cada participante e para cada visita conforme peso e/ou massa corporal, seguindo o descrito no protocolo.

Por vezes, duas vias são necessárias. Quando houver indicação de manipulação do produto sob investigação, a diluição deverá ser preparada em ambiente adequado, em capela de fluxo ou ambiente inócuo (estéril). Neste caso uma via da prescrição será entregue aos responsáveis da equipe da farmácia. A outra via será entregue à equipe de enfermagem, devidamente treinada e delegada para ambas as atividades referentes à manipulação da medicação ou do placebo.

Todos os protocolos de segurança quanto à prescrição devem ser observados.⁵

PRÉ-MEDICAÇÃO

Se houver pré-medicação prevista no estudo, esta deve ser separada no dia anterior à visita e devidamente identificado com as iniciais, nº de prontuário do participante ou nº no estudo. Essa medicação deve ser entregue à equipe de enfermagem no dia da administração e constar na prescrição.

MEDICAÇÃO

A medicação/placebo do estudo fica geralmente armazenada na farmácia do centro de pesquisa ou em algum local próprio com controle de temperatura, e de acesso restrito.

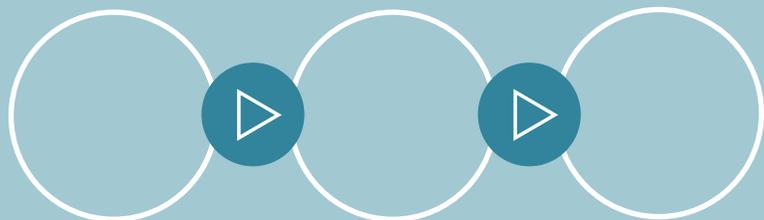
Esse item requer especial atenção, pois se trata de um dos objetivos principais da vinda do participante ao centro. A medicação deve ser corretamente dispensada, separada e preparada por todos os membros envolvidos.

Aqui, um bom processo de comunicação, com empatia, assertividade e verificação constante das informações, é fundamental, tendo em vista que os farmacêuticos estão separados do restante da equipe e, por vezes, este fato pode ser um problema.⁶

QUESTIONÁRIOS PARA OS PARTICIPANTES DE PESQUISA

Muitos estudos solicitam que o participante de pesquisa responda a questionários (p. ex., de qualidade de vida), algo que deve ser aplicado assim que o participante chega ao centro, antes das outras atividades, para que as respostas não sejam influenciadas por alguma experiência desagradável (p. ex., maior ou menor tolerância na coleta de sangue).

Durante o agendamento da visita é importante informar ao participante todos os procedimentos que estão previstos e uma estimativa do tempo de duração. O ideal é que seja o mais próximo possível da realidade.



Antes desta atividade o coordenador de estudos verifica a versão mais atual do questionário e conduz o participante de pesquisa a um local calmo para que ele possa responder de acordo com seu próprio entendimento. Caso ele tenha alguma dúvida, o coordenador pode tentar ajudar na compreensão da questão, porém, sem induzir a resposta. Ao término do preenchimento, verificar se todas as questões foram respondidas e a possível existência de rasura.

Por prudência, é necessário separar duas cópias do questionário para cada participante.

ROTEIRO DA VISITA

Em geral, é delegado ao coordenador de estudos a atividade de inserir os dados obtidos nas visitas na plataforma do estudo. Por esta razão, é ele quem sabe quais dados são necessários coletar durante cada uma das visitas programadas.

É ele, portanto, quem formula o roteiro da visita (também denominado *template*), que o médico vai seguir e preencher com as informações de cada participante.

MATERIAL PARA AS VISITAS

Deve-se organizar com calma e bastante antecedência todo o material necessário a ser levado ao consultório. Dependendo da complexidade do protocolo em estudo, um dia de antecedência não seria tempo demais. Em geral, um coordenador iniciante pode necessitar de mais tempo para essa organização.



Sugerimos organizar uma pasta com a identificação do grupo de pesquisa e celular de contato para poder ser facilmente localizada. Todo o material de pesquisa é confidencial e, além disso, as informações dos participantes devem ser mantidas sob sigilo. Já imaginou o estrago se você perder esta pasta?



A seguir, um *checklist* para ajudar a lembrar dos itens que podem fazer muita falta na hora da consulta:

- ▶ **MINI PROTOCOLO:** observar a versão e levar sempre a mais atual e aprovada pelo CEP local.
- ▶ **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE):** sempre verificar a versão mais atual e aprovada, levar no mínimo quatro cópias até que o recrutamento encerre, assim como, quando houver necessidade de um novo consentimento por ocasião de emenda ao protocolo, ou seja, alguma alteração significativa a versão anterior aprovada.
- ▶ **QUESTIONÁRIOS**, se necessário.
- ▶ **PEN-DRIVE** ou indicação do **LINK** onde se encontra o *template* da consulta – o roteiro da visita.
- ▶ **CHAVES** do *freezer* e do armário da sala de armazenamento.

EQUIPAMENTOS

É necessário estar atento e verificar o bom funcionamento dos equipamentos demandados para as avaliações do participante, os processamentos e os armazenamentos das amostras. Todos os equipamentos necessários ao estudo devem ter sido devidamente checados e qualificados pelo patrocinador antes do início do estudo. Durante o desenvolvimento do estudo é importante verificar as datas previstas de calibragem, atualizá-las e disponibilizá-las junto ao material do estudo. São eles:

- ▶ Oxímetro (p. ex., para teste de caminhada).
- ▶ Balança.
- ▶ Centrífugas.
- ▶ Geladeiras.
- ▶ Aparelho para aferir pressão arterial sanguínea.
- ▶ Freezer.

Os registros de temperatura dos *freezers* e das geladeiras devem ser armazenados na pasta do estudo e enviados ocasionalmente ao patrocinador.

ARQUIVOS/BINDERS

De acordo com as características de cada estudo pode haver pastas contendo os documentos do estudo, também denominadas *binders*, separados para a equipe cega e para a equipe não-cega.

É importante mantê-los separados, para evitar quebra de cegamento, além de mantê-los sempre bem organizados.

Os *binders* contêm todos os documentos que vão sendo gerados ao longo do estudo, como os registros das visitas e do envio das amostras (p. ex., *PK log*).

NO DIA DA VISITA

Cada visita tem seus procedimentos e avaliações que devem ser organizadas com antecedência pelo coordenador.

O coordenador deve:

- ▶ Buscar a chave com a recepção ou com outro responsável e verificar se o computador do consultório e os materiais necessários à visita (termômetro, esfigmo) estão funcionando adequadamente.
- ▶ Avisar a equipe sobre a chegada do participante para que a equipe não-cega faça a dispensação da medicação/placebo, e informar em qual consultório a consulta ocorrerá.
- ▶ Chamar o participante e acompanhá-lo durante o preenchimento do questionário, se houver.

- ▶ Entregar o material coletado e devidamente processado ao responsável pela entrega ao laboratório local ou pelo transporte.
- ▶ Orientar o participante a aguardar.
- ▶ Anotar o horário da coleta e observar o tempo necessário antes do processamento das amostras.
- ▶ Orientar o participante quanto aos exames que este deve realizar.
- ▶ Pesar o participante na sala de procedimentos e inserir, durante a visita, a informação obtida no prontuário do participante.
- ▶ Acompanhar o médico na consulta e pedir que este solicite exames, caso necessário.
- ▶ Ao final da consulta, organizar o consultório e devolver a chave à recepção.
- ▶ Levar a pré-medicação, quando aplicável, com a prescrição à equipe de enfermagem.
- ▶ Acompanhar o participante até a sala de infusão, onde receberá a pré-medicação, seguida pela administração do produto sob investigação.

No dia da visita, quando está prevista infusão de medicação, o coordenador deve estar disponível à equipe de enfermagem para o caso de haver uma intercorrência.

Quando há amostra a ser enviada em temperatura ambiente, esta deve ser enviada no mesmo dia da visita. Se há amostras a serem congeladas, estas devem ser acondicionadas em embalagens próprias para o transporte e colocadas no *freezer* com temperaturas de -20°C ou -80°C , de acordo com o protocolo

ENVIO DAS AMOSTRAS PARA O LABORATÓRIO CENTRAL

Quando há envio de amostras congeladas, isso é feito no dia ou na semana seguinte à visita, pois para que as amostras cheguem adequadas ao destino (no caso de laboratórios centrais fora do país), os dias ideais de envio são segundas, terças e quartas-feiras. Amostras em temperatura ambiente e refrigeradas devem ser enviadas no mesmo dia da coleta, atentando-se para que elas sejam coletadas nos dias apropriados da semana.

PÓS-VISITA

No dia posterior à visita, o coordenador deve buscar a prescrição com a equipe de enfermagem. Esta deve ser armazenada no arquivo do estudo e os dados inseridos na plataforma do estudo tão logo possível.

PLATAFORMA DO ESTUDO

Os dados da visita devem ser inseridos na plataforma do estudo o mais breve possível.

Os dados gerados na consulta e pela equipe de enfermagem durante a administração da medicação são necessários nesta etapa e é pela plataforma que esses dados são informados ao patrocinador. Após a inserção dos dados, a plataforma do estudo deve ser acessada com frequência para verificar a existência de pendências (*query*) e para respondê-las com agilidade.



CONTROLE DE ESTOQUE

Após a visita, o coordenador deve acessar o registro de controle de estoque das pré-medicações e dos *kits* de laboratório e fazer a dispensação do que foi utilizado.

É importante manter esse estoque sempre atualizado para organizar os pedidos de reposição.



TAREFAS DA EQUIPE NÃO-CEGA

Assim como ocorre com a equipe cega, o fluxo organizacional da visita não cega de um participante possui peculiaridades específicas que levam em consideração as BPC.²

Em todas as etapas do planejamento das visitas o foco do coordenador de estudo é o paciente. Durante a visita e ao longo do estudo deve-se procurar que ele tenha a melhor experiência possível.



ANTES DA VISITA

É responsabilidade da equipe não cega estar atenta à janela de datas de visitas estabelecida pelo estudo, garantindo que os períodos mínimos e máximos entre doses seja mantido para a segurança do participante.

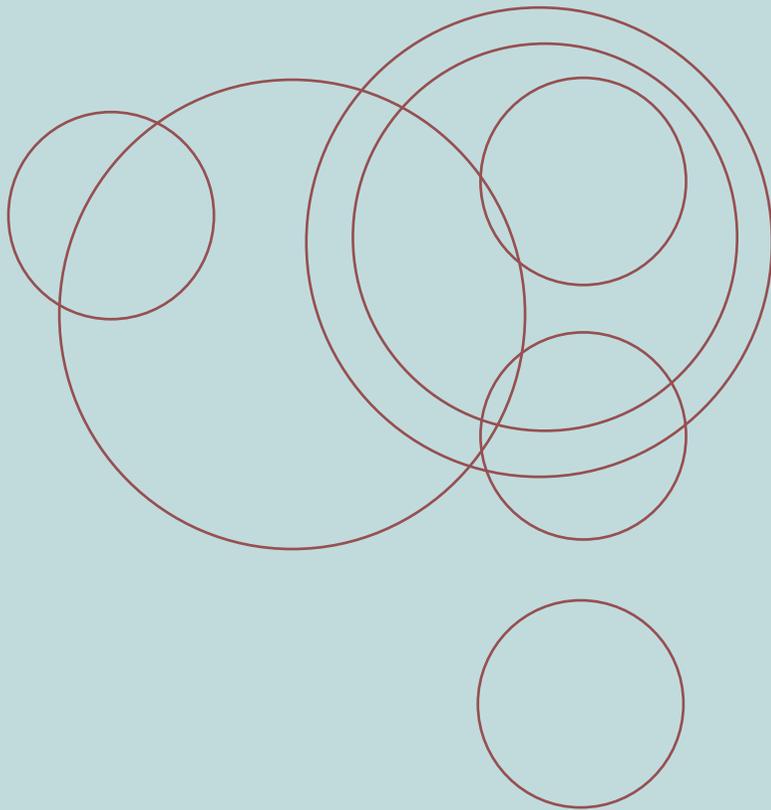
MEDICAÇÃO

É importante estar sempre atento ao estoque do centro com relação ao material investigacional/placebo. Deve-se observar e manter os registros atualizados:

- ▶ Validade.
- ▶ Lotes/Unidades.
- ▶ Quantidade.
- ▶ Condições de armazenamento (temperatura, umidade etc.).

ACESSO RESTRITO

A pasta contendo os documentos do estudo, deve estar atualizada e disponível para o acesso da equipe não cega. Entretanto, por armazenarem informações sensíveis quanto à dispensação de medicações, estas pastas devem permanecer em local apropriado, permitindo acesso apenas para os membros autorizados.

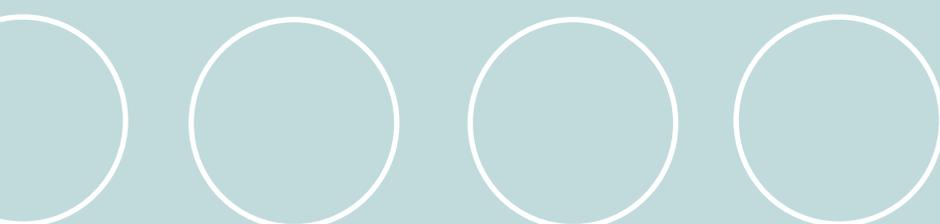


DIA DA VISITA

PLANO DE CEGAMENTO

A visita deve ser um dia de especial atenção, em que é aconselhável que a equipe tenha um plano pré-estabelecido para facilitar a organização das atividades.





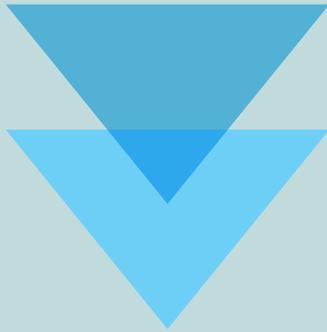
Em geral, após a chegada do participante, e não antes disso, um membro autorizado da equipe não cega é responsável por realizar a etapa de dispensação do produto sob investigação/placebo. Esse processo é uma escolha do patrocinador, por uma plataforma específica que randomiza o produto de acordo com o estoque armazenado ou por meio de sistema interativo de resposta por voz (IVRS, *interactive voice response systems*) ou por web (IWRS, *interactive web responsesystem*). A equipe cega recebe um e-mail informando a numeração das unidades a serem dispensadas e o coordenador da equipe cega recebe um e-mail somente com o registro da visita.

Esses e-mails devem ser impressos e arquivados ou salvos em ambiente de nuvem.

A unidade randomizada deve ser informada aos membros responsáveis pela manipulação do produto. Esses profissionais devem ter recebido o devido treinamento com relação aos métodos específicos de preparo estabelecido pelo manual da farmácia, disponibilizado pelo patrocinador.

- ▶ Os *worksheets* devem ser preenchidos por um membro da equipe. Deve-se anotar a validade, a identificação do participante, a data da randomização para, assim, mitigar falhas nos registros.
- ▶ O papel do farmacêutico é o de preparar o produto sob investigação de acordo com a prescrição.

Após o preparo e a devida blindagem do material em caso de necessidade (alguns produtos podem conter coloração ou aspecto que podem ser identificáveis, interferindo no cegamento), o material é levado para aplicação. Nessa etapa, o transporte e a manipulação do produto devem estar descritos como parte do plano de cegamento. Também é importante frisar que o envolvimento com o participante deve ficar a cargo dos membros da equipe de enfermagem – equipe cega.



É essencial que todas as comunicações, intercorrências e etapas deste fluxo sejam descritas e posteriormente arquivadas nos documentos do estudo.

SIGILO

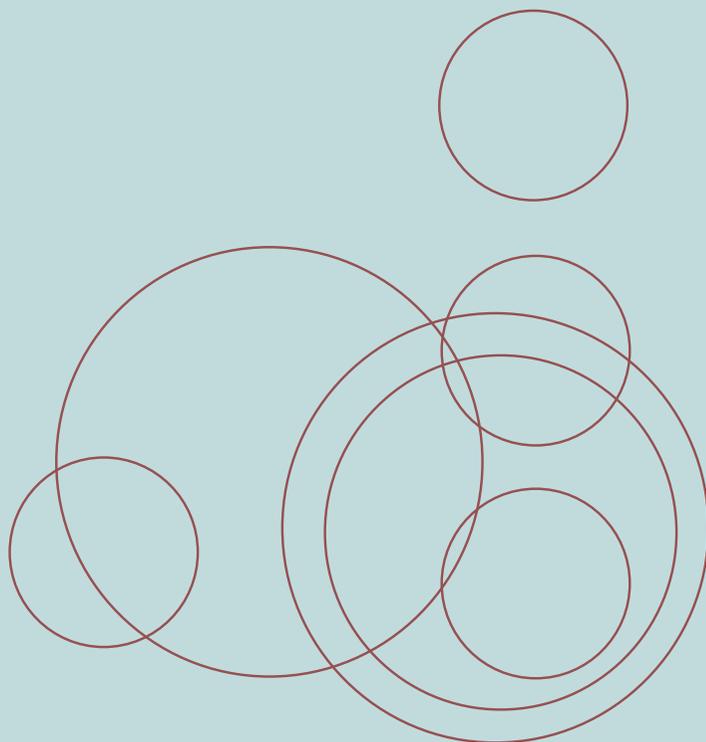
Cabe à equipe não cega a responsabilidade de manter o cegamento do estudo. Assim, todas as etapas descritas anteriormente devem ser conduzidas com cuidado e de forma protocolar, a fim de evitar que informações indevidas circulem fora da equipe.

Além do sigilo com relação ao material investigacional, a equipe também deve zelar pelo sigilo das informações relacionadas ao participante, sua identidade e integridade.⁸

PÓS-VISITA

Ao término da visita, os membros da equipe não cega devem estar atentos para os seguintes tópicos:

- ▶ **ARQUIVAMENTO** dos registros de randomização.
- ▶ **COLETA** e **CHECAGEM** dos registros da farmácia com relação ao preparo da medicação.
- ▶ **ATUALIZAÇÃO** da contabilidade de materiais do centro.



