

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Editor: Álvaro Avezum

Monitoria em estudos clínicos

Monitoring visits in clinical research

Lilian Mazza Barbosa¹, Lígia Nasi Laranjeira², Marina Braga Cesar¹, Tatiana Midori Miyaoka¹, Hélio Penna Guimarães³, Álvaro Avezum⁴

RESUMO

A realização de um estudo clínico engloba múltiplas facetas, envolvendo sujeitos de pesquisa, investigadores clínicos e patrocinadores, no intuito de consolidar de forma objetiva e fidedigna a execução do protocolo de estudo e conseqüente geração de sólidas e robustas conclusões. A monitoria de um estudo clínico tem por objetivos garantir a segurança do sujeito de pesquisa e do pesquisador, ava-

liar a rastreabilidade dos dados e sua efetiva presença em documentos-fontes, avaliar a adequada adesão às normas de boas práticas clínicas (*Good Clinical Practices – GCPs*) e às resoluções vigentes no País e, por fim, assegurar qualidade e idoneidade de dados. Este artigo descreve os objetivos da monitoria, as responsabilidades do monitor e alguns aspectos importantes sobre a visita de monitoria em um centro de pesquisa clínica.

INTRODUÇÃO

A necessidade da realização de monitoria e auditoria para a condução de um estudo clínico surgiu com recomendação da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e do próprio Manual Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), com o objetivo de avaliar se normas e diretrizes do Manual de Boas Práticas Clínicas GCP/BPC eram praticadas nas instituições que realizam pesquisa clínica. De acordo com o ICH-GCP, a monitoria é definida como a atividade de acompanhamento do progresso de um estudo clínico e a garantia de que ele é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais-padrão (POP), as boas práticas clínicas (GCPs) e as exigências regulatórias aplicáveis^{1,2,3}.

De modo geral, a monitoria propicia ao centro de pesquisa adequada organização e preparo para a eventual visita de audito-

ria do patrocinador ou órgão regulatório nacional ou internacional, dependendo do tipo de pesquisa clínica.

As inspeções para condução dos estudos clínicos têm como principal objetivo a verificação *in loco* do cumprimento das regras de condução do estudo e proteção dos direitos e bem-estar de todos os sujeitos de pesquisa que participam dos estudos clínicos. Os principais órgãos de inspeções são: *US Food and Drug Administration* (FDA), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos (Cepec)².

Neste cenário, apesar de freqüentemente os centros de pesquisa erroneamente considerarem a figura do monitor como “alguém sempre à procura de erros”, é importante ressaltar que a monitoria propicia ao centro de pesquisa a possibilidade de condução adequada do estudo, a segurança do sujeito de pesquisa e que os dados coletados sejam consistentes.

1 Monitoras de Estudos Clínicos da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2 Coordenadora de Estudos Clínicos da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3 Médico-Assistente da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

4 Diretor da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: Lilian Mazza Barbosa. Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dante Pazzanese, 500, 1º andar, Ibirapuera – 04012-909 – São Paulo, SP. Fone/fax: (11) 5085-6352. E-mail: lilianmazza@dantepazzanese.org.br

FUNÇÕES DO MONITOR

O monitor, seguindo as solicitações do patrocinador e de normatizações nacionais e internacionais, deve assegurar adequada condução e documentação do estudo, por meio de ações descritas a seguir de acordo com o ICH-GCP^{1,2,3,4,5,6,7}:

