

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

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

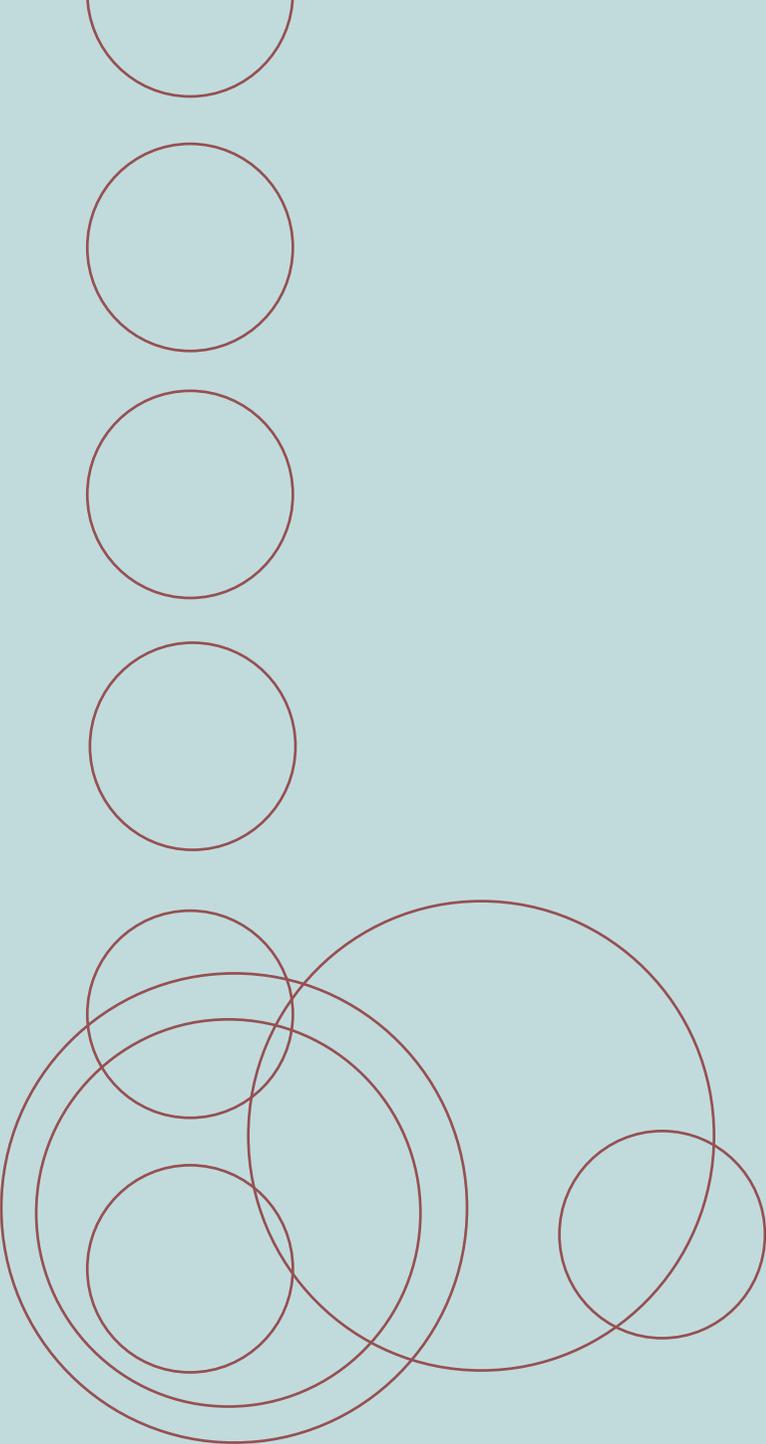
Apesar de ser considerado arcaico por muitos, o uso de tabelas ainda é muito comum no processo de monitoria. As tabelas podem ser usadas para registrar datas, relatar pendências, realizar contabilidade de materiais, dentre outras funções essenciais para a monitoria. No entanto, é importante também que 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.