REFERÊNCIAS

1. Cordero et al. PESQUISA: QUANDO ÉTICA E A HUMANIZAÇÃO SE ENCONTRAM. 2021.
2. ICH. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE. 2016;66.
3. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Boas práticas clínicas: Documento das Américas. 2005.
4. Mayo Clinica Laboratories. Módulo de treinamento sobre artigos perigosos. 2019.
5. ANVISA. Protocolo de Segurança na Prescrição, uso e Administração de Medicamentos [Internet]. 2013 [citado 15 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/protocolo-de-seguranca-na-prescricao-uso-e-administracao-de-medicamentos/>
6. Thais Teles de Souza, Wellington Barros da Silva, Alessandra Rezende Mesquita. Curso online: prescrição farmacêutica no manejo de problemas de saúde autolimitados: módulo 2: unidade 2: habilidades de comunicação do farmacêutico. 2015.
7. Godoy AS, D'Amelio M. Competências gerenciais desenvolvidas por profissionais de diferentes formações. Organ Soc. dezembro de 2012;19(63):621-39.
8. LGPD, Lei no 13.709. Proteção de Dados - LGPD (Brasil) [Internet]. 2018 [citado 15 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/defesa/pt-br/acesso-a-informacao/lei-geral-de-protecao-de-dados-pessoais-lgpd>

SOFT SKILL TÉCNICA

Frequentemente, o coordenador de estudos precisa de ferramentas que o auxiliem a registrar e controlar demandas, bem como possíveis ocorrências dos participantes.

OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO: FERRAMENTAS AUXILIARES

- ISADORA VIEGAS
- TAIANE VIEIRA

Para facilitar a organização da equipe de pesquisa, a coordenação do estudo é responsável por formular alguns documentos auxiliares, de acordo com as especificidades de cada protocolo.

MATRIZ DE RESPONSABILIDADE, *CHECKLIST* E AGENDA DO PARTICIPANTE

Para a organização dos exames e procedimentos da pesquisa, a coordenação pode montar uma matriz de responsabilidade, um *checklist* ou mesmo uma agenda do participante. Além desses, para facilitar a coleta de dados no prontuário do participante e o posterior preenchimento do **formulário de relato de caso eletrônico (eCRF, *electronic case report form*)**, que é a ficha clínica do participante de pesquisa, são elaborados *templates*, preferencialmente seguindo a ordem das informações a serem incluídas no CRF para, além de facilitar o trabalho da equipe que realiza os registros, facilitar o preenchimento do CRF por parte da coordenação do estudo.

Para a elaboração da matriz de responsabilidade, *checklist* ou agenda do participante, deve-se partir do fluxograma da visita – item presente no protocolo – além da leitura detalhada dos procedimentos previstos para o estudo em cada visita. Desta forma, é possível especificar todas as etapas necessárias para que a visita seja realizada de forma completa, esclarecendo quem são os responsáveis por cada etapa.

A **matriz de responsabilidade** serve como um documento interno da equipe de pesquisa com detalhamento de cada procedimento da visita, que deve seguir uma ordem cronológica das atividades necessárias e a especificação de quem é responsável por cada etapa.

A matriz inclui atividades como agendamentos de exames, com quem tratar cada assunto, atalhos de e-mails e *links* necessários. Assim, evita-se esquecer pontos importantes e garante-se que toda a equipe esteja alinhada quando alguma visita estiver próxima.

Uma matriz de responsabilidade é montada para cada visita, normalmente antes do início do estudo.

O checklist é um documento sumarizado das atividades de cada visita, que deve ficar com um membro da equipe durante a realização da visita. Também deve seguir a ordem cronológica das etapas da visita e com um espaço para que seja informado quem a realizou ou acompanhou o participante na execução, controlando o seguimento da visita e verificando se as informações necessárias foram obtidas, dando “*check*” na lista conforme as obtiver.

Já a **agenda do participante** informa datas, horários e locais, assim como o responsável por cada avaliação, exame ou procedimento que será realizado durante a visita, além das orientações necessárias para preparação antes dos exames (lembre-se que qualquer procedimento da pesquisa pode ser realizado apenas após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e isso inclui a preparação para exames, como o jejum). A agenda fica com o participante, mas pode-se manter uma via na pasta do participante para referência da equipe.



A agenda do participante é especialmente válida para aqueles protocolos que requerem inúmeras avaliações e, muitas vezes, uma única visita precisa ser organizada em dias diferentes.

A equipe deve optar por montar o documento que melhor se enquadra no seu perfil de trabalho, porém, deve sempre atentar-se às especificações do protocolo, tais como a ordem de realização dos procedimentos (p. ex., questionários de qualidade de vida realizados como primeiro procedimento das visitas de acompanhamento).

TEMPLATE

O documento utilizado nas visitas é o *template*. Ele serve de modelo para a evolução médica ou para os registros de atividades da enfermagem ou da coordenação com os participantes. Os *templates* contêm informações-padrão e informações editáveis. Por exemplo, se precisamos perguntar há quantos anos o participante cessou o tabagismo, podemos colocar da seguinte forma: "Tempo de cessação do tabagismo: XX anos". Assim, a equipe médica pode copiar tudo que está escrito no modelo de documento, colar na plataforma onde é registrada a visita (prontuário eletrônico), e substituir os "XX" pelas informações que obtém do participante.



Os *templates* devem ser estruturados seguindo o protocolo e mantendo a ordem das informações que serão coletadas no CRF. Para evitar duplicidade de informações, procure seguir o método clínico institucional (subjetivo, objetivo, impressão/avaliação e conduta/plano).



Cada CRF possui suas particularidades, por isso é interessante criar um *template* ou *checklist* para cada protocolo e para cada visita, visto que cada visita exige informações diferentes. Logo após a visita em que um *template* foi utilizado pela primeira vez, é importante que os dados sejam inseridos na CRF para verificar se não há dados faltantes.

Caso seja necessário adaptar algum dos documentos, lembre-se de salvá-lo como uma nova versão.



Podemos e devemos fazer o máximo possível para descomplicar a pesquisa clínica, e esses documentos fazem exatamente isso pela equipe. Em outras palavras, organizar é facilitar, e esta, certamente, é uma das funções do coordenador de estudos clínicos.

SOFT SKILL

CAPACIDADE ANALÍTICA

Para assegurar a assistência segura, merecem destaque os enfoques relacionados à qualidade do cuidado em saúde e os erros relacionados aos medicamentos.

A SEGURANÇA DO PARTICIPANTE NA PESQUISA CLÍNICA:

SUAS METAS E SEGURANÇA NA ADMINISTRAÇÃO DO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

● ADRIANA SERDOTTE FREITAS CARDOSO

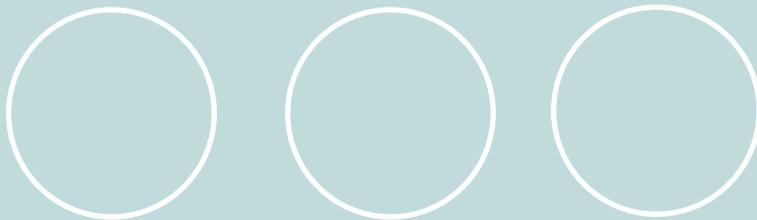
UM POUCO DE HISTÓRIA

O marco inicial do sistema de proteção ao participante de pesquisa foi a instituição do direito a voluntariedade em resposta à preocupação pública acerca dos abusos ocorridos em experimentos humanos durante a segunda guerra mundial.

Diante da descoberta dessas atrocidades, a comunidade científica identificou a necessidade de uma maior regulação na condução de estudos clínicos, o que desencadeou um movimento para elaboração de regras básicas, tornando o Good Clinical Practice (GCP ou **Boas Práticas Clínicas** [BPC]) uma referência mundial.

A segurança do paciente tem sido um tema mundialmente discutido nas últimas décadas, principalmente após a publicação do relatório *To err is Human* do Institute of Medicine dos Estados Unidos, marco referencial dessa temática.¹

No Brasil, a mobilização em torno deste assunto consolidou-se a partir da publicação da Portaria nº 529/2013, que instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP).²

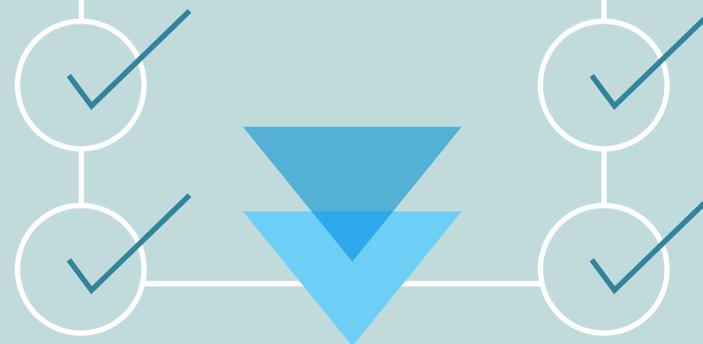


BOAS PRÁTICAS EM SAÚDE E SEGURANÇA DO PACIENTE

Em relação à área de pesquisa clínica e segurança do participante, merecem destaque os enfoques relacionados à qualidade do cuidado em saúde e os erros relacionados aos medicamentos.

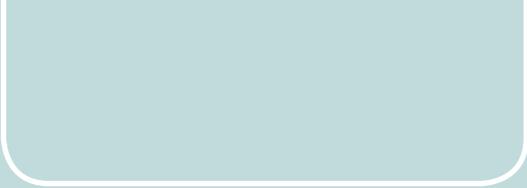
Para a segurança do participante de pesquisa que faz uso de infusão de produtos investigacionais, é fundamental que a articulação teórico-prática entre essas duas áreas esteja amplamente fortalecida.

Nesse sentido, as **boas práticas em saúde** minimizam os riscos para o participante, atenuando os efeitos de um possível dano causado antes, durante ou após o procedimento de infusão.

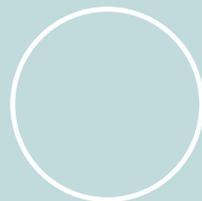
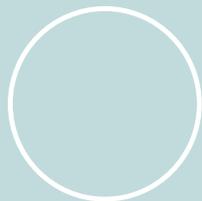
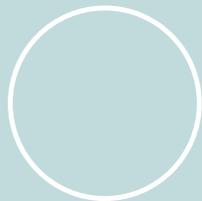


Dentre as boas práticas em saúde destacam-se:

- ▶ Identificação correta do participante.
- ▶ Comunicação entre os profissionais de saúde.
- ▶ Segurança da prescrição.
- ▶ Uso e administração segura de medicamentos de pesquisa clínica.³



Além disso, o estabelecimento de um **procedimento operacional padrão (POP)** para as intervenções a serem realizadas reduzirá os riscos ao qual o participante poderá ser exposto. Do mesmo modo, a adesão dos profissionais à técnica adequada de higienização das mãos contribuirá para diminuir e evitar os riscos de infecção.³



A IDENTIFICAÇÃO CORRETA DO PARTICIPANTE

A identificação correta do participante é a primeira meta de segurança e tem como objetivo enfatizar a responsabilidade dos profissionais de saúde em verificar a identificação dos pacientes antes da realização dos cuidados, atentando para a aplicação de pelos menos dois identificadores nesse processo (p. ex., nome completo e data de nascimento). Ainda, destaca-se a necessidade da implementação de protocolos para identificar pacientes com mesmo nome, em coma ou confusos.⁴

Atualmente, tanto a Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto as comissões internacionais de acreditação, como a Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations (JCAHO), apontam que, até o momento, a utilização de pulseiras de identificação é o método mais divulgado e eficaz para identificar corretamente os pacientes.⁴

COMUNICAÇÃO EFICAZ

A comunicação eficaz é determinante para a segurança do paciente, sendo fundamentais o trabalho e a diversidade interdisciplinar, certificando-se de que houve o treinamento e a educação adequados para o desempenho das funções.⁵

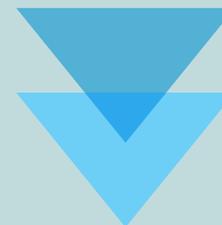


A comunicação entre os profissionais da saúde, assegurada pela documentação e registro de atendimentos, compartilhamento de informação e relatos de incidentes, são aspectos mais formais que, no entanto, podem garantir a efetividade desse processo.⁶

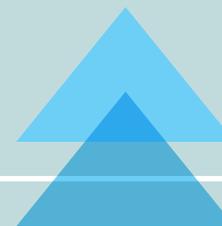


PRESCRIÇÃO SEGURA

No que tange às orientações relacionadas à prescrição médica segura, enfatiza-se a importância de as prescrições serem legíveis, completas e sem abreviaturas.⁷



Estimula-se o uso de prescrições e prontuário eletrônico.⁴



ADMINISTRAÇÃO SEGURA DE MEDICAMENTOS

Com relação à administração segura de medicamentos, o Ministério da Saúde recomenda a utilização da dupla checagem e o emprego dos “nove certos” antes de administrar qualquer medicamento:

9 CERTOS

- 1 ▶ Paciente certo.
- 2 ▶ Medicamento certo.
- 3 ▶ Dose certa.
- 4 ▶ Via certa.
- 5 ▶ Hora certa.
- 6 ▶ Compatibilidade medicamentosa.
- 7 ▶ Orientação certa ao paciente.
- 8 ▶ Direito de recusar o medicamento.
- 9 ▶ Anotação certa.⁵

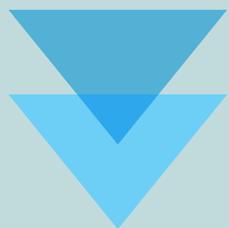
Ainda, a elaboração de *checklist* para a administração segura de medicamentos em pesquisa clínica poderá auxiliar as equipes assistenciais na identificação de comportamentos que possam levar ao risco de eventos adversos, além de contribuir na busca por estratégias seguras de cuidado.⁸

PADRONIZAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS

A padronização dos procedimentos operacionais e a instituição de protocolos específicos, associados às barreiras de segurança nos sistemas e à educação permanente são estratégias simples e efetivas que podem prevenir e reduzir riscos e danos aos participantes nos centros de pesquisa clínica.⁹

HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS

Outro ponto fundamental para assegurar a assistência segura está apoiado na técnica adequada de higienização das mãos.



Dentre as estratégias que poderão ser empregadas no alcance dessa boa prática destacam-se:

- ▶ Fornecimento de loções sanitárias para as mãos à base de álcool em local de fácil acesso.
- ▶ Abastecimento de água potável contínuo em todas as torneiras e instalações adequadas para a realização da higiene das mãos.
- ▶ Instalação de lembretes que promovam a higiene das mãos no local de trabalho.¹⁰

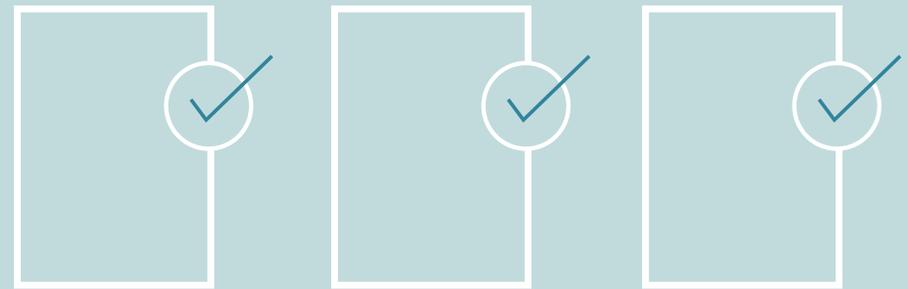
SEGURANÇA DO PARTICIPANTE DE PESQUISA E O USO DE DADOS

De acordo com o PNSP e atentando para orientações difundidas pela JCAHO, recomenda-se que as unidades de pesquisa instituem os **conselhos de segurança em pesquisa** e a gestão dos riscos que envolvem os participantes dos estudos no intuito de promover e apoiar a implementação de ações voltadas para a segurança do participante de pesquisa⁵.

A pandemia de covid-19 exigiu rápida organização das equipes e dos centros de pesquisas clínicas, além de gerar discussões de marcos regulatórios, uso de dados, em virtude da **Lei Geral de Proteção de Dados Individuais (LGPD)**, a fim de garantir a continuidade dos atendimentos e a segurança do participante de pesquisa e das equipes envolvidas.

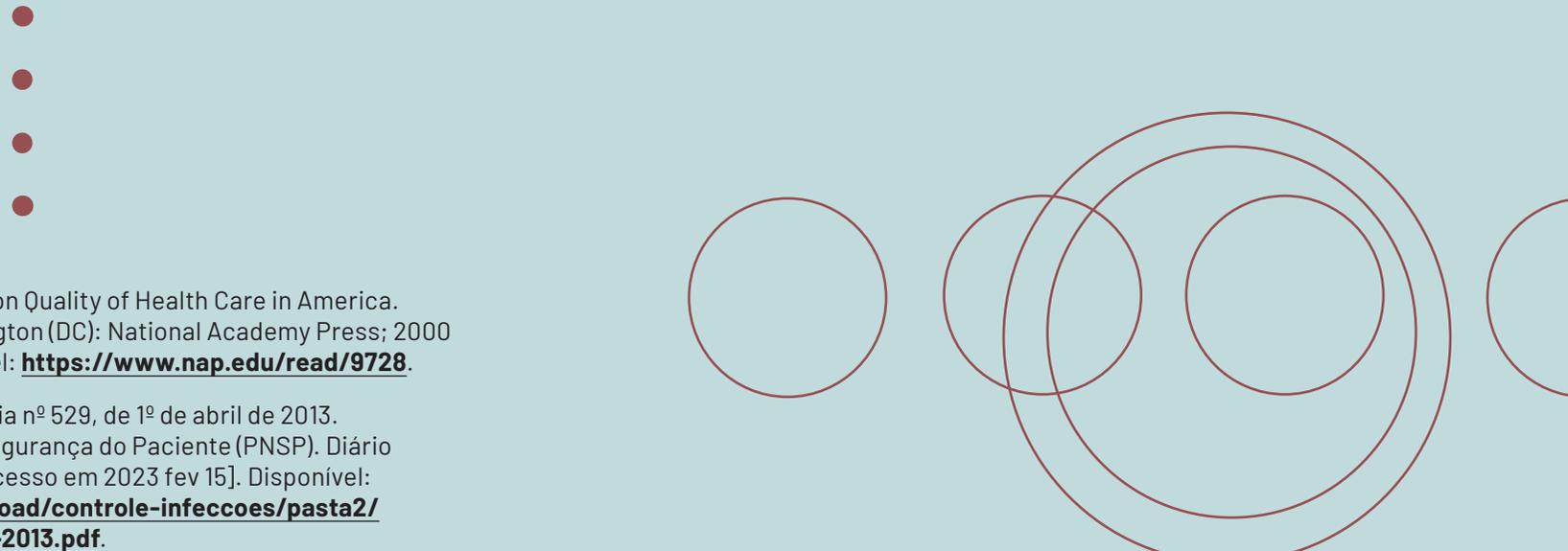
Pesquisadores e centros de pesquisas qualificados desenvolvem ensaios clínicos bem delineados com início adequado, monitorização e término do estudo em consonância com a padronização da qualidade científica e da ética internacional. Esse sistema assegura que todas as atividades clínicas e regulatórias sejam conduzidas no mais alto padrão ético profissional e em conformidade com as regulamentações aplicáveis, resguardando a privacidade do participante.