- Atuar como principal meio de comunicação entre o patrocinador e o investigador;
- Verificar as qualificações do investigador e garantir que os recursos mantenham-se adequados durante todo o período do estudo;
- Verificar se o investigador segue o protocolo e as emendas aprovadas, e a obtenção prévia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da inclusão do paciente no estudo;
- Assegurar que a obtenção do TCLE pelo investigador seja voluntária e que o sujeito de pesquisa exerça o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, astúcia ou outra forma de restrição posterior;
- Assegurar que o investigador receba a Brochura do Investigador e todos os documentos e materiais necessários para a condução adequada do estudo e o seguimento das instâncias regulatórias aplicáveis;
- Assegurar que o investigador e sua equipe estejam adequadamente informados sobre o estudo;
- Avaliar se o investigador está incluindo somente sujeitos elegíveis ao estudo;
- Relatar índice de recrutamento de pacientes;
- Verificar se os documentos-fontes e outros registros do estudo estão corretos, completos, atualizados e arquivados;
- Verificar se o investigador fornece todos os relatórios solicitados, as notificações, aplicações e submissões;
- Avaliar se os dados requeridos pelo protocolo são relatados com precisão nas fichas clínicas (CRF) e coerentes com os documentos-fontes; se eventos adversos (EA), medicamentos concomitantes e doenças intercorrentes são relatados de acordo com o protocolo na ficha clínica (*clinical report form – CRF*);
- Avaliar se todas as exclusões e desistências dos pacientes admitidos no estudo são relatados e explicados nas CRFs e no documento-fonte;
- Informar ao investigador sobre a inconsistência de dados da CRF quando comparada com o documento-fonte. O monitor deve assegurar que as correções apropriadas sejam feitas, datadas, explicadas, se for necessário, e rubricadas pelo investigador ou membro de sua equipe autorizado para tal função. Essa autorização deve estar documentada;

- Avaliar se todos os EAs estão adequadamente relatados dentro dos prazos requeridos pela GCP, pelo protocolo, pelo CEP, pelo patrocinador e pelas exigências regulatórias aplicáveis;
- Assegurar que o investigador mantenha os documentos essenciais para a condução do estudo clínico;
- Comunicar desvios ao protocolo, aos Procedimentos Operacionais Padrão; a GCP e as exigências regulatórias aplicáveis ao investigador e prevenir a repetição dos desvios detectados;
- Verificar se os produtos sob investigação são fornecidos somente aos pacientes avaliados previamente e se a dose administrada é a especificada pelo protocolo;
- Assegurar que os pacientes receberam instruções a respeito de uso, manuseio, armazenamento e devolução dos produtos sob investigação;
- Assegurar que recebimento, uso e devolução dos produtos sob investigação nos centros de pesquisa são controlados e documentados adequadamente, além de estarem de acordo com as exigências regulatórias aplicáveis e com o patrocinador.

O monitor tem como objetivo verificar se o Centro de Pesquisa está conduzindo o estudo clínico de acordo com os cinco princípios da declaração de⁸:

- 1 - A pesquisa clínica deve adaptar-se aos princípios morais e científicos que justificam a pesquisa médica e deve ser baseada em experiências de laboratório e com animais ou em outros fatos cientificamente determinados.
- 2 - A pesquisa clínica deve ser conduzida somente por pessoas cientificamente qualificadas e sob a supervisão de alguém medicamente qualificado.
- 3 - A pesquisa não pode ser legitimamente desenvolvida, a menos que a importância do objetivo seja proporcional ao risco inerente à pessoa exposta.
- 4 - Todo projeto de pesquisa clínica deve ser precedido de cuidadosa avaliação dos riscos inerentes, em comparação aos benefícios previsíveis para a pessoa exposta ou para outros.
- 5 - Precaução especial deve ser tomada pelo médico ao realizar a pesquisa clínica na qual a personalidade da pessoa exposta é passível de ser alterada pelas drogas ou pelo procedimento experimental.

VISITAS DE MONITORIA

As visitas de monitoria servem como elo entre o patrocinador e o investigador, são importantes para que o estudo seja conduzido

de acordo com as boas práticas clínicas e tenha qualidade e integridade dos dados obtidos^{1,5,9}.

As visitas são divididas em:

- **Visita de pré-estudo/seleção:** é a visita de avaliação e seleção do centro. Nessa visita alguns dos pontos avaliados são: infra-estrutura do centro de pesquisa, profissionais envolvidos (experiência técnica e disponibilidade), capacidade de recrutamento de sujeitos de pesquisa, procedimentos operacionais-padrão, capacidade e agilidade do Comitê de Ética em pesquisa para avaliar o projeto, agilidade para avaliação e acordo contratual, entre outros.
- **Visita de iniciação:** é realizada no centro de pesquisa, logo após a aprovação do protocolo pelas instâncias regulatórias [Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)], quais sejam necessárias, e antes da seleção e inclusão de pacientes. Em estudos que envolvam medicamentos, o ideal é realizar a visita de iniciação quando o medicamento do estudo já estiver no centro de pesquisa. Nessa visita, todos os itens relatados da visita de seleção de centros serão confirmados e todos os procedimentos envolvidos no estudo bem como o protocolo são explicados detalhadamente, e a equipe é treinada para realizar o projeto.
- **Visita intermediária:** é iniciada quando há inclusão dos primeiros sujeitos de pesquisa e sua periodicidade dependerá da necessidade e do plano de monitoria específico para o estudo; é nessa visita que serão avaliadas a qualidade, a exatidão e a integridade dos dados relatados no estudo clínico, assegurando que são precisos, completos e disponíveis para verificação no documento-fonte. Além disso, o monitor assegura que o centro de pesquisa segue as boas práticas clínicas, garantindo, dessa forma, a segurança do sujeito de pesquisa. Em estudos com medicamento, o monitor verifica se o armazenamento deste está adequado e se a contabilidade da droga está sendo realizada. Se houver armazenamento de amostras biológicas, estas deverão também ser avaliadas.
- **Visita final ou de fechamento do estudo:** deve ser realizada quando todos os sujeitos de pesquisa tenham

completado o estudo. Conferir se todos os dados foram realmente coletados e verificados e realizar a avaliação final do estudo. O centro só poderá ser fechado após todas as pendências terem sido resolvidas.

RELATÓRIOS DE MONITORIA

De acordo com o GCP/ICH, o monitor deve submeter um relatório escrito ao patrocinador após cada visita ao centro de pesquisa ou contato telefônico. Esses relatórios devem incluir a data, o centro, o nome do monitor e o nome do investigador ou de outros integrantes da equipe contatados, um resumo das declarações do monitor sobre achados/fatos significativos, desvios e deficiências, conclusões, ações tomadas ou a serem tomadas e/ou recomendadas a fim de garantir a adesão ao protocolo^{2,4}.

Convém citar que é direito do investigador e dever do monitor o fornecimento de relatório também ao investigador para que este possa estar ciente dos achados de monitoria de seu centro e estabelecer a programação de correção destes.

A análise e o acompanhamento do relatório de monitoria com o patrocinador devem ser documentados por um representante por ele designado.

CONCLUSÃO

A monitoria de um estudo clínico é de fundamental auxílio ao pesquisador para a condução de um projeto de pesquisa dentro das boas práticas clínicas, prevenindo erros, desvios e fraudes, e promovendo melhoria da qualidade e da segurança do sujeito de pesquisa e do próprio pesquisador, e seguimento dos princípios éticos e regulatórios fundamentais à pesquisa clínica de qualidade inquestionável.

REFERÊNCIAS

1. Lousana G. Procedimento Operacional Padrão (POP) e sua importância na garantia e qualidade do Centro de Pesquisa. In: Lousana G. Boas Práticas Clínicas nos Centros de Pesquisa. Rio de Janeiro: Revinter, 2005, p.29-35.
2. ICH/GCP. Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Brookwood Medical Publication; 1996.
3. Guideline on Data Monitoring Committees, Committee for Medical Products for Human Use (CHMP), London 27 July 2005. EMEA/CHMP/EWP/5872/03.
4. Documento das Américas (Organização Pan-Americana de Saúde). Disponível em: www.opas.org.br.
5. Oliveira GG. Ensaios Clínicos: Princípios e Prática. 1.ed. Brasília: Anvisa, 2006.
6. Código de Nuremberg, Tribunal Internacional de Nuremberg, 1947.
7. Fleming TR, Sharples K, McCall J, Moore A, Rodgers A, Stewart R. Maintaining confidentiality of interim data to enhance trial integrity and credibility. *Clin Trials* 2008;5(2):157-67.
8. Declaração de Helsinki, Associação Médica Mundial, 1964.
9. Lousana G. Monitoração de Eventos Adversos. In: Boas Práticas Clínicas nos Centros de Pesquisa. Rio de Janeiro: Revinter, 2005, p.73-76.