-
-
-
-
-
-



A padronização dos procedimentos e a implantação de protocolos específicos para registros e relatos clínicos, proporciona a produção de dados confiáveis. Estratégias simples e efetivas associadas à educação permanente podem prevenir riscos e reduzir danos aos participantes nos centros de pesquisa clínica.

O advento da pandemia de covid-19 desvelou a importância dos conselhos de segurança em pesquisa para preservar a saúde e integridade de participantes, pesquisadores e equipes assistenciais. Nesse contexto é fundamental o estabelecimento de marcos norteadores para que as pesquisas, imprescindíveis para muitos participantes, possam ter continuidade, preservando a segurança de todos.¹¹



REFERÊNCIAS

1. Institute Of Medicine. Committee on Quality of Health Care in America. To err is human [Internet]. Washington (DC): National Academy Press; 2000 [acesso em 2023 fev 17]. Disponível: <https://www.nap.edu/read/9728>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Diário Oficial da União [Internet]; 2013 [acesso em 2023 fev 15]. Disponível: <http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infeccoes/pasta2/portaria-msgm-n-529-de-01-04-2013.pdf>.
3. Carvalho EM, Santos PR. Segurança do paciente e do trabalhador em imagenologia: uma revisão integrativa. Rev Fun Care Online [Internet]. 2017 [acesso em 2023 fev 17]; 9(4):931-938. doi: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2017.v9i4.931-938>
4. Joint Commission On Accreditation Of Healthcare Organizations. International Patient Safety Goals [Internet]. Joint Commission [Internet]; [s.d.] [acesso em 2023 fev 17]. Disponível: <http://www.jointcommission.org/internationalpatientsafetygoals>.
5. National Quality Forum. Safe practices for better healthcare – 2010 update: a consensus report [Internet]. Washington, DC: NQF; 2010 [acesso em 2023 fev 17]. Disponível: https://www.qualityforum.org/Publications/2010/04/Safe_Practices_for_Better_Healthcare_%E2%80%93_2010_Update.aspx
6. Casey A, Wallis A. Effective communication: principle of nursing practice. Nurs Stand [Internet]. 2011 [acesso em 2019 maio 9]; 25(32):35-7. Disponível: <https://go.galegroup.com/ps/>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. Protocolo integrante do Programa Nacional de Segurança do Paciente [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013 [acesso em 2019 mar 29]. Disponível: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/seguranca-na-adoprescricao-uso-e-administracao-de-medicamentos>.
8. Cardoso ASF, Muller S, Echer IC, Rabelo-Silva ER, Boni FG, Ribeiro AS. Elaboração e validação de checklist para administração de medicamentos para pacientes em protocolos de pesquisa. Rev Gaúcha Enferm [Internet]. 2019 [acesso em 2019 maio 21]; 40(esp):20180311. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/1983-1447.2019.20180311>.
9. Souza CS, Tomaschewski-Barlem JG, Dalmolin GL, Silva TL, Neutzling BRS, Zugno RM. Estratégias para o fortalecimento da cultura de segurança em unidades de terapia intensiva. Revista Enfermagem UERJ [Internet]. 2019 [acesso em 2023 fev 17]; 27. Disponível em: <https://doi.org/10.12957/reuerj.2019.38670>.
10. World Health Organization Collaborating. Centre for Patient Safety [Internet]. WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions; c2008 [acesso em 2023 fev 17]. Disponível em: <http://www.ccforspatientsafety.org/patient-safety-solutions>.
11. Pessoa GR, Carvalho REFL, Oliveria SKP, Anjos SJSB, Trigueiro JG, Silva LMS. Segurança do paciente em tempos de pandemia: reflexão a partir dos atributos de qualidade do cuidado. Esc. Anna. Nery [Internet]. 2022 [acesso em 2023 fev 17]; 26. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2022-0109pt>.

SOFT SKILL **ÉTICA**

Compreender as responsabilidades da equipe de pesquisa conforme as regulamentações que envolvem o participante e a condução de estudo clínico.

DIREITOS, DEVERES E BEM-ESTAR DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

● DÉBORA HELENA ZANINI GOTARDI

DIREITOS DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O documento deve ser claro e acessível, sendo elaborado com uma linguagem simples, prática e direta, facilitando a compreensão do participante, independente da classe social, grau de escolaridade ou faixa etária. Todos os procedimentos do estudo devem estar descritos, incluindo os riscos e benefícios da pesquisa.

O participante e/ou responsável legal deve ter tempo suficiente para ler o TCLE e, se julgar necessário, discutir com familiares e/ou conhecidos. Somente após esclarecer todas as dúvidas em relação à pesquisa o participante deve assinar voluntariamente e datar o termo, levando consigo uma via do documento.

CONFIDENCIALIDADE

A equipe de pesquisa deve garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade do participante de pesquisa de acordo com as leis aplicáveis e regulamentos locais. O participante deve ser informado que todos os dados obtidos durante o estudo serão encaminhados ao patrocinador de forma codificada.

ASSISTÊNCIA

O participante tem direito à assistência integral e imediata em casos de danos resultantes de sua participação no estudo, contidos ou não no TCLE. Além disso, a equipe de pesquisa deve garantir que o participante tenha acesso a um telefone para contato de emergência, assim como também deve disponibilizar o contato do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

RESSARCIMENTO

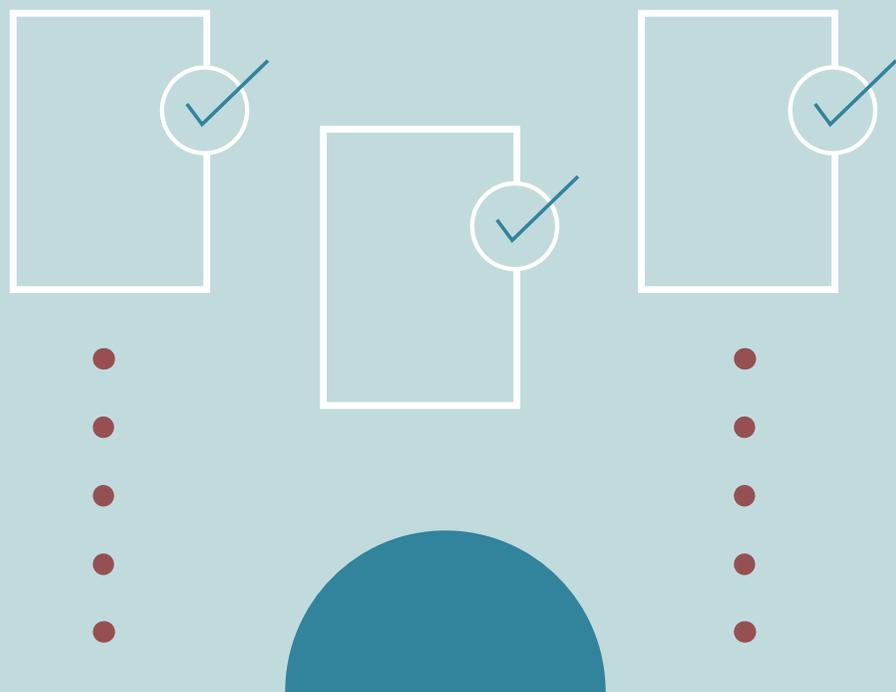
O participante não pode ter nenhuma despesa com o estudo, tendo, inclusive, direito ao ressarcimento de transporte e alimentação.

RESULTADOS DO ESTUDO

Os resultados do estudo podem ser compartilhados com os participantes de pesquisa.

PÓS-ESTUDO

De acordo com a legislação brasileira, quando aplicável, o participante tem direito a continuar recebendo a medicação/intervenção após a finalização do estudo, e o médico responsável tem o dever de prestar assistência em ocorrências relacionadas à administração.



DEVERES DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

ADESÃO AO ESTUDO E AO TRATAMENTO

O participante de pesquisa deve comparecer nas consultas do estudo,¹ respeitando o cronograma e realizando os procedimentos necessários. Também deve utilizar corretamente o tratamento do estudo, conforme orientação, e relatar efeitos esperados/inesperados o mais breve possível

COMUNICAÇÃO COM A EQUIPE DE PESQUISA

O participante deve manter comunicação frequente com a equipe de pesquisa e informar sobre o seu estado de saúde, relatando qualquer alteração, inclusive internações e/ou realização de procedimentos, bem como de alteração da(s) medicação(ões) em uso.



UM POUCO DA HISTÓRIA DA ÉTICA EM PESQUISA

Durante a Segunda Guerra Mundial (1936-1945), foram realizados experimentos nos campos de concentração com os prisioneiros de guerra sem a obtenção de consentimento e ignorando o bem-estar dos indivíduos. Entre 1945 e 1949, durante o julgamento dos crimes de guerra e dos crimes contra a humanidade, foi elaborado o primeiro documento internacional sobre ética na pesquisa médica com seres humanos, o Código de Nuremberg (1947), que teve como principal objetivo proteger os participantes de pesquisas e elencar leis em relação às pesquisas clínicas.²⁻⁴

Anos mais tarde, em 1964, a Associação Médica Mundial elaborou a Declaração de Helsinque, uma declaração de princípios éticos para fornecer orientações aos médicos e participantes de pesquisa clínica.^{5,6}

O termo de consentimento passou então a receber atenção especial, sendo exigido o livre consentimento do participante de pesquisa.⁷ A Declaração passou por atualizações ao longo dos anos, sendo que a mais recente atualização ocorreu em outubro de 2013.

Em 1974, após novos abusos na condução de pesquisa com seres humanos, os Estados Unidos formaram uma comissão para avaliar os riscos e benefícios dos protocolos de pesquisa em relação aos participantes, elaborando os três princípios éticos fundamentais: autonomia, beneficência e justiça. A *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* tinha como objetivo identificar e assegurar os princípios éticos básicos nas pesquisas com seres humanos.

Já em 1996, o Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos em Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH, *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) finalizou as Diretrizes para as Boas Práticas Clínicas (BPC ou GCP, *Good Clinical Practice*), um padrão de qualidade ética e científica para o planejamento, a condução e o registro das pesquisas envolvendo seres humanos.⁸

Em 2005 foi elaborado o Documento das Américas, que propõe diretrizes de BPC para o continente. No Brasil, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) publicou a Resolução nº 196/96, por meio da qual foram criados os Comitês de Ética em Pesquisa e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP) e tornou obrigatório o consentimento informado.^{2,6,9} A partir de então, uma série de resoluções foram elaboradas e aprovadas com o objetivo de regulamentar a pesquisa clínica no país. ●

REFERÊNCIAS

1. Argyle M, Kendon A. The Experimental Analysis of Social Performance. *Advances in Experimental Social Psychology*. 1967;3:55-98. doi:10.1016/S0065-2601(08)60342-1.
2. Miranda E, Hossne WS. Ensaio clínico (fase III) – perfil das publicações científicas. Aspectos bioéticos. *Rev Bras Clin Med*. 2010;8(2):143-7.
3. Trevizan AF, Amaral ST. O tribunal de Nuremberg e polêmica das sanções adotadas. *Trevizan*. 2008;4(4).
4. Jadoski R, Mostardeiro SR, Exterkoetter J d'Avila, Grisard N, Hoeller AA. O consentimento livre e esclarecido: do código de Nuremberg às normas brasileiras vigentes. *VITTALLE - Rev Ciênc Saúde*. 2017;29(2):116-26.
5. Castilho EA de, Kalil J. Ética e pesquisa médica: princípios, diretrizes e regulamentações. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(4):344-7.
6. Costa M de OC e, Ramos PIP, Guimarães IN, Moreira LM de A. Comitês de ética em pesquisa no Brasil. *Rev Ciênc Médicas E Biológicas*. 2009;8(2):182-8.
7. Germano IM, França BHS. Estudo comparativo entre as diferentes versões da Declaração de Helsinque. *Estud Biol* [Internet]. 2014 [acesso em 2023 jan 23];36. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/estudosdebiologia/article/view/22962>
8. Zucchetti C, Morrone FB. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. *Clin Biomed Res* [Internet]. 2012 [acesso em 2023 jan 23];32(3). Disponível em: <https://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/25263>
9. Amorim KPC. Ética em pesquisa no sistema CEP-CONEP brasileiro: reflexões necessárias. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2019;24(3):1033-40.

SAIBA MAIS SOBRE OS DIREITOS DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

► Cartilha dos Participantes de Pesquisa da CONEP:
https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/Cartilha_Direitos_Participantes_de_Pesquisa_2020.pdf

► https://drive.google.com/file/d/1qEll2_XBAwWJsnycy4X00pLTVzHeiYkj/view?usp=share_link

LEITURAS RECOMENDADAS

- IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas República Dominicana [Internet]. República Dominicana: Organização Pan-Americana de Saúde; 2005 [acesso em 2022 Dez. 21]. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/boas_praticas_clinicas_opas.pdf
- Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Código de Nuremberg. Centro de Bioética do CREMESP [Internet]; 2002 [acesso em 2023 Jan. 06]. Disponível em: <http://www.bioetica.org.br/?siteAcao=DiretrizesDeclaracoesIntegra&id=2>
- Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque de junho/1964. UFRGS [Internet]; 1964 [acesso em 2023 Jan. 06]. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>
- Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº 38 de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. *Diário Oficial da União* [Internet]; 2013 [acesso em 2023 Jan. 10]. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html
- Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União* [Internet]; 2012 [acesso em 2023 Jan. 10]. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Nona Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de outubro de 1996, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, resolve. *Diário Oficial da União* [Internet]; 1996 [acesso em 2023 Jan. 10]. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html



SOFT SKILL

SENSO DE URGÊNCIA

Estabelecer prioridades faz parte do dia a dia do coordenador de estudos que, não raro, encontra-se diante de uma tomada de decisão relacionada à segurança do participante de pesquisa. Diante disso, é preciso entender o contexto institucional em que o centro está inserido e compartilhar as informações com a equipe.

QUALIDADE EM PESQUISA

- MILENA ARTIFON
- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

INDICADORES DE QUALIDADE

A geração, análise e difusão de indicadores pertinentes é uma das estratégias fundamentais do processo de gestão de qualidade assistencial.¹

Indicadores são mensurações ou quantificações possíveis da realidade, que avaliam direta ou indiretamente os processos e os desfechos da assistência ao paciente.

Padrões rigorosos de qualidade, adesão ao protocolo, registro preciso de dados, atendimento aos critérios de exclusão e inclusão, além da comunicação contínua com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), garantirão a validade dos dados obtidos nos estudos clínicos.

Para monitorar e avaliar todo o processo que envolve a assistência, são utilizadas ferramentas de aferição da qualidade em saúde: os indicadores.

Eles possibilitam, utilizando-se de conceitos e fórmulas, o monitoramento de situações, a descrição e a comparação de aspectos da realidade com dados anteriores.²

A avaliação, segundo critérios que envolvam a estrutura, o processo e o resultado, permite um juízo de valor sobre o nível de qualidade alcançado, os problemas e as falhas, e mostra a necessidade de buscar estratégias para a sua correção ou a melhoria de aspectos não satisfatórios. As áreas incluem: limites, configuração e métricas do processo, além de metas para melhoria do desempenho.⁴

Os indicadores de qualidade na gestão de projetos podem melhorar o tempo e a eficácia das entregas propostas.

Assim, entre outros, o indicador **tempo de inclusão de dados no formulário de relato de caso eletrônico** (eCRF, *electronic case report form*), representa um importante índice de qualidade, visto que este item concentra a maior parte das atividades da equipe de pesquisa.

O menor tempo para inclusão dos dados possibilita mais rápida verificação e identificação de dados faltantes, além de minimizar as chances de perda de dados por lapso de preenchimento. Além disso, a priorização dessa atividade também está relacionada a variáveis ou desfechos estabelecidos pelo protocolo.

UM EXEMPLO:

Em uma situação de rotina, em que muitas vezes o coordenador de estudos precisa da avaliação médica de um exame após o horário que a visita foi atendida, quanto antes for conhecida a significância clínica de um resultado fora do limite esperado, melhor será para a segurança do participante de pesquisa.

Por isso, o tempo esperado para inclusão de dados na plataforma do estudo é de 2 a 3 dias. Sendo assim, esse prazo – que pode ser percebido como exíguo – está fundamentado em prevenir a perda de dados e, dessa forma, evita-se uma tomada de decisão tardia que poderia afetar a segurança do participante, da instituição (centro de pesquisa) e a qualidade dos dados.

Entre 2016 e 2018, outros indicadores foram abordados pela equipe do Escritório de Projetos e Parcerias Estratégicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (EPPE-HCPA) com o objetivo de construir uma ferramenta para quantificar uma realidade, mas sobretudo para minimizar o tempo de entrega do serviço prestado e motivar a equipe a mitigar falhas.⁴

Ao final do estudo, as observações indicaram que para a produção de um indicador de eficácia é necessária uma variável seletiva, sensível e específica, com características independentes; ou seja, não condicionada por fatores externos como atividades dependentes de outros atores do contexto institucional.



Assim como os diferentes tipos de acordos entre o patrocinador e seus representantes responsáveis por manter a integridade dos dados nem sempre refletem o trabalho da equipe.

O indicador pode ser sustentado caracterizando a expressão de uma característica essencial/mudanças esperadas. Ou seja, mudar a perspectiva em relação à meta proposta/meta alcançada.⁴

REFERÊNCIAS

1. Kluck MM, Ferreira J, Silveira IP, Malvezzi ML. Gestão de Qualidade Assistencial no HCPA: o papel dos Indicadores. Porto Alegre: LUME-Repositório Digital UFRGS; 2007.
2. Oliveira LS, do Nascimento Costa D, de Lima Oliveira DM, Almeida HOC, Mendonça IO. Indicadores de qualidade nos serviços de urgência hospitalar. Ciências Biológicas e de Saúde Unit. 2018;4(3):173-188.
3. Guia PMBOK. Um Guia do Conhecimento em Gerenciamento de Projetos - O Padrão de Gerenciamento de Projetos Guia PMBOK®. 7. Ed. Quarta Edição; 2021.
4. Artifon M, Guerra AS, Gonçalves F, Zimmer RL, Vieira TA, de Oliveira-Freitas VL. Indicadores de qualidade na condução de estudos clínicos. Clin Biomed Res [Internet]. 2020 [acesso em 2023 jan 13];39(4). Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/97240>.

SOFT SKILL

VISÃO SISTÊMICA

Entender a relação de força que rege o processo de monitoramento, as organizações e a interação entre o monitor e a equipe de pesquisa. Conseguir enxergar e compreender o todo por meio da análise das partes que o formam.

MONITORAMENTO EM PESQUISA CLÍNICA

- JESSICA VALADAS DA SILVA
- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

O objetivo do monitoramento é verificar se os direitos e o bem-estar dos participantes de pesquisa estão protegidos, se os dados estão relatados com precisão, completos e rastreáveis a partir do documento fonte e a conformidade da condução do estudo com o protocolo, com as BPC e com as exigências regulatórias aplicáveis¹.

Os sistemas atuais de monitoramento de segurança incluem os Comitês de **Revisão de Ética em Pesquisa** (RERB, *Research Ethics Review Board*), nomenclatura usada para englobar grupos como os *Institutional Review Boards* (IRBs), os **Comitês de Ética em Pesquisa** (CEP), os *Data and Safety Monitoring Boards* ou *Data Monitoring Committees* (DMC), os investigadores clínicos e suas equipes de pesquisa, os centros de pesquisa clínica e os patrocinadores.

Teoricamente, as atividades de todos esses grupos devem ser integradas para evitar duplicação de esforços e ineficiência. Um sistema ideal seria aquele em que se realiza um estudo cuidadoso dos eventos adversos (EA) com a contribuição proporcional de cada grupo, objetivando reduzir danos e riscos sem, no entanto, criar consternação desnecessária e possíveis respostas inadequadas aos EA individuais.

MONITORIAS DOS ESTUDOS

Durante a condução do estudo, todos os procedimentos, bem como o cumprimento das regulamentações locais e internacionais, além dos procedimentos operacionais padrão (POP) empregados no centro de pesquisa são conferidos.



A segurança dos participantes de pesquisa será o aspecto mais relevante a ser levado em conta.

A monitoria, de responsabilidade do patrocinador ou de seu representante, tem como principal objetivo garantir que os dados exigidos pelo protocolo sejam registrados precisamente nas fichas clínicas do estudo e que sejam consistentes ao documento-fonte. **documento-fonte** (SDV, *source document verification*) é o documento onde foi realizado o 1º registro de determinado dado (p. ex., um exame ou o histórico do participante).

Trata-se de um dos documentos essenciais para a condução de um estudo clínico, sendo que é por meio dele que se poderá, eventualmente, recuperar a informação original de um estudo conduzido em determinado centro de pesquisa.²

Os monitores de pesquisa possuem uma responsabilidade ímpar, que é a de confirmar se todos os aspectos anteriormente citados estão presentes ao longo da condução do estudo, atuando, sobretudo, como a principal linha de comunicação entre o patrocinador e o pesquisador.

O processo de monitoria de um estudo clínico faz parte da gestão da qualidade, responsabilidade do patrocinador, que deve implementar um sistema para gerir a qualidade durante todos os estágios de um estudo.¹

A equipe de monitoria costuma ser formada por monitores (CRA, *clinical research associates*) de diferentes níveis que fazem parte de uma organização representativa para pesquisa clínica (ORPC ou CRO, *clinical research organization*) ou de uma organização acadêmica de pesquisa (ARO, *academic research organization*).³ É por meio do monitor, devidamente selecionado e treinado, que o patrocinador verifica se os direitos e o bem-estar dos participantes estão sendo assegurados, bem como se os dados da pesquisa e a conformidade das atividades estão de acordo com o protocolo.

Diferente de outras etapas de um estudo clínico, o processo de monitoria é variável e pode ser realizado por diferentes métodos, sendo escolhidos aqueles que melhor se adequem ao cenário.⁴

Previamente ao início das atividades do estudo, o patrocinador deve elaborar um plano de monitoria onde, dentre outros pontos, deve ser especificada e justificada a estratégia de monitoria a ser empregada. Essa escolha pode levar em consideração características do protocolo, aspectos financeiros e aspectos específicos do país ou do centro de pesquisa.⁵

Após essa avaliação, é feita a escolha do método mais eficiente e eficaz para cada estudo.

As estratégias mais utilizadas são:

- ▶ **MONITORIA IN LOCO:**
realizada de forma presencial nos centros participantes do estudo.
- ▶ **MONITORIA CENTRALIZADA:**
processo realizado de forma remota.
- ▶ **MONITORIA IN LOCO/CENTRALIZADA:**
combinação dos métodos in loco e centralizada.

MONITORIA CENTRALIZADA (REMOTA)

A monitoria centralizada, também denominada monitoria remota, é conduzida por meio do acompanhamento virtual dos dados do estudo e da comunicação com os centros.

Atualmente, esse método está muito atrelado à monitoria baseada em risco (RBM, *risk-based monitoring*), que tem sido muito implementada nos últimos anos como alternativa aos métodos clássicos de monitoria.^{6,7}

Na monitoria baseada em risco são determinados os pontos-chave do estudo que são mais vulneráveis a erros, e os dados são acompanhados de forma remota pela equipe de monitoria. Dessa forma, problemas que precisariam aguardar uma eventual monitoria *in loco* para serem detectados podem ser notados e solucionados virtualmente com agilidade e eficiência. Por esses e outros motivos a Food and Drug Administration (FDA) considera a monitoria centralizada como uma opção viável para acompanhamento de estudos clínicos e estabelece um guia de recomendações.⁸

A monitoria remota é adotada, principalmente para que os dados sejam monitorados em tempo real e continuamente para que riscos sejam percebidos rapidamente e possam ser investigados (remota ou presencialmente). Ela pode diminuir custos relacionados ao deslocamento de pessoal até os locais do estudo, todavia é necessário a disponibilização de ferramentas para que o processo ocorra corretamente. Em se tratando de um processo remoto, o acesso a dispositivos digitais é imprescindível, além do cuidado redobrado com a organização, armazenamento e segurança dos dados.

Assim como outras etapas de um estudo clínico, nesta atividade também é importante o treinamento dos monitores e a comunicação efetiva deles tanto com o centro de pesquisa quanto com o patrocinador.

A monitoria centralizada vem crescendo e se tornando uma parte essencial do acompanhamento de um estudo clínico, especialmente nos últimos anos, quando se enfrentou a pandemia de covid-19 e se descortinou um cenário atípico em que houve um aumento dos estudos clínicos, especialmente daqueles relacionados a vacinas ou a tratamentos para a covid-19. Pelo fato de diversos locais estarem com restrições para o recebimento de monitorias presenciais, a monitoria remota foi essencial para a condução dos estudos naquele momento, e a tendência é que ela siga como uma opção cada vez mais presente na condução de estudos clínicos.

FERRAMENTAS PARA MONITORIA REMOTA

DOCUMENTOS DO INVESTIGADOR VIRTUAL

Uma ferramenta muito útil e usada por CRO de grande e médio porte são os documentos do investigador virtual (eISF, *electronic investigative site files*).

Essas ferramentas são *softwares* ou plataformas *online* que permitem a manutenção dos arquivos do investigador como uma espécie de espelho dos *binders* (arquivos) físicos dos centros.

Assim, é possível manter uma maior segurança dos dados, além de propiciar agilidade na organização dos documentos pertinentes aos centros e seus participantes. Exemplos de ferramentas para esses *binders* virtuais, que são muito utilizadas e estão de acordo com a Classificação Global de Produtos (GPC, *Global Product Certification*) e as normas da FDA⁹, são o Florence e o Veeva.

BANCOS DE DADOS

Outra alternativa para auxiliar as monitorias remotas constitui-se no uso de bancos de dados. Um exemplo de ferramenta bastante acessível para a gestão de bancos de dados é o RedCap, amplamente utilizado em instituições de saúde, CRO e ARO.

Pelo RedCap é possível criar e gerenciar bancos de dados e questionários, podendo, assim, também ser utilizado para a criação do formulário de relato de caso eletrônico (eCRF, *electronic case report form*) e de questionários de pesquisa, além de possibilitar o gerenciamento de atividades de monitoria.

FERRAMENTAS PARA USO DE TABELAS E COMPARTILHAMENTO DE ARQUIVOS

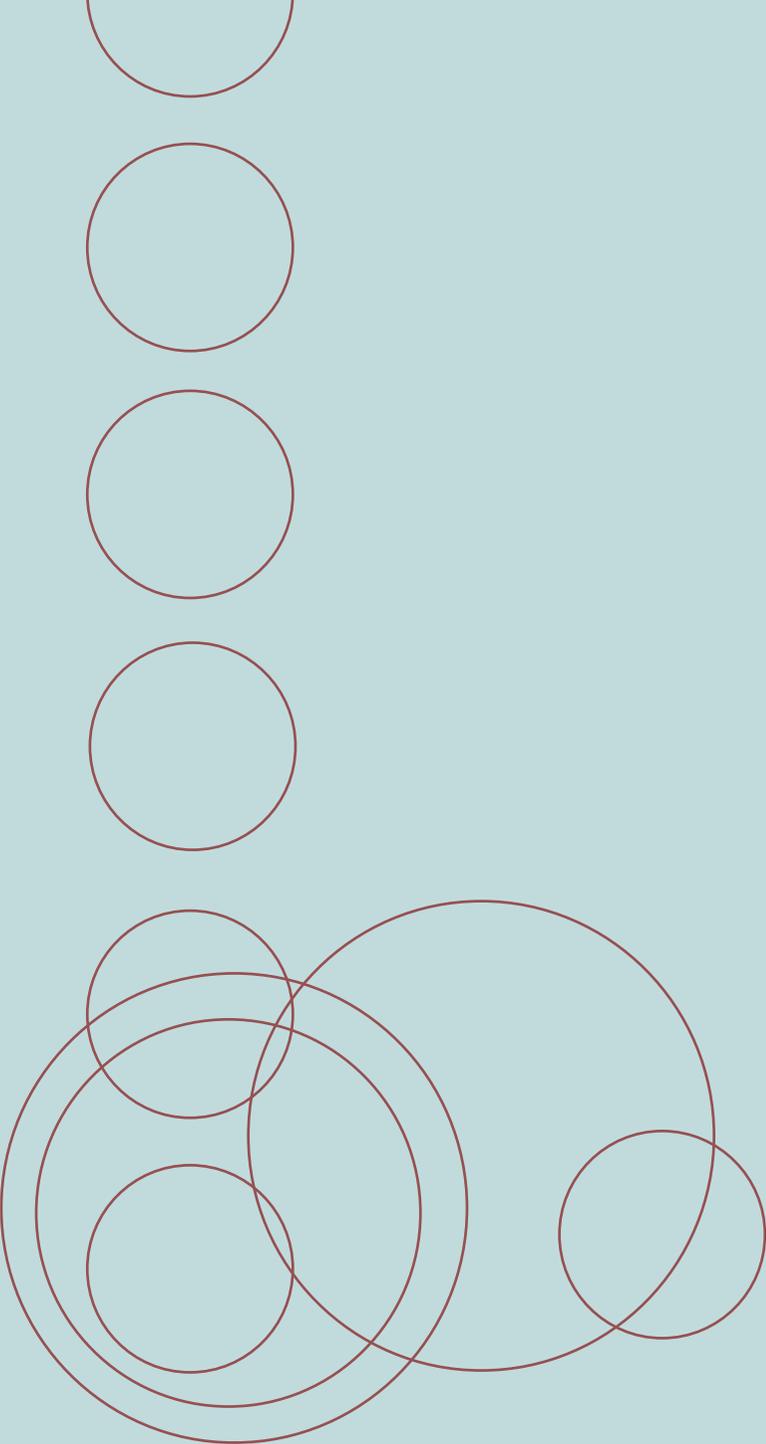
Apesar de ser considerado arcaico por muitos, o uso de tabelas ainda é muito comum no processo de monitoria. As tabelas podem ser usadas para registrar datas, relatar pendências, realizar contabilidade de materiais, dentre outras funções essenciais para a monitoria. No entanto, é importante também que essas tabelas sejam passíveis de compartilhamento por meio de plataformas como Google Workplace e Microsoft 365.

MEIOS EFETIVOS DE COMUNICAÇÃO

Em pesquisa clínica é importante que os processos sejam documentados, evitando-se os modos informais e ágeis para a comunicação. Por isso o e-mail é, sem dúvida, a ferramenta mais utilizada na comunicação entre patrocinador-monitor-centro.

A comunicação deve ser clara e direta, sendo necessário o domínio do inglês em alguns casos. Como complemento, a fim de facilitar a comunicação, indica-se também o uso de ferramentas de videochamadas e ligações telefônicas.

No entanto, é necessário lembrar que dados sensíveis como prontuários ou dados pessoais dos participantes não devem ser compartilhados.



REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas clínicas: Documento das Américas [Internet]. Washington: OMS; 2005 [acesso 20 mar 2023]. 88 p. Disponível: <http://bit.ly/2zJdM0I>
2. Guia de Boas Práticas Clínicas ICH E6(R2) – Português (Brasil) [Internet]. [citado 10 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-de-boas-praticas-clinicas-ich-e6-r2/view>
3. Ministério da Saúde agência N de VS. RESOLUÇÃO No 39, DE 5 DE JUNHO DE 2008 [Internet]. 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039_05_06_2008.html
4. Baigent C, Harrell FE, Buyse M, Emberson JR, Altman DG. Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. Clin Trials. 2008;5(1):49-55.
5. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. Lancet. 11 de janeiro de 2014;383(9912): 176-85.
6. Agrafiotis DK, Lobanov VS, Farnum MA, Yang E, Ciervo J, Walega M, et al. Risk-based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach. Clin Ther. julho de 2018;40(7):1204-12.
7. Higa A, Yagi M, Hayashi K, Kosako M, Akiho H. Risk-Based Monitoring Approach to Ensure the Quality of Clinical Study Data and Enable Effective Monitoring. Ther Innov Regul Sci. janeiro de 2020;54(1):139- 43.
8. FDA. Guidance for Industry - Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring. 2013;22.
9. FDA. Guidance for Industry - Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application. 2003;12.

SOFT SKILL

ATENÇÃO AO DETALHE

Ter um olhar atento aos detalhes é imperativo para um coordenador de estudos. Cogite tornar-se um obsessivo por organização para progredir nesta área.

INSPEÇÕES E AUDITORIAS

● VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

Inspeções e auditorias avaliam a condução do estudo por meio da análise da documentação, que deve estar sempre completa e atualizada.



Segundo a *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*, até 15% dos achados de auditoria, inclusive classificados como “críticos”, foram relacionados a problemas com o arquivo mestre do estudo (TMF, trial master file). Achados “críticos” estão relacionados diretamente à segurança do participante de pesquisa, podendo resultar em óbito, risco de morte ou condições inseguras. Quando relacionados aos dados do estudo, os achados críticos podem comprometer sua validade, a exemplo de estudos conduzidos sem autorização, com adulterações, ausência de informações ou falsificações. Os resultados de uma auditoria/inspeção podem julgar os dados da pesquisa como válidos (ou não) e o centro de pesquisa pode ser considerado apto (ou não) para conduzir o referido estudo, bem como projetos futuros.

Fonte: Relatório de Métricas de Inspeção GCP da MHRA.

INSPEÇÕES

No Brasil, o processo de inspeção de Boas Práticas Clínicas (BPC) é realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que também pode realizar inspeções conjuntas com a *Food and Drug Administration (FDA)* e a *European Medicines Agency (EMA)*.

Conforme Instrução Normativa nº 20/2017,¹ a inspeção em BPC será realizada por servidores do quadro efetivo da Anvisa, devidamente identificados e habilitados, respeitadas as atribuições e competências inerentes aos referidos cargos.

O Guia nº 35/2020 descreve como a Anvisa conduz inspeções em BPC em centros de estudos clínicos, com base na IN 20, vigente desde 02 de outubro de 2017, com o objetivo de harmonizar e orientar os envolvidos nos procedimentos para inspeção, assegurando desta forma um padrão unificado e a segurança de todas as partes envolvidas.² Destacamos alguns tópicos importantes, mas é possível encontrar informações mais detalhadas no site da Anvisa.¹

A seguir, alguns critérios utilizados pela Anvisa para selecionar o centro a ser inspecionado:

- ▶ Número elevado de participantes incluídos.
- ▶ Elevado número de recrutamento em curto espaço de tempo.
- ▶ Região geográfica (preferência por regiões com poucas inspeções realizadas).
- ▶ Investigador principal com grande quantidade de estudos clínicos ativos ao mesmo tempo.
- ▶ Problemas identificados durante avaliação dos relatórios anuais/final de acompanhamento e de eventos adversos.
- ▶ Resultados de inspeções anteriores realizadas pela Anvisa.
- ▶ Denúncia.

A seguir, algumas perguntas e respostas importantes sobre o assunto.

A ANVISA SEMPRE COMUNICARÁ A REALIZAÇÃO DE UMA INSPEÇÃO?

Não. O comunicado será feito somente quando a inspeção for de rotina, mas se houver qualquer suspeita de irregularidade ou denúncia, a Anvisa fará inspeção sem qualquer aviso prévio.

QUAIS PODEM SER AS MINHAS AÇÕES AO SER INFORMADO QUE RECEBEREI UMA INSPEÇÃO?

É recomendável que seja realizada uma reunião entre patrocinador e/ou organização representativa para pesquisa clínica (ORPC) e investigador principal para que as ações sejam alinhadas. O investigador principal deverá estar presente durante toda a reunião, assim como o representante do patrocinador/ORPC. Recomenda-se que um representante da direção da instituição também esteja presente. Casos excepcionais em que o investigador principal ou o representante do patrocinador/ORPC não possam estar presentes serão discutidos com a Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) antes da inspeção.²

POR QUANTO TEMPO OS INSPETORES PODEM FICAR NO CENTRO?

A inspeção deve ocorrer em um período máximo de 5 (cinco) dias úteis.¹ Excepcionalmente, este período poderá ser alterado mediante justificativa. Vale lembrar que o período será informado no ofício de notificação, entregue quando a inspeção é comunicada.



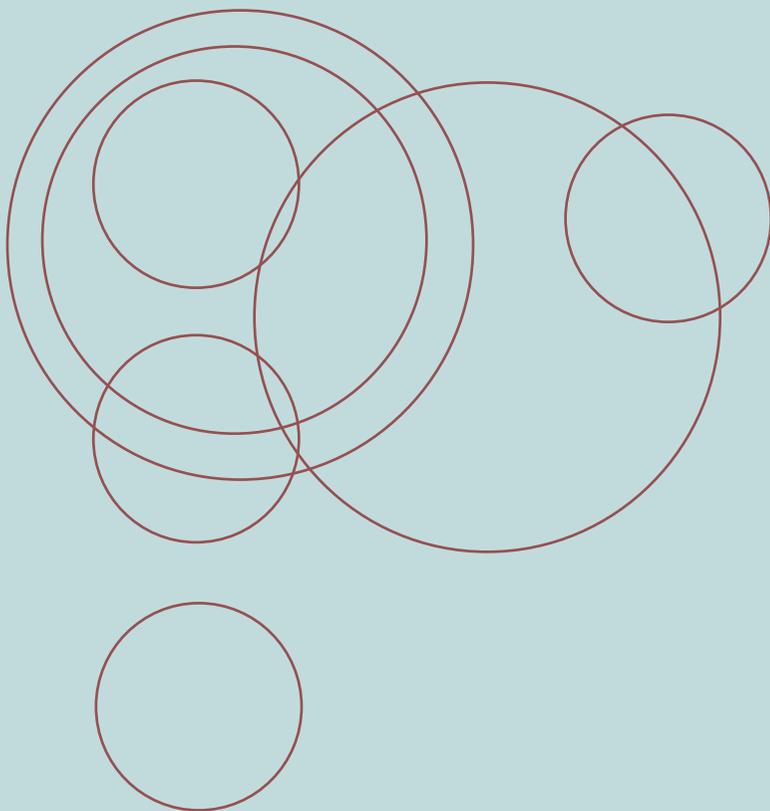
Fonte: Guia Prático para o cumprimento da Instrução Normativa nº 4 (IN 4) de 11 de maio de 2009 - versão 1.0 - Agosto de 2010

A ANVISA CHEGARÁ AMANHÃ. AINDA POSSO FAZER ALGUMA COISA? ⁴

Sim, você pode:

- ▶ Verificar se a sala para a reunião está disponível e organizada.
- ▶ Confirmar se todos os profissionais envolvidos na condução do estudo estão avisados de que, por alguns dias, os inspetores estarão presentes no centro de pesquisa.
- ▶ Garantir que a recepção esteja orientada sobre como receber os inspetores.
- ▶ Certificar-se de que o investigador principal estará presente na reunião de abertura e disponível durante o período da inspeção.

Enfim, um dia antes da inspeção é possível verificar apenas questões logísticas.



COMO SERÁ REALIZADA A INSPEÇÃO?

O processo de inspeção é geralmente composto pelas seguintes etapas:

- ▶ Reunião de abertura,
- ▶ Visita às instalações,
- ▶ Entrevista com a equipe do estudo,
- ▶ Análise documental,
- ▶ Reunião de fechamento.

As etapas da inspeção, instalações que geralmente são verificadas (que dependem das características de cada estudo), solicitação de documentação prévia, detalhes sobre o arquivo do estudo, farmácia ou local de armazenamento dos produtos sob investigação e alguns exemplos de procedimentos que os inspetores poderão exigir para um ensaio clínico encontram-se no [Guia Inspeção BPC nº 35 Anvisa](#).

AUDITORIAS DA FDA

A FDA realiza de 700 a 800 inspeções por ano. Os achados clínicos mais frequentes estão relacionados a falhas em seguir o plano de investigação; ou seja, centros de pesquisa com grandes quantidades de desvios de protocolo e observações que podem constituir uma violação de protocolo podem ser alvo de auditoria.¹

Via de regra, um representante do patrocinador orienta o centro de pesquisa sobre toda a dinâmica de uma auditoria, desde o motivo da indicação, agendamentos, treinamento e o acompanhamento durante o processo. Ao final, é o patrocinador quem responde caso a agência faça alguma recomendação via postagem no site da FDA.



A seguir, algumas perguntas e respostas sobre as auditorias realizadas pela FDA.

O QUE O FDA PROCURA?

QUEM verificou os critérios de inclusão e exclusão, quem obteve o consentimento, quem executou vários aspectos do protocolo para o estudo (p. ex., quem coletou dados de eventos adversos).

ONDE os procedimentos específicos do estudo foram realizados.

COMO os dados do estudo foram obtidos e onde os dados foram registrados.

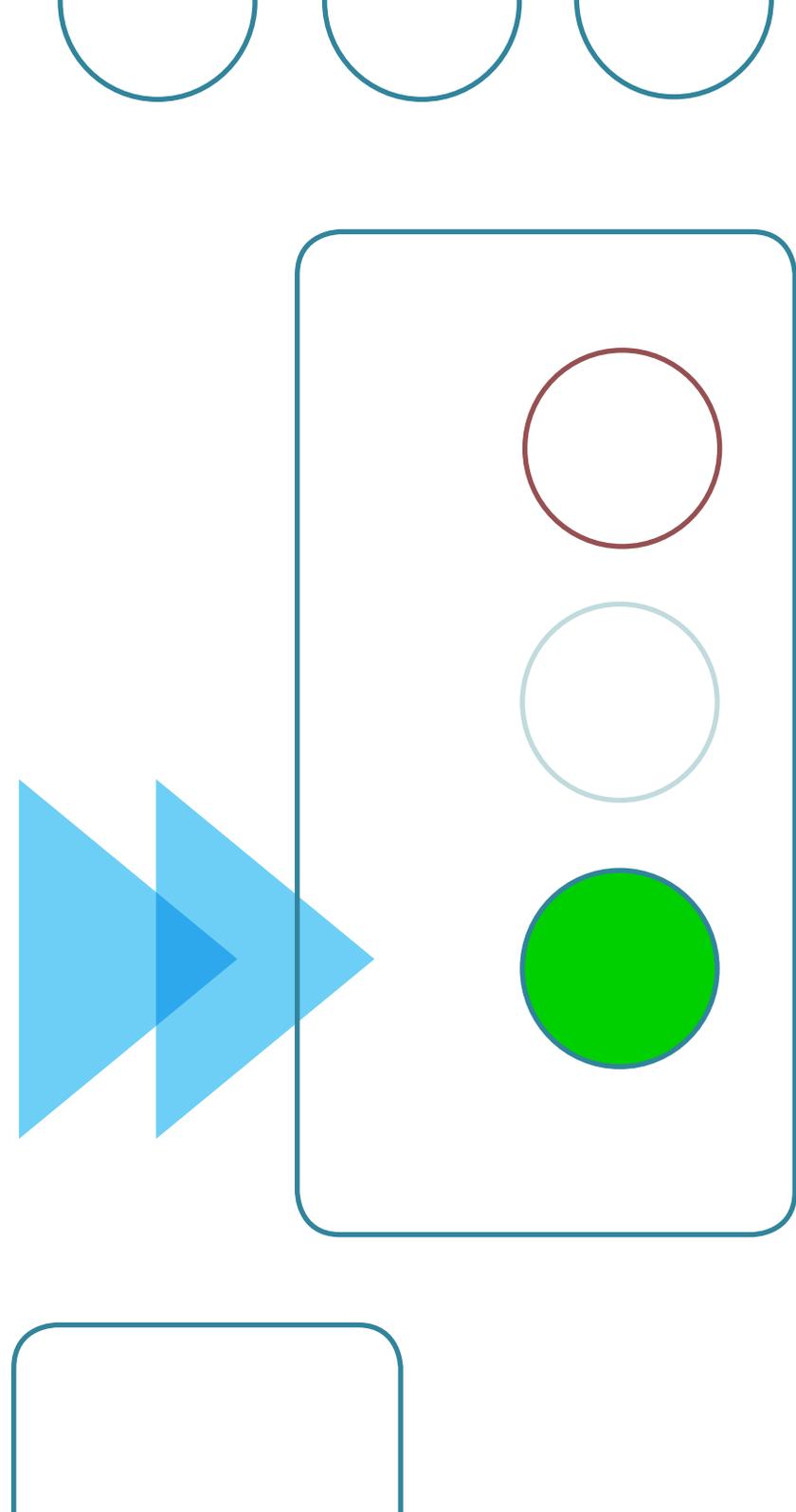
PI OVERSIGHT evidenciada pela delegação correta das atividades e como a condução do estudo foi supervisionada pelo investigador.



O QUE SIGNIFICA UMA VERIFICAÇÃO DO PROCESSO DE “LUZ VERDE REGULATÓRIA” (REGULATORY GREEN LIGHT)?

A chamada “**luz verde regulatória**” constitui-se em importante tarefa do patrocinador. **Ela não é delegada a uma organização representativa de pesquisa clínica (ORPC ou CRO)**. A “luz verde regulatória” tornou-se uma prioridade para os inspetores. Por isso, o patrocinador deve lembrar que ele pode delegar as tarefas operacionais relacionadas à “luz verde”, mas deve ser delegada para um funcionário do patrocinador que toma a responsabilidade – e documenta isso – de garantir que todos os elementos para iniciar o estudo no centro de pesquisa estão em vigor.

A “luz verde regulatória” é a confirmação de que foram obtidas todas as aprovações regulatórias (de autoridades competentes e as aplicáveis do comitê de ética) para um determinado centro de pesquisa. Além disso, o patrocinador verifica se o investigador principal assinou o protocolo, se os contratos foram assinados com a instituição dos centros participantes, se as licenças de importação foram obtidas e se uma pessoa qualificada lançou o lote para ser enviado aos centros participantes.



QUAIS SÃO AS EXPECTATIVAS PARA REVISAR E AUDITAR O ARQUIVO MESTRE DO ESTUDO (TMF)?

Ao organizar o arquivo mestre do estudo é essencial segregar documentos mantidos pelo patrocinador dos mantidos pelo investigador, evitando a duplicação (p. ex., separando o nível dos documentos de desenvolvimento do produto, como registros de treinamento, procedimento operacional padrão (POP) ou folhetos de produto, bem como informações relevantes de Boas Práticas de Fabricação.

QUAL É A DIFERENÇA ENTRE CARTA DE ADVERTÊNCIA E FORMULÁRIO 483?

Tanto o **483** quanto a carta de advertência são disponibilizados no site da agência. Isso porque a FDA não emite recomendações por meio de carta, ou seja, não envia um e-mail ao final de uma inspeção.

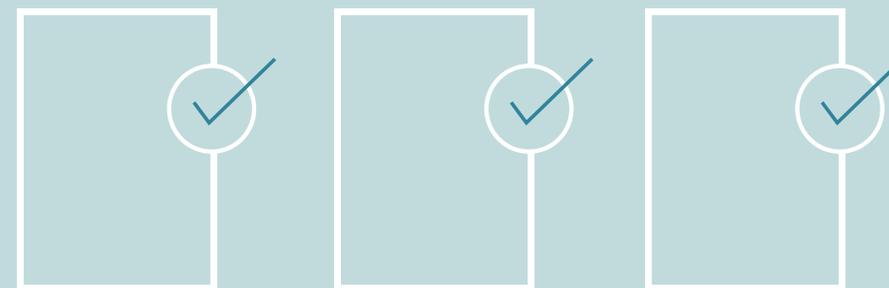
Enquanto o Form 483 pode ser visto como uma oferta de cunho educacional que destaca possíveis problemas ou falhas no controle de procedimentos, **a carta de advertência** é um escalonamento desse “aviso”.

Fonte: Como responder (e evitar) o formulário 483 da FDA, Life Science. Disponível em <https://www.vaisala.com/sites/default/files/documents/Como%20responder%20e%20evitar%29%20o%20formul%C3%A1rio%20483%20do%20FDA.pdf>.

Acesso em 29 de abril de 2023.

A FDA define uma carta de advertência como uma mensagem oficial da agência para um fabricante ou outra organização que violou alguma regra em uma atividade regulamentada pelo governo estadunidense. Depois de receber um 483, tudo o que alguém precisa fazer é digitar [nome da sua empresa] + FDA (ou 483) na caixa de pesquisa, e lá estará você, provavelmente no topo dos resultados.³

O patrocinador precisa responder por escrito dentro de até 15 dias após tomar conhecimento da postagem de um formulário do tipo 483 ou uma carta de advertência.



REFERÊNCIAS

1. Brasil. Instrução Normativa (IN) no 20, de 02 de outubro de 2017. Que dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. Diário Oficial da União; 2017.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico Guia no 35/2020 – versão 1 de 04/08/2020. ANVISA; 2020.
3. U.S. Food & Drugs Administration. Regulamentos (21 CFR 123)(Revision 1) May 2021. Information Sheet Guidance For IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors FDA Inspections of Clinical Investigators. FDA [Internet]; 2021 [acesso em 2023 maio 9]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/information-sheet-guidance-sponsors-clinical-investigators-and-irbs-frequently-asked-questions>



SOFT SKILL TÉCNICA

Além de ter conhecimento sobre ética, legislação e regulamentação em pesquisa, o coordenador de estudos precisa saber aplicá-lo durante a condução do estudo.

DESVIOS DE PROTOCOLO E COMO NOTIFICAR

- GIANA BLUME CORSSAC
- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

Os pesquisadores têm a responsabilidade de aderir ao protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). No entanto, um pesquisador às vezes se desvia do procedimento de estudo aprovado pelo CEP.

A Food and Drug Administration (FDA), define desvio como “excursão não planejada do protocolo que não é implementada ou pretende ser uma mudança sistemática”.

Assim, qualquer desvio do protocolo sem aprovação prévia do CEP é um desvio do protocolo. Neste contexto, o termo **protocolo** inclui todos os documentos de um projeto de pesquisa aprovado pelo CEP.

Os pesquisadores podem prever o que é aceitável desviar do desenho do estudo antes de submetê-lo à aprovação do CEP.

O National Institutes of Health (NIH) classifica os desvios de protocolo (DP) em menores e maiores. Conforme o impacto causado à segurança do participante e/ou ao comprometimento à integridade dos dados, o DP pode caracterizar-se como violação de protocolo.¹

O Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) na suas orientações sobre Boas Práticas Clínicas E6 (R2); e as Boa Prática Clínica Indiana, Seção 3.3.4 que trata da Comunicação com o Comitê de Ética³ exigem que o investigador informe prontamente ao comitê de ética qualquer DP.

Os DP podem comprometer de alguma forma a segurança, os direitos e o bem-estar dos participantes, assim como a integridade dos dados do estudo, portanto, violam os princípios das Boas Práticas Clínicas (BPC). Várias diretrizes enfatizam a importância de identificar desvios de protocolo e chamam a atenção para a importância do relato imediato de DP.

Desvios relacionados à segurança, consentimento informado e elegibilidade são considerados como **desvios maiores**. Os desvios relacionados ao procedimento do estudo também são classificados em maiores quando afetam a segurança dos participantes e a integridade dos dados (p. ex., caso em que as visitas de acompanhamento sejam postergadas em mais de sete dias). Os desvios foram considerados **menores** se não estiverem relacionados aos critérios acima.

Os desvios de protocolo podem ser divididos em quatro categorias de acordo com o domínio afetado. O **Quadro 5.1** apresenta exemplos de DP de cada categoria.

EXEMPLOS DE DESVIOS DE PROTOCOLO DE ACORDO COM O DOMÍNIO AFETADO

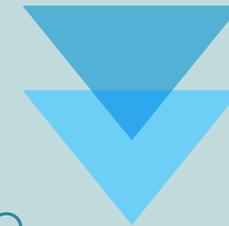
- 1 ► **PROCEDIMENTOS DO ESTUDO:** participantes recebendo tratamento diferente ao qual foram alocados, participantes vistos fora do período da janela prevista pelo protocolo, uso de tratamentos concomitantes proibidos, dosagem fora das diretrizes do protocolo, visita ou avaliação perdida.
- 2 ► **SEGURANÇA:** uso de tratamentos concomitantes proibidos, dosagem prescrita fora das diretrizes do protocolo, visita perdida para avaliação de segurança, falha ao relatar evento adverso grave (EAG).
- 3 ► **PROCESSO DE CONSENTIMENTO:** falha em obter o consentimento informado (p. ex., falta de assinatura, data ou rubrica), o formulário de consentimento usado não foi a última versão aprovada pelo CEP, o formulário de consentimento não inclui atualizações ou informações exigidas pelo CEP, falta de descrição sobre como o processo foi realizado entre a equipe e o participante de pesquisa.
- 4 ► **ELEGIBILIDADE:** participantes que não preenchem os critérios de elegibilidade, randomização de participantes inelegíveis, participantes randomizados antes de concluir a avaliação inicial, recrutamento de participantes antes da aprovação do protocolo pelo CEP.

COMO NOTIFICAR UM DESVIO DE PROTOCOLO

Como já visto anteriormente, é dever do pesquisador garantir que o estudo clínico seja conduzido conforme o protocolo estabelecido para a pesquisa.

Sendo assim, qualquer ação realizada fora do previsto deve ser adequadamente identificada e notificada. Além de informar a ocorrência de um desvio, é necessário, também, apresentar uma ação corretiva implementada no centro a fim de evitar sua recorrência.⁶

A seguir, sugerimos um passo-a-passo para a notificação de um DP em estudos clínicos conduzidos no Brasil.



IDENTIFICAÇÃO

Os DPs podem ser detectados por uma equipe de auditoria, pelo monitor do estudo, ou, mais frequentemente, pelo próprio centro de pesquisa por meio do investigador principal ou do coordenador de estudo/assistente de pesquisa. Tão logo um DP for identificado, uma carta deve ser escrita e encaminhada ao CEP. Além disso, ela será também encaminhada ao patrocinador junto com o comprovante da notificação – arquivo pdf da página da plataforma brasil mostrando a submissão do arquivo (carta).

ELABORAÇÃO DA CARTA DE NOTIFICAÇÃO

Uma vez identificado, o DP deve ser notificado por meio de uma carta contendo todas as informações relevantes da ocorrência. Nessa carta deve-se destacar o tipo de notificação e a identificação do estudo (título e código identificador), bem como o nome do pesquisador responsável. No corpo do documento, deve estar relatado de forma detalhada o DP ocorrido, informando sua causa e a ação corretiva implementada. Por fim, esse documento deve ser assinado pelo pesquisador responsável e/ou pelo coordenador de estudo. Um modelo de elaboração da carta de notificação pode ser visualizado na Figura a seguir.

▶ PAPEL TIMBRADO DO CENTRO DE PESQUISA

CARTA DE COMUNICAÇÃO DE DESVIO DE PROTOCOLO



(DA INSTITUIÇÃO)

Local, data.

Informações de destinatário

Referência: Título do projeto

Código: Código identificador

Patrocinador: Nome da empresa/instituição

Outras informações relevantes do centro

Comunicamos o desvio de protocolo relacionado ao participante X.

Descrição detalhada da ocorrência.

Causa: descrição da causa do desvio.

Ação corretiva: ação realizada para corrigir o desvio ocorrido.

Implicações ao participante:

descrever se a ocorrência ocasionou em prejuízo ao participante ou não.

À disposição para esclarecimentos.

Assinatura

Pesquisador responsável

Exemplo de carta para notificação de um desvio de protocolo ao CEP.

SUBMISSÃO DA NOTIFICAÇÃO AO CEP

Todas as notificações devem ser submetidas eletronicamente ao CEP pela Plataforma Brasil. O uso correto da plataforma e um passo-a-passo para realizar qualquer operação está discriminado no Manual de Usuário do Pesquisador (versão 3.2), disponibilizado no [Portal do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde](#).

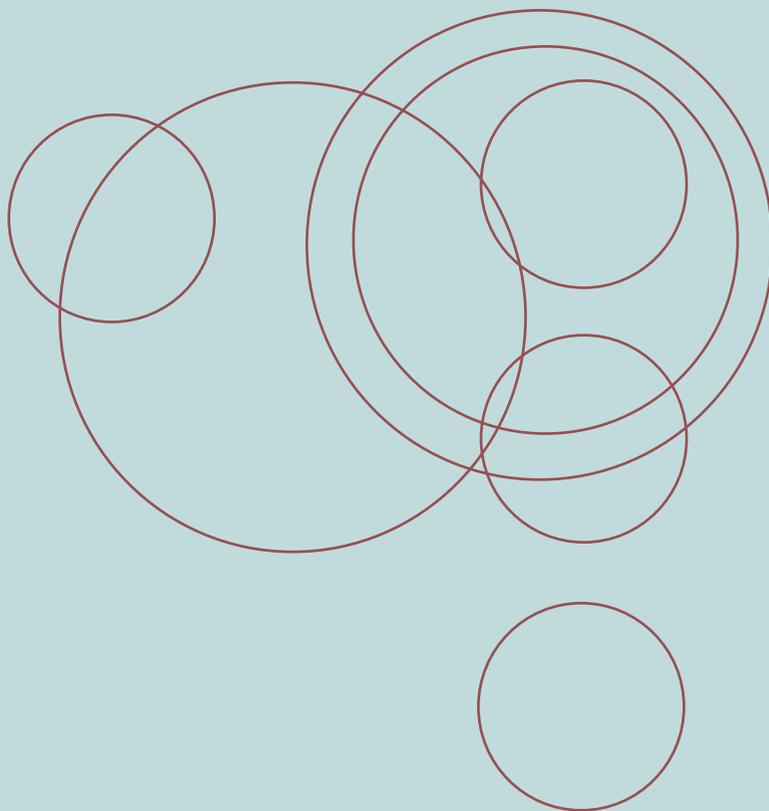
No caso de um DP, esta submissão é feita da seguinte forma:

- ▶ Em “Lista de Projetos de Pesquisa”, selecionar o projeto e clicar em “Detalhar” (clicar no ícone **lupa**)
- ▶ Dentro da página do projeto, selecionar “Enviar notificação” (clicar no ícone de **seta**).
- ▶ Informar o tipo de notificação no campo atribuído. No caso de um DP, seleciona-se a opção “Outros”.
- ▶ Anexar a carta de notificação.
- ▶ Para finalizar, clicar em “Enviar notificação” e aguardar a mensagem “Notificação enviada com sucesso”, confirmando o envio.



ARQUIVAMENTO

Após a submissão, deve-se arquivar a carta de notificação assinada na pasta do estudo.



REFERÊNCIAS

1. Li RH, Wacholtz MC, Barnes M, Boggs L, Callery-D' Amico S, et al. Incorporating ethical principles into clinical research protocols: a tool for protocol writers and ethics committees. *J Med Ethics*. 2016;42(4):229-34. doi: 10.1136/medethics-2014-102540.
2. Das NK, Sil A. Evolution of Ethics in Clinical Research and Ethics Committee. *Indian J Dermatol*. 2017;62(4):373-379. doi: 10.4103/ijd.IJD_271_17.
3. Galuchie L, Stewart C, Meloni F. Protocol Deviations: A Holistic Approach from Defining to Reporting. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(4):733-742. doi: 10.1007/s43441-021-
4. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União [Internet]*; 2015 [acesso em 2023 Jan. 13]. Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf.
5. Ghooi RB, Bhosale N, Wadhvani R, Divate P, Divate U. Assessment and classification of protocol deviations. *Perspect Clin Res*. 2016;7(3):132-6. doi: 10.4103/2229-3485.184817.
6. LisaAnn Trembath, Adam Opanowski. Clinical Trials in Molecular Imaging: The Importance of Following the Protocol. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2011;39(2):63-69. doi: 10.2967/jnmt.110.083691.
7. Bhatt A. Protocol deviation and violation. *Perspect Clin Res*. 2012;3(3):117. doi: 10.4103/2229-3485.100663.
8. International Conference on Harmonisation. Guideline for good clinical practice E6 (R2), Current step 5 version. ICH [Internet]; 1997 [acesso em 2023 Fev. 02]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R2/Step5/E6_R2_Guideline.pdf.

SOFT SKILL

TRABALHO EM EQUIPE

O registro de eventos adversos requer um trabalho integrado do coordenador de estudos com a equipe médica. Além disso, é fundamental estar familiarizado com os modelos e termos utilizados pelo sistema CEP/Conep.

EVENTOS ADVERSOS GRAVES: COMO NOTIFICAR AO CEP

- YASMINE TROJAN DOS SANTOS
- THYENE PREISLER
- MARCELLA ABREU MEINE

O monitoramento de eventos adversos graves (EAG) visa garantir a segurança dos participantes envolvidos no estudo clínico.

Segundo a Carta Circular nº 13/2020, que dispõe sobre a tramitação de Eventos Adversos no Sistema CEP/Conep, um evento adverso grave é qualquer ocorrência desfavorável com o participante da pesquisa, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), que resulte em:

- 1 ▶ Morte;
- 2 ▶ Ameaça ou risco de vida;
- 3 ▶ Necessidade de hospitalização;
- 4 ▶ Prolongamento de hospitalização preexistente;
- 5 ▶ Incapacidade ou dano permanente;
- 6 ▶ Anomalia congênita; ou
- 7 ▶ Ocorrência médica significativa que, baseada em julgamento médico apropriado, pode prejudicar o participante e/ou requerer intervenção médica ou cirúrgica para prevenir quaisquer das demais ocorrências citadas.¹

NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES

A notificação de eventos adversos graves para o patrocinador é submetida, geralmente, em até 24 horas a partir do conhecimento do evento. Sendo essa a prerrogativa, deverá constar no protocolo do estudo.

Atualmente, a via de notificação mais comum entre centro de pesquisa e patrocinador é a eletrônica, seja utilizando-se de formulário específico na plataforma do estudo, seja pelo envio de informações por e-mail. Para a correta notificação ao patrocinador devem ser seguidas as orientações descritas no protocolo do estudo.

Para o sistema CEP/Conep, a submissão dessa notificação é de responsabilidade do centro de pesquisa clínica e ocorre via Plataforma Brasil. Um modelo de tabela para realizar a notificação está disponível na Carta Circular nº 13/2020 (Tabela a seguir) que traz campos para inclusão das informações necessárias para caracterizar o evento, como data de abertura, código do participante e do EAG, classificação e tipo do EAG, discriminação da ocorrência, relação de causalidade,

assistência prestada e situação do participante na última data de atualização. A carta não define uma frequência para a submissão da tabela. Assim, sugere-se verificar estas orientações no CEP do centro de pesquisa.



► MODELO DE TABELA PARA A NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS GRAVES

DATA de abertura do EAG	Código do participante	Código do EAG	Classificação do EAG	Discriminação da ocorrência	TIPO do EAG	Causalidade com o produto investigado ou procedimento da pesquisa	Assistência prestada ao participante	DATA da última atualização	Situação do participante na DATA da última atualização
01/01/2019	9999	XXXX	Índice	Neutropenia febril	Necessidade de internação	Provavelmente relacionado	Internação e uso de antibióticos	17/01/2019	Morte
15/01/2019	9999	XXXX	Subsequente	Pneumonia	Ameaça à vida	Provavelmente relacionado	Internação e uso de antibióticos intravenosos	17/01/2019	Morte
16/01/2019	9999	XXXX	Subsequente	Derrame pleural	Ameaça à vida	Provavelmente relacionado	Drenagem cirúrgica	17/01/2019	Morte
17/01/2019	9999	XXXX	Subsequente	Sepse	Óbito	Provavelmente relacionado	Internação na UTI	17/01/2019	Morte

Fonte: Adaptada de CONEP/SECNS/MS, 2020.

COMO PREENCHER A TABELA?

DATA DE ABERTURA E DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO DO EAG

A data de abertura informada deve corresponder à data em que a equipe do centro de pesquisa teve ciência do evento ocorrido. Caso haja a informação da data em que ocorreu o evento, esta pode ser citada (sugere-se criar um campo adicional na base da tabela para texto ou verificar as orientações do CEP local).



Atenção, informar na tabela a data da última atualização do evento.

CÓDIGO DO PARTICIPANTE

Conforme definido pelo estudo, geralmente, em estudos multicêntricos internacionais, o patrocinador utiliza o código do centro associado ao número de entrada de randomização para cada centro.

CÓDIGO DO EAG

Para estudos patrocinados, o código do EAG deve ser informado de acordo com instruções do patrocinador. Em estudos multicêntricos nacionais e/ou acadêmicos, a regra fica a critério do pesquisador, que pode incluir o número do evento por ordem de ocorrência junto ao número do participante, a fim de facilitar a associação rápida das informações.

CLASSIFICAÇÃO DO EAG

Um EAG inicial é definido como um evento índice para o participante. Caso ocorra um ou mais eventos como consequência do EAG inicial, classifica-se como eventos subsequentes e estes devem ser incluídos na mesma tabela e notificados na sequência do evento índice. Caso essa categorização não esteja clara na avaliação do investigador, esses eventos poderão ser classificados como eventos índices.

DISCRIMINAÇÃO DA OCORRÊNCIA

Neste campo deve ser inserido apenas o nome do evento, que pode ser o diagnóstico determinado pelo investigador.

TIPO DO EAG

Inserir os critérios de gravidade: morte; ameaça ou risco de vida; necessidade de hospitalização; prolongamento de hospitalização preexistente; incapacidade ou dano permanente; anomalia congênita ou ocorrência médica significativa.



Deve-se indicar ameaça ou risco de vida se esta foi a gravidade identificada **no momento** de ocorrência do EAG.

CAUSALIDADE COM O PRODUTO INVESTIGADO OU PROCEDIMENTO DA PESQUISA

Deve ser informada a relação de causalidade determinada pelo pesquisador responsável. A Carta Circular orienta o uso dos termos “não relacionado”, “possivelmente relacionado”, “provavelmente relacionado” ou “definitivamente relacionado”. Para estudos que apresentam no seu protocolo termos mais limitados, o pesquisador pode utilizar essas opções na tabela do seu centro – alguns estudos avaliam a causalidade do evento apenas como “relacionado” ou “não relacionado”, por exemplo.

O coordenador de estudos tem papel fundamental aqui e deve estar atento às informações associadas ao evento antes de submetê-lo ao CEP. O conhecimento da brochura do investigador e do protocolo do estudo são essenciais para discutir com a equipe médica sobre a relação causal. É plausível não descartar uma possível causalidade entre um evento e o produto sob investigação. Ainda assim, em caso de dúvida, uma comunicação direta com o patrocinador do estudo pode fornecer mais informações.

ASSISTÊNCIA PRESTADA AO PARTICIPANTE

Deve ser informado o tratamento e/ou ações realizadas para o EAG. Informações mais robustas podem ser detalhadas em um campo de descrição abaixo da tabela, conforme sugerido anteriormente.

SITUAÇÃO DO PARTICIPANTE NA DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO

Corresponde ao quadro geral do participante e deve ser descrita como “em andamento”, “recuperado sem sequelas”, “recuperado com sequelas” ou “morte”. Em caso de sequelas, é importante levar ao conhecimento do CEP o impacto desta no contexto de cada participante. Por exemplo, novamente, adicionar um campo abaixo da tabela para descrever se a sequela é definitiva ou temporária, uma consequência ou parte da história natural da doença. Cabe ao coordenador de estudo discutir com a equipe médica a melhor forma de relatar para apreciação e compreensão dos membros do comitê de ética em pesquisa.



DESCRIÇÃO DA DESCONTINUIDADE DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Informar a situação do participante no estudo, se segue com o uso do produto sob investigação e/ou com as visitas previstas. Caso tenha sido descontinuado, incluir justificativa.

SUBMISSÃO DE RELATÓRIOS DE EVENTO ADVERSOS GRAVES

Adicionalmente, o centro de pesquisa deverá submeter um relatório consolidado de EAG por ocasião da submissão do relatório parcial do estudo na Plataforma Brasil. Portanto, na mesma notificação serão submetidos o relatório parcial e o relatório consolidado de EAG, ambos correspondendo ao mesmo período do estudo; a frequência dessa submissão deve ocorrer conforme orientação de cada CEP, porém, deve haver no mínimo um relatório parcial por semestre.²

O conteúdo do relatório consolidado de EAG deve incluir: distribuição absoluta e relativa dos EAG (**Tabela a seguir**); descrição detalhada dos casos em que houver sequela ou morte em decorrência da participação na pesquisa e descrição detalhada dos casos que demandaram indenização ou outro tipo de demanda judicial.¹

O centro coordenador de estudo multicêntrico, além de submeter o relatório consolidado do seu centro, tem a responsabilidade de encaminhar um relatório contemplando todos os centros de pesquisa envolvidos no estudo no Brasil.

▶ DISTRIBUIÇÃO ABSOLUTA E RELATIVA DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES

DISTRIBUIÇÃO ABSOLUTA DE EAG



Quantidade de **EAG** ocorridos no período do relatório

QUANTIDADE DE PARTICIPANTES NA PESQUISA



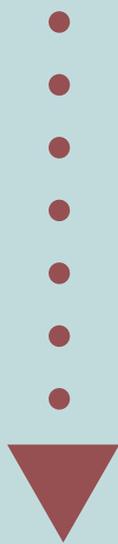
Quantidade **TOTAL** de participantes no centro de pesquisa clínica



► DISTRIBUIÇÃO RELATIVA DE EAG

TIPOS de EAG	RELACIONADO		NÃO RELACIONADO		TOTAL	
	Valor ABSOLUTO	Valor RELATIVO	Valor ABSOLUTO	Valor RELATIVO	Valor ABSOLUTO	Valor RELATIVO
Morte						
Ameaça ou risco à vida						
Necessidade de hospitalização/ prolongamento de hospitalização preexistente						
Incapacidade ou dano permanente						
Anomalia congênita						
Ocorrência médica significativa						
TOTAL						

Fonte: Adaptada de Sindusfarma e Abracro, 2021.



► DISTRIBUIÇÃO RELATIVA DE EAG

TIPOS de EAG	TOTAL DE EVENTOS GRAVES, RELACIONADOS E INESPERADOS	
	Valor ABSOLUTO	Valor RELATIVO
Morte		
Ameaça ou risco à vida		
Necessidade de hospitalização/ prolongamento de hospitalização preexistente		
Incapacidade ou dano permanente		
Anomalia congênita		
Ocorrência médica significativa		
TOTAL		

Fonte: Adaptado de Sindusfarma e Abracro, 2021.

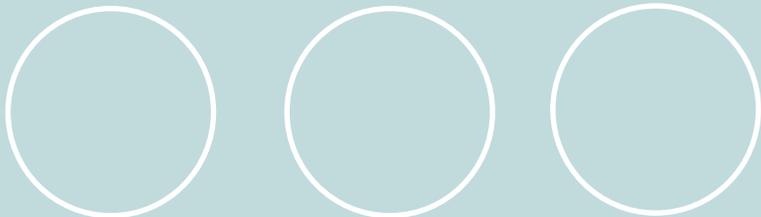
COMO PREENCHER ESSAS TABELAS?

DISTRIBUIÇÃO ABSOLUTA DE EAG

Corresponde ao número total de EAG/Susar ocorridos durante o período ao qual o relatório corresponde. Uma vez que um participante pode apresentar mais de um evento adverso grave, este número total pode ser diferente do número de participantes que apresentaram EAG.³

QUANTIDADE DE PARTICIPANTES NA PESQUISA

Corresponde ao total de participantes no centro de pesquisa clínica.



DISTRIBUIÇÃO RELATIVA DE EAG

TIPOS DE EAG

Corresponde ao critério de gravidade de cada EAG, conforme descrito no item 3.4 da Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS.

VALOR ABSOLUTO

Inserir a quantidade total ocorrida, no período correspondente, de cada tipo de EAG/SUSAR. É importante ressaltar que um mesmo EAG pode ser classificado com mais de um tipo de critério de gravidade (p. ex., um evento que gerou a necessidade de hospitalização e também risco a vida). Assim, o valor absoluto total na tabela pode vir a ser maior do que o número total de EAG (distribuição absoluta), não representando um erro de dados.³

VALOR RELATIVO

Para este campo é necessário calcular, para cada tipo de EAG/SUSAR, o seu percentual relativo ao número total de participantes no estudo. Assim como os outros dados inseridos na tabela, devem ser levados em consideração apenas os EAG ocorridos no período específico do relatório. Por exemplo, se ocorreram 2 EAG do tipo “dano permanente” (valor absoluto) e o centro recrutou 100 participantes (quantidade de participantes na pesquisa), o valor relativo para esse tipo de EAG é igual a 2%.³

Descrição detalhada dos casos em que houver sequela ou morte em decorrência da participação na pesquisa (e não por progressão da doença)

Estes casos devem ser descritos com o código do participante e do EAG, além do diagnóstico e a narrativa da ocorrência (quando ocorridos fora do Brasil, a narrativa desses eventos deve ser traduzida). Caso não haja eventos que atendam estes critérios, informar a ausência destes no relatório.

Descrição detalhada dos casos que requisitaram indenização ou outro tipo de demanda judicial

Esses casos também devem ser descritos com o código do participante e do EAG, além do diagnóstico e a narrativa detalhada da ocorrência, porém, a Carta Circular nº 13/2020 especifica que essa informação se aplica somente para relatórios consolidados de centros no Brasil. Assim, para relatórios de eventos ocorridos fora do país, não é necessário listar casos com demanda judicial. Na ausência de eventos para descrever, incluir esta informação no relatório.¹

COMUNICAÇÃO ENTRE CENTRO COORDENADOR E CENTROS PARTICIPANTES DE PESQUISA

Uma vez que pela Plataforma Brasil não é possível visualizar os relatórios consolidados dos outros centros participantes, a responsabilidade de compartilhar informações sobre os EAG ocorridos é do centro coordenador daquele estudo clínico. Deve haver uma comunicação interna própria para que todos os centros participantes tenham acesso a esses dados de EAG, tanto os relatados pelos outros centros do país como os Susar ocorridos em estudos internacionais.³

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. CONEP/SECNS/MS. Carta Circular nº 13/2020. Brasília: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; 2020.
2. CNES - Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 251, de 07 de agosto de 1997
3. SINDUSFARMA e ABRACRO. Entendimento e aplicação da Carta Circular nº 13/2020 - CONEP/SECNS/MS. 2021
4. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União; 2012.

SOFT SKILL

NEGOCIAÇÃO

Conhecer a área, pesquisar, indagar e examinar – com método e atenção – informações, situações ou ações relacionadas, mantendo entendimento e consenso em situações adversas. Compreender o que é negociável e o que a outra parte está desejando ou disposta a negociar.

GESTÃO ECONÔMICO- FINANCEIRA EM PESQUISA

● RAFAEL LEAL ZIMMER

A gestão econômico-financeira em pesquisa requer medidas de controle de custos, orçamentos e sistemas de controle adequados, avaliados por indicadores de desempenho. Os estudos de viabilidade econômica permitem identificar oportunidades de negócio e otimizar resultados.

A composição dos custos deve considerar insumos, profissionais, fatores organizacionais e tempo de realização. A análise contínua permite identificar problemas e atuar para evitar a falta de liquidez.

CONCEITUALIZAÇÃO DE SISTEMAS DE CUSTEIOS

Os conceitos a seguir são úteis na elaboração de sistemas de custeios e planos de viabilidade econômico-financeira na área de pesquisa.

CONCEITO DE GASTO EM PESQUISA

- ▶ **CUSTO:** tudo aquilo que é gasto diretamente na elaboração de um produto ou na prestação de serviço, como matérias-primas, salários dos funcionários que trabalham diretamente na produção, entre outros.
- ▶ **DESPESA:** tudo o que é gasto indiretamente na produção de um produto ou serviço, como gastos administrativos, contas de luz e água, material de limpeza, entre outros.

Por exemplo, em um projeto de pesquisa clínica, a remuneração dos profissionais de pesquisa que atuam diretamente na coleta de dados é um custo, enquanto o consumo de água da área onde a pesquisa é realizada é uma despesa, uma vez que não está diretamente ligado à produção dos dados.

CUSTEIO EM PESQUISA

Na pesquisa clínica os custos podem ser divididos em duas partes

- ▶ **CUSTOS DIRETOS:** aqueles que estão diretamente relacionados com a atividade, como o uso de insumos para a realização de uma ressonância magnética.
- ▶ **CUSTOS INDIRETOS:** aqueles que não estão diretamente relacionados, como os gastos com a energia elétrica utilizada. Para calcular esses custos é necessário adotar uma metodologia de rateio, o que pode gerar interpretações diferentes sobre o assunto.

O importante é adotar uma abordagem prática para entender os custos.

Os custos podem ser considerados **variáveis** ou **fixos**, ou seja, alguns aumentam ou diminuem de acordo com a produção ou com os serviços realizados, enquanto outros permanecem inalterados. Isso se aplica tanto aos **custos diretos** como aos **custos indiretos**. É importante lembrar, no entanto, que não há uma relação direta entre esses diferentes tipos de custos, mas há maneiras de relacioná-los para entender melhor o quadro geral.

Com base nesses conceitos é possível criar sistemas de custeio para calcular os custos de uma pesquisa em saúde.

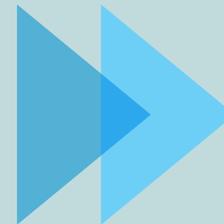
Os dois métodos mais usuais são o **custeio integral** e o **custeio por atividade**, este último é uma abordagem mais moderna e mais precisa para calcular os custos relacionados a protocolos clínicos.

SISTEMAS DE CUSTEIOS

Na pesquisa clínica é fundamental entender os conceitos do sistemas de custeio.

- ▶ **INTEGRAL:** neste sistema **TODOS** os custos são considerados.
- ▶ **POR ATIVIDADE:** nesta modalidade apenas custos diretos relacionados aos serviços são contabilizados.

Ao aplicar metodologias específicas de custeio, como o **orçamento base zero** ou o **orçamento por atividades**, é possível controlar os gastos e otimizar os recursos em pesquisas clínicas, permitindo projetar receitas, fluxo de caixa e desenvolvimento em relação ao mercado.



ORÇAMENTO EM PESQUISA

Na área de pesquisa clínica, quando se pensa em recursos financeiros, existem vários aspectos do orçamento que precisam ser levados em consideração, tais como os custos relacionados a:

- ▶ Materiais médicos.
- ▶ Medicamentos.
- ▶ Mão de obra.
- ▶ Despesas do setor.
- ▶ Insumos.

A identificação desse conjunto de gastos ajudará o gestor a decidir como alocar os recursos financeiros, se precisa investir mais ou se há necessidade de realizar corte de gastos em alguma área.

O orçamento é um excelente instrumento para entender como está o desempenho da instituição. Com ele é possível comparar o que está sendo realizado com o que foi inicialmente planejado. Mas é claro que isso dependerá de cada empresa, do seu perfil e como os recursos estão sendo utilizados. A gestão adequada do orçamento permite identificar tanto os pontos positivos como as limitações. Algumas dessas vantagens e limitações foram destacadas por Lunke, conforme mostramos a seguir.²

VANTAGENS RELACIONADAS AO ORÇAMENTO

- ▶ Exige a definição prévia dos objetivos, diretrizes, políticas e medidas de desempenho para as áreas de responsabilidade.
- ▶ Força a comunicação, a integração e a participação de todos os entes da organização.
- ▶ Proporciona uma visão sistêmica das operações, identificando e suprimindo as restrições e os gargalos, gerando mais eficiência, eficácia e economia nas operações.
- ▶ Aumenta a possibilidade de coordenação e controle das atividades organizacionais, bem como auxilia no atingimento das metas.
- ▶ Define objetivos e metas específicas que podem se tornar *benchmarks* ou indicar padrões de desempenho, assim como permite prever quando essas medidas vão ser atingidas.

LIMITAÇÕES RELACIONADAS AO ORÇAMENTO

- ▶ Longo tempo de execução e elaboração.
- ▶ Uso de tendências históricas para estabelecimento dos objetivos.
- ▶ Apresentação exclusiva da visão financeira, transformando-o apenas em um planejamento financeiro.
- ▶ Análise dos resultados após decorrido tempo dificulta correções imediatas.
- ▶ Excessiva associação dos custos na elaboração do orçamento.

DEFINIÇÃO DO PREÇO DE VENDA

Na área de pesquisa clínica é de extrema importância aplicar metodologias de custeio para garantir a qualidade das operações econômicas relacionadas aos serviços de saúde.

Uma das etapas cruciais do processo relacionado à pesquisa clínica constitui-se na identificação dos fatores que compõem a elaboração e definição do preço de venda para um serviço prestado.

É necessário destacar que **custo** e **preço** são conceitos distintos.

- ▶ **CUSTO** diz respeito aos gastos necessários para executar um serviço.
- ▶ **PREÇO DE VENDA** refere-se ao custo acrescido da margem de lucro, que pode ser um valor fixo ou um percentual.

Em outras palavras, o custo é o que a empresa gasta para oferecer o serviço, enquanto o preço de venda é o valor pelo qual o serviço é comercializado.

Dessa forma, entender a diferença entre custo e preço de venda é fundamental para a definição de estratégias de precificação e para garantir que os serviços prestados sejam viáveis financeiramente, ao mesmo tempo que permitam manter a qualidade e a eficiência na pesquisa clínica.

PREÇO = Custo + Margem (fixa)

PREÇO = Custo + Margem (percentual)

Na pesquisa clínica, a definição do enfoque adequado para estabelecer o preço de venda de um produto ou serviço é crucial. Pode-se optar por um enfoque mercadológico ou financeiro.

- ▶ **ENFOQUE MERCADOLÓGICO:** visa a competição com outras ofertas do mesmo serviço, capturando oportunidades de mercado, clientes diversos e aquisições alternativas.
- ▶ **ENFOQUE FINANCEIRO:** busca manter o valor patrimonial, repor os fatores de produção e aumentar o valor da empresa.

A escolha do enfoque correto deve levar em conta os objetivos da instituição e os financeiros.

POSSÍVEIS ENFOQUES PARA DEFINIÇÃO DO PREÇO DE VENDA

ENFOQUE MERCADOLÓGICO

Competitividade

PREÇO / VALOR

Manutenção do valor patrimonial

ENFOQUE FINANCEIRO

FATORES DETERMINANTES DO PREÇO DE VENDA

De acordo com Lunkes (2010), vários fatores podem influenciar a formação do preço de venda na área da saúde, incluindo objetivos da organização, estrutura de custos, ação governamental, situação da demanda, posicionamento competitivo e uso de tecnologia.

Embora o principal objetivo de uma instituição hospitalar seja o cuidado com a vida, é importante considerar os princípios de preço e valor para garantir a sobrevivência do negócio a longo prazo.

Os **objetivos da organização** podem ser sociais, com preços mais baixos para atrair clientes que procuram valores acessíveis, ou voltados para criação/manutenção de uma imagem diferenciada, visando uma população com poder aquisitivo mais elevado, em que o valor esteja relacionado à qualidade e aos benefícios dos serviços.

$$\text{VALOR} = \frac{\text{Utilidade (atributos)}}{\text{Preço}}$$

A **estrutura de custos** é um fator decisório na definição dos preços de serviços de saúde. O custeio integral é comumente utilizado, mas o custeio por atividades também pode ser aplicado.

Instituições de saúde pública sofrem com **ação governamental**, que estabelece previamente os valores a serem pagos pelos serviços. Diferentemente das pesquisas clínicas onde é possível em adequada negociação o pagamento pelos serviços a serem realizados.

INDICADORES E FERRAMENTAS ECONÔMICO-FINANCEIROS EM PESQUISA

Preços também podem ser diferenciados de acordo com a **demanda, tempo, espaço e tipo de serviço**. Por exemplo, exames de imagens em horários alternativos podem aumentar tanto a competitividade como a receita das instituições.

A estratégia de preços também deve levar em consideração a **concorrência**, estabelecendo preços fixos e avaliando os aspectos da instituição. Práticas desleais, como o *dumping*, devem ser evitadas.

Outro fator relacionado à determinação do preço de venda refere-se a **tecnologia**, ou seja, instituições com tecnologias mais atuais têm maior liberdade na definição de preços.

O desenvolvimento de melhorias na oferta de serviços a partir de novos processos ou da aquisição de equipamentos para a qualificação das atividades ofertadas pela instituição de saúde deve buscar orientar as suas práticas para alguns indicadores econômico-financeiro como: ponto de equilíbrio, *payback* e capital de giro.

PONTO DE EQUILÍBRIO

Em um projeto de pesquisa clínica é importante avaliar o **ponto de equilíbrio** para determinar o número de participantes necessários para cobrir as despesas do projeto. Isso está relacionado à gestão do projeto e ao equilíbrio entre despesas e receitas.

O ponto de equilíbrio pode ser **operacional**, **econômico** ou **financeiro**, dependendo do objetivo.



O ponto de equilíbrio operacional indica o valor necessário para cobrir despesas básicas; o econômico, para obter lucro mínimo e, o financeiro, para igualar as entradas e saídas de caixa, incluindo depreciações e amortizações.

► **REPRESENTAÇÃO DOS FATORES RELACIONADOS AO PONTO DE EQUILÍBRIO.**



► **EQUAÇÕES PARA CÁLCULO DE PONTO DE EQUILÍBRIO**

TIPO	OBSERVAÇÃO	EQUAÇÃO
OPERACIONAL	Custos e despesas	$PEO = \frac{CF}{p - CVu}$
CONTÁBIL	Lucro = zero	$PEC = \frac{CF + 0}{p - CVu}$
ECONÔMICO	Lucro mínimo	$PEE = \frac{CF + \text{Lucro Mínimo}}{p - CVu}$
FINANCEIRO	Entradas e saídas do caixa	$PEF = \frac{CF - \text{Depr} + \text{Amort}}{p - CVu}$

CF, custo fixo;
p, preço de venda unitário;
CVu, custo variável unitário;
Depr, Depreciação;
Amort, amortização.

PAYBACK

Ao avaliar um projeto em um centro de pesquisa é importante identificar os investimentos necessários e calcular o tempo de retorno do investimento, conhecido como payback.

O *payback* mede o tempo necessário para recuperar o investimento e pode ser calculado com base no fluxo de caixa esperado ou descontado, considerando a desvalorização do dinheiro no tempo.

O *payback* é uma ferramenta robusta para avaliar projetos e decidir se devem ser aceitos ou rejeitados.



▶ EQUAÇÕES PARA CÁLCULO DO PAYBACK

TIPO	OBSERVAÇÃO	EQUAÇÃO
Médio	Baseado no fluxo médio de caixa	$= \text{Investimento} - \frac{\sum FC}{N}$
Descontado	Valor presente do fluxo de caixa	$= \text{Investimento} - \sum \frac{FC}{(1+i)^n}$

FC, fluxo de caixa; **i**, valor no tempo; **n**, tempo.

CAPITAL DE GIRO

O **capital de giro** é crucial para garantir a solvência e a confiabilidade de uma instituição, pois permite o cumprimento de compromissos financeiros com fornecedores.

Na pesquisa clínica, o capital de giro é essencial para financiar as operações e garantir a continuidade das atividades, como a aquisição de insumos e pagamento de contas.

A falta de recursos financeiros pode não apenas dificultar a operação, mas também levar à insolvência financeira e prejudicar o funcionamento adequado da pesquisa.



REFERÊNCIAS

1. BEULKE, Rolando; BERTO, Dalvio José. Gestão de custos e resultado nasaúde: Hospitais, clínicas, laboratórios e congêneres. 3 ed. rev., ampl. São Paulo: Saraiva, 2005.
2. LUNKES, João Rogério. Manual de orçamento. 2. ed. São Paulo: Atlas, 2010.
3. NETO, Alexandre Assaf. Finanças corporativas e valor. 6ed. São Paulo: Atlas, 2012.

SOFT SKILL

VISÃO SISTÊMICA

A estrutura necessária para conduzir estudos clínicos requer responsabilidade profissional e uma visão ampla com foco em resultados. Isso, também, envolve outras habilidades como, planejamento e organização.

INFRAESTRUTURA DO CENTRO DE PESQUISA

● CARLOS ALBERTO MELOTTO

A criação de um centro de pesquisa capaz de realizar ensaios clínicos tem se mostrado uma tarefa desafiadora para os gestores de instituições públicas e privadas. É inegável que a abordagem apropriada para superar esses desafios requer uma visão sistêmica que considere as dimensões de estrutura, processos e pessoas.

Cumprido ressaltar que a estrutura, os processos e as pessoas são elementos interdependentes e podem afetar uns aos outros.

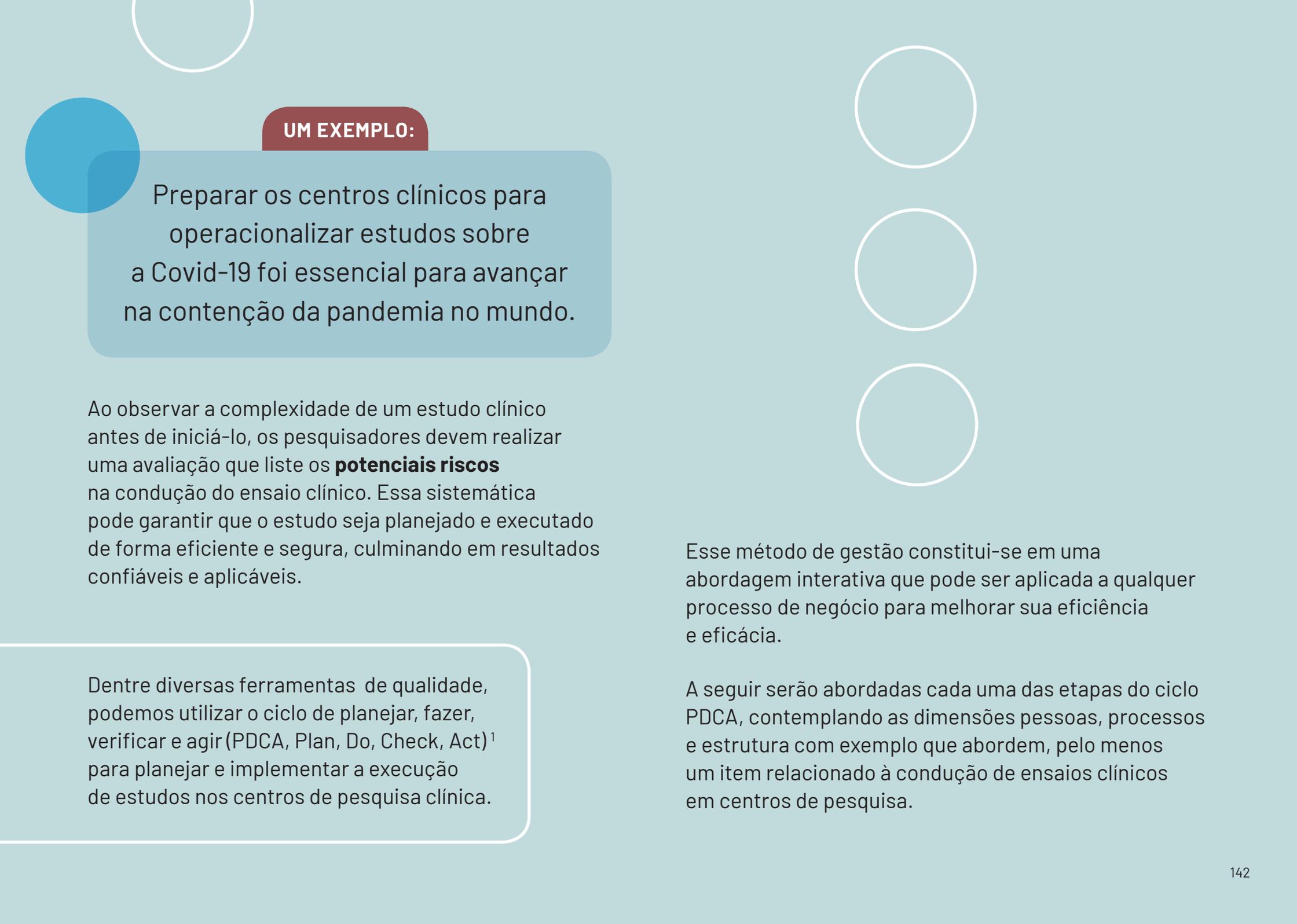
UM EXEMPLO:

A falta de recursos financeiros pode limitar a contratação de profissionais para atender às demandas dos ensaios clínicos ou restringir a disponibilidade de instalações e de equipamentos necessários e adequados.

Em face a esses desafios, é fundamental que os centros de pesquisa estejam preparados para se adaptar aos novos cenários, nos quais as mudanças são cada vez mais rápidas e desafiadoras.

Uma **visão sistêmica** sobre todos os processos envolvidos na pesquisa clínica permite aos gestores melhorar a compreensão dos desafios e atuar nas oportunidades que os cenários atuais oferecem.





UM EXEMPLO:

Preparar os centros clínicos para operacionalizar estudos sobre a Covid-19 foi essencial para avançar na contenção da pandemia no mundo.

Ao observar a complexidade de um estudo clínico antes de iniciá-lo, os pesquisadores devem realizar uma avaliação que liste os **potenciais riscos** na condução do ensaio clínico. Essa sistemática pode garantir que o estudo seja planejado e executado de forma eficiente e segura, culminando em resultados confiáveis e aplicáveis.

Dentre diversas ferramentas de qualidade, podemos utilizar o ciclo de planejar, fazer, verificar e agir (PDCA, Plan, Do, Check, Act)¹ para planejar e implementar a execução de estudos nos centros de pesquisa clínica.

Esse método de gestão constitui-se em uma abordagem interativa que pode ser aplicada a qualquer processo de negócio para melhorar sua eficiência e eficácia.

A seguir serão abordadas cada uma das etapas do ciclo PDCA, contemplando as dimensões pessoas, processos e estrutura com exemplo que abordem, pelo menos um item relacionado à condução de ensaios clínicos em centros de pesquisa.

ETAPAS DO CICLO PDCA COM AS DIMENSÕES DE PESSOAS, PROCESSOS E ESTRUTURA

▶ PLANEJAR (PLAN)

PESSOAS

Identificar as competências necessárias para a equipe de pesquisa clínica que irá realizar o ensaio clínico. Atribuir as responsabilidades para cada membro da equipe.

PROCESSOS

Identificar os procedimentos operacionais padrão (POP) que serão utilizados na condução dos ensaios clínicos

ESTRUTURA

Identificar os recursos necessários para realizar os ensaios clínicos, incluindo equipamentos, suprimentos, espaço físico, sistemas de informação, entre outros.

▶ EXECUTAR (DO)

PESSOAS

Garantir que a equipe de pesquisa clínica esteja devidamente treinada e capacitada para realizar as atividades do ensaio clínico.

PROCESSOS

Realizar o recrutamento e a seleção de participantes para o estudo, conduzir as avaliações clínicas, coletar dados de acordo com os procedimentos estabelecidos, monitorar o progresso do estudo, fazendo os ajustes necessários.

ESTRUTURA

Garantir que os recursos estejam disponíveis e sejam mantidos durante todo o período do estudo. Checar os equipamentos e os suprimentos utilizados no estudo e realizar as manutenções e reposições conforme padrões de qualidade estabelecidos.



▶ VERIFICAR (CHECK)

PESSOAS

Monitorar o desempenho da equipe de pesquisa clínica, avaliar a satisfação dos participantes do estudo e fornecer *feedback* regular.

PROCESSOS

Verificar se os POP estão sendo seguidos corretamente.

ESTRUTURA

Monitorar o uso dos recursos, verificar se os equipamentos estão funcionando adequadamente e avaliar a disponibilidade de suprimentos.

▶ AGIR (ACT)

PESSOAS

Fazer ajustes na equipe de pesquisa clínica se necessário, fornecer treinamentos adicionais e oferecer incentivos para melhorar o desempenho.

PROCESSOS

Implementar adequações nos procedimentos padrão, avaliar a eficácia das mudanças.

ESTRUTURA

Realizar manutenções e reparos nos equipamentos, fazer reposições de suprimentos e avaliar a necessidade de recursos adicionais.

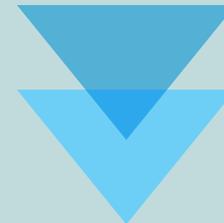
A IMPORTÂNCIA DO PDCA

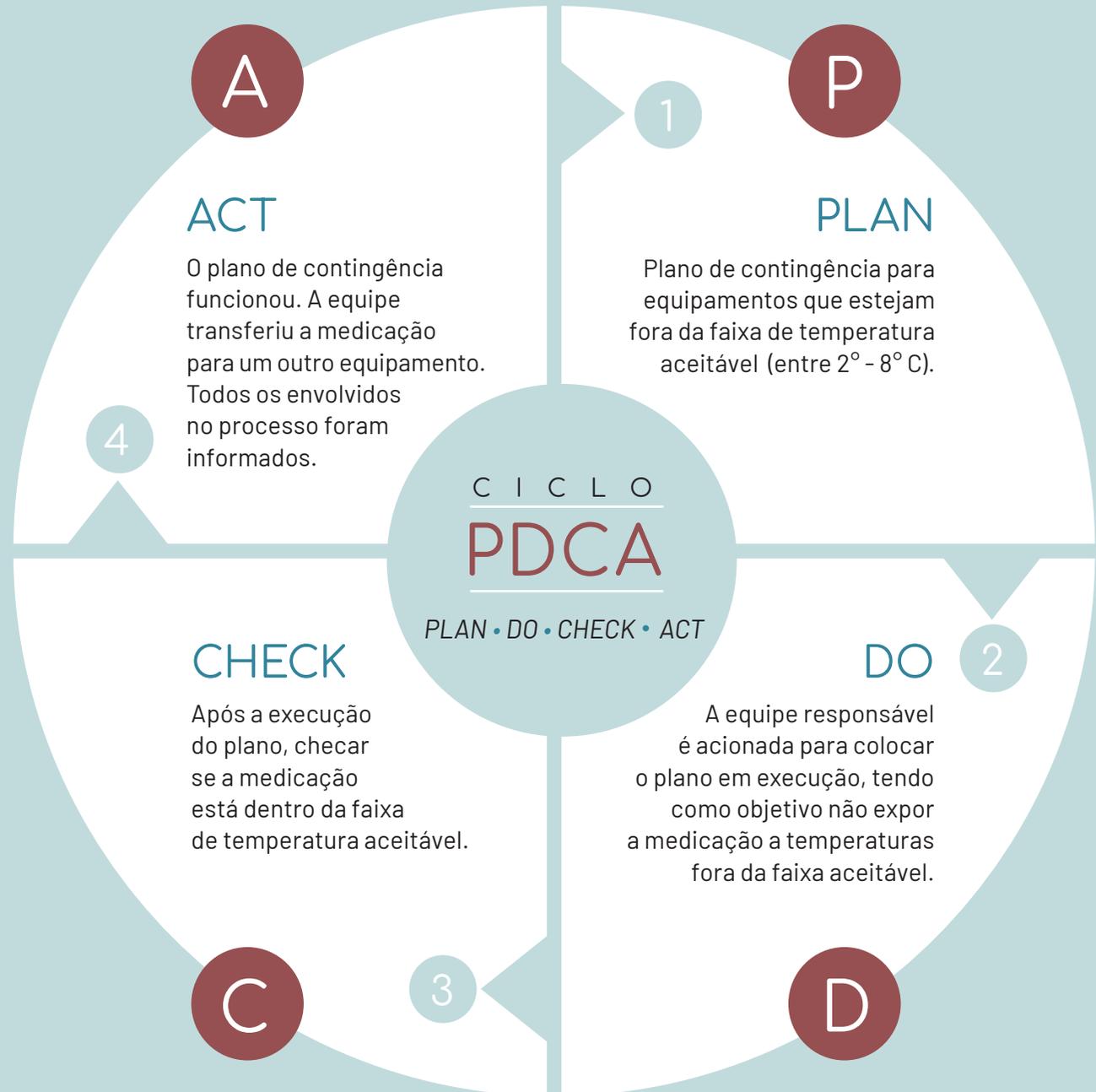
O PDCA pode ser uma ferramenta útil em qualquer nível organizacional, bem como na execução de ensaios clínicos em centros de pesquisa, visto que ele pode integrar as etapas produtivas e envolver todos os atores. O caráter interdisciplinar é imprescindível na pesquisa clínica, uma vez que a realização dos estudos demanda competências e saberes específicos de diferentes campos do conhecimento².

UM EXEMPLO:

EXCURSÃO DE TEMPERATURA E UM EQUIPAMENTO DE REFRIGERAÇÃO NO CICLO PDCA.

PROBLEMA: O equipamento está operando fora da faixa de temperatura aceitável para o produto sob investigação. Faixa correta para esse produto investigacional 2°C a 8°C, no entanto o equipamento está operando em 9°C.





Uma série de questionamentos devem ser feitos antes de administrar um centro de pesquisa clínica. Pensar sobre esses questionamentos não garantem o sucesso do centro de pesquisa, no entanto, poderá auxiliar para a busca de resultados excelentes e mantendo a segurança dos participantes nos estudos.

QUESTIONAMENTOS IMPORTANTES SOBRE A INFRAESTRUTURA NECESSÁRIA PARA CONDUZIR OS ESTUDOS CLÍNICOS

QUANTO ÀS PESSOAS

- ▶ Qual é o tamanho da equipe necessária para administrar o centro de pesquisa clínica?
- ▶ Quais são as habilidades necessárias para cada membro da equipe?
- ▶ Quantos estudos o centro poderá conduzir sem comprometer a qualidade dos serviços prestados?
- ▶ Como o centro de pesquisa irá se comunicar com o corpo clínico de pesquisadores e envolvê-los como atores na sustentabilidade do negócio?

QUANTO À ÁREA (DIMENSIONAMENTO DO CENTRO)

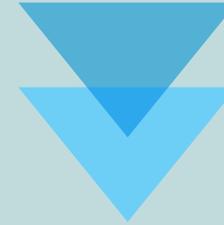
- ▶ Todos os serviços relacionados ao estudo clínico serão prestados no centro de pesquisa?
- ▶ Quais são os equipamentos e instalações necessários para o centro de pesquisa clínica?

QUANTO AO PLANEJAMENTO

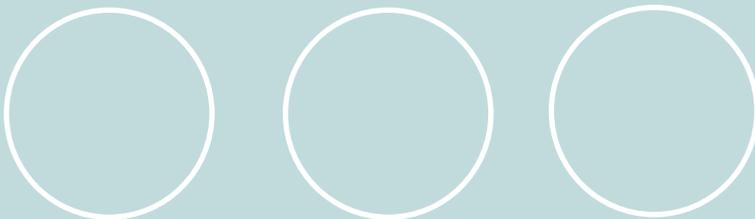
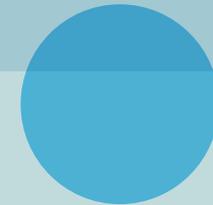
- ▶ Qual é o orçamento necessário para montar e manter o centro de pesquisa clínica?
- ▶ Como serão financiadas as atividades do centro de pesquisa clínica?
- ▶ Como será gerenciado o recrutamento de pacientes para participação em estudos clínicos?
- ▶ Como o centro de pesquisa clínica irá garantir a segurança dos pacientes envolvidos nos estudos clínicos?
- ▶ Como será garantida a qualidade dos dados coletados durante os estudos clínicos?

QUANTO À ESTRATÉGIA

- ▶ Como será a estratégia de marketing e divulgação do centro de pesquisa clínica?
- ▶ Como o centro de pesquisa clínica irá se posicionar no mercado de pesquisa clínica?
- ▶ Quais as especialidades de interesse e as fases de pesquisa (I, II, III) nas quais é possível participar, considerando a estrutura do centro?
- ▶ Como o centro de pesquisa irá se comunicar e colaborar com outras instituições de pesquisa, indústrias farmacêuticas e outras organizações relevantes?



Essas perguntas são importantes para ajudar a definir os objetivos, a estratégia e a operação do centro de pesquisa clínica.



REFERÊNCIAS

1. Chiavenato I. Introdução à teoria geral da Administração. 9. ed. Barueri: Editora Manole; 2014.
2. Thomas C, Dean B, Fowler D. Quality time: The art of QA program development for research site. Research Practitioner [Internet]. 2003 [acesso em 2023 mar 20];4(6). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/242186312_Quality_time_The_art_of_QA_program_development_for_research_sites.

SIGLÁRIO

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARO	Organização acadêmica de pesquisa (<i>academic research organization</i>)
AWB	Air Way Bill
BPC	Boas Práticas Clínicas
CAPA	Ações corretivas, ações preventivas
CE	Comunicado especial
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Conep	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
Copec	Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos
CRA	Monitores (<i>clinical research associates</i>)
CRC	Coordenador de pesquisa clínica (<i>clinical research coordinator</i>)
CRF	Formulário de relato de caso (<i>case report form</i>)
CRO	Organização representativa de pesquisa clínica (ORPC ou CRO, <i>clinical research organization</i>)
CTA	Monitor assistente (<i>clinical trial assistants</i>)
CTM	Gerente de pesquisa clínica (<i>clinical trial manager</i>)
CV	Curriculum Vitae
DCS	Data clarification form

DDCM	Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento Experimental
DMC	<i>Data Monitoring Committees</i>
DP	Desvios de protocolo
EA	Eventos adversos
EAG	Eventos adversos graves
EDC	Captura eletrônica de dados (<i>electronic data capture</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPPE-HCPA	Escritório de Projetos e Parcerias Estratégicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
eCRF	Formulário de relato de caso eletrônico (<i>electronic case report form</i>)
ePRO	Questionários eletrônicos para desfechos reportados pelo paciente (<i>electronic patient reported outcome</i>)
eTMF	<i>Electronic master file</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAEC	Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico
FDA GMP	<i>Food and Drug Administration</i> <i>Good Manufacturing Practice</i>
GCP	Boas Práticas Clínicas (<i>Good Clinical Practices</i>)
GRU	Guia de Recolhimento da União

HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IATA	<i>International Air Transport Association</i>
ICH	Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos em Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>)
IN	Instrução Normativa
IP	Produto sob investigação (<i>investigational product</i>)
IRB	Institutional Review Board
ISF	Arquivo do centro (<i>investigator site file</i>)
IVRS	Sistema interativo de resposta por voz (<i>interactive voice response system</i>)
IWRS	Sistema interativo de resposta por Web (<i>interactive web response system</i>)
JCAHO	<i>Commission on Accreditation of Health Care Organizations</i>
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados Individuais
MSL	<i>Medical science liaison</i>
N/A	Não aplicável (<i>not applicable</i>)
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
ORPC	Organização Representativa de Pesquisa Clínica

PI	Investigador principal (<i>principal investigator</i>)
PICCAP	Programa Institucional de Cursos de Capacitação e Aperfeiçoamento Profissional
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
POP	Procedimento operacional padrão
RBM	Monitoria baseada em risco (<i>risk-based monitoring</i>)
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RERB	Comitê de Revisão de Ética em Pesquisa (<i>Research Ethics Review Board</i>)
SC	Coordenador de estudos (<i>study coordinator</i>)
SDV	Documento-fonte (<i>source document verification</i>)
SIP	Shared platform investigator
SIV	Visita de início do estudo (<i>site initiation visit</i>)
Susar	Eventos adversos graves suspeitos e inesperados (<i>suspected unexpected serious adverse reaction</i>)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TMF	Arquivo mestre do estudo (<i>trial master file</i>)
UTI	Unidade de terapia intensiva

EPÍLOGO




/// Vera Lorentz de Oliveira-Freitas

Coordenadora de estudos com especialização em Pesquisa Clínica pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz/SP. MBA em Gestão em Serviços de Saúde pela UniRitter. Mestre e Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

“Quanto mais engajada a equipe – coordenador de estudos, assistentes de pesquisa e equipe médica –, melhores serão os resultados para os participantes de pesquisa e para as instituições envolvidas”.

Durante a leitura do *Guia*, o leitor foi conduzido a refletir sobre suas potenciais habilidades. Nesse sentido, a partir do Capítulo 2, cada capítulo foi associado a uma *soft skill* para que a leitura pudesse contribuir e estimular o desenvolvimento profissional na área da pesquisa clínica. Sendo a atividade de coordenador de estudos ainda muito recente, ousamos destacar onze *soft skills* e elencamos seis delas como diferenciais para o perfil do coordenador de estudos.

O fim de um livro traz muitas oportunidades de fazer um balanço do que foi lido e, sobretudo, a preciosa chance de iniciar algo novo. Como um exercício, com base nas *soft skills* apresentadas ao longo do *Guia de referência para coordenadores de estudos*, identifique e anote seus pontos fortes e aqueles em que é possível melhorar! Um(a) coordenador de estudos não é só *multitarefa*, por exemplo. Faça uma auto-análise e avalie onde é necessário investir: comunicação efetiva, organização, planejamento, capacidade analítica, ética, senso de urgência, visão sistêmica, atenção ao detalhe, trabalho em equipe ou negociação. Além dessas *soft skills*, considere a proatividade e a flexibilidade como habilidades muito importantes para ter sucesso nessa área.

Com base nessa análise, o que faz mais e menos sentido para você alcançar resultados acima da média junto à sua equipe?

PONTOS FORTES

PONTOS A MELHORAR

