

DÉBORA PUPO DA FONSECA SILVEIRA

Monitoramento interno de estudos acadêmicos em pesquisa clínica

**São Paulo
(2015)**

DÉBORA PUPO DA FONSECA SILVEIRA

Monitoramento interno de estudos acadêmicos em pesquisa clínica

Monografia apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Especialista em
Gestão e Engenharia da Qualidade

Orientador:

Prof. Dr. Adherbal Caminada Neto

São Paulo
(2015)

DÉBORA PUPO DA FONSECA SILVEIRA

Monitoramento interno de estudos acadêmicos em pesquisa clínica

Monografia apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Especialista em
Gestão e Engenharia da Qualidade

Orientador:

Prof. Dr. Adherbal Caminada Neto

São Paulo

(2015)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Adherbal Caminada Neto, por todo o conhecimento compartilhado e suporte.

Aos meus pais e irmão, por sempre acreditarem em mim e me acompanharem em todos os meus desafios.

Aos meus sogros e cunhado, por terem também acreditado em mim.

Aos meus colegas de curso, por todos os momentos compartilhados durante todo o curso.

E por fim, ao meu amado esposo, Luiz, por toda a paciência e companheirismo nestes anos, e principalmente, por todo o suporte que me deu para que esse trabalho fosse viável, cuidando de nossa amada filha, enquanto me dedicava aos estudos. Sem dúvida nenhuma, sem ele nada disso seria possível.

RESUMO

A partir da aplicação dos conceitos de controle de qualidade às normas e boas práticas clínicas recomendadas ou exigidas para o exercício da pesquisa clínica no Brasil, o presente trabalho busca desenvolver um planejamento de programa de monitoria interna de estudos clínicos institucionais (aqueles não patrocinados pela indústria farmacêutica). Para isso propõe-se uma metodologia para o controle da qualidade dos estudos institucionais em um hospital de grande porte do Estado de São Paulo. Essa metodologia é embasada não só pela legislação nacional, que rege a pesquisa clínica no país, como também no GCP, manual de boas práticas que regulamenta a pesquisa clínica no mundo. A monitoria interna tem como objetivo principal garantir a qualidade dos dados gerados pelos estudos institucionais, bem como a segurança dos participantes de pesquisa. É esperado que, após a implementação da metodologia de monitoria interna proposta neste trabalho, o padrão da qualidade no desenvolvimento dos estudos clínicos institucionais seja melhorado, diminuindo a exposição do centro de pesquisas e das pessoas envolvidas a riscos reputacionais, financeiros, legais e de saúde.

Palavras-chave: Pesquisa Clínica. Estudo Acadêmico. Monitoria Interna.

ABSTRACT

Based on the application of quality control concepts to the norms and to the good clinical practices that are recommended or required for the exercise of clinical research in Brazil, this study aims to develop a plan for an internal monitoring program for institutional clinical studies (those not sponsored by the pharmaceutical industry). Therefore this study proposes a methodology for quality control in institutional studies in an important hospital of State of São Paulo. This methodology is grounded not only by national legislation of clinical research, as well as the GCP, the manual of good clinical practices that regulates clinical research in the world. Internal monitoring aims to ensure the quality of data generated by institutional studies and the safety of the participants of the research. It is expected that the implementation of the internal monitoring methodology proposed in this work improves the quality standards in the development of institutional clinical trials by decreasing the exposure of the research center and of the people involved to risks in reputation, finance, legal affairs and health.

Keywords: Clinical Research. Academic Study. Internal Monitoring

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AMM	Associação Médica Mundial
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNS	Conselho Nacional de Saúde
GCP	<i>Good Clinical Practices</i> (Boas Práticas Clínicas)
ICH	Manual Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização
NP	Núcleo de Pesquisa
OMS	Organização Mundial de Saúde
POP	Procedimento Operacional Padrão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA
UE	União Europeia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mapa de distribuição de estudos clínicos na América Latina.....	16
Figura 2: Ciclo PDCA.....	22
Figura 3: Ciclo PDCA da Pesquisa Clínica.....	25
Figura 4: Fluxograma para definição de estudos a serem monitorados.....	28
Figura 5: Folha de Verificação Geral para Monitoria.....	30
Figura 6: Folha de Verificação Individual para Monitoria.....	36
Figura 7: Folha de Verificação Individual para Monitoria 1.....	40
Figura 8: Folha de Verificação Geral para Monitoria 1.....	42
Figura 9: Classificação das Não Conformidades – Monitoria 1.....	44
Figura 10: Folha de Verificação Individual para Monitoria 2.....	46
Figura 11: Folha de Verificação Geral para Monitoria 2.....	49
Figura 12: Classificação das Não Conformidades – Monitoria 2.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Definições da Qualidade.....	17
--	----

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Escopo e objetivos	12
2 FUNDAMENTAÇÃO	13
2.1 Pesquisa Clínica	13
2.2 Pesquisa Clínica no Brasil	15
2.3 Controle de Qualidade	16
2.4 Controle da Qualidade em Estudos Clínicos	18
2.5 Método PDCA	20
3 PROPOSTA DE METODOLOGIA DE MONITORIA	23
3.1 Caracterização da organização	23
3.2 Objetivos da monitoria	23
3.3 Ciclo PDCA da pesquisa clínica	24
3.4 Elegibilidade de estudos para monitoria interna	26
3.5 Frequência das monitorias	28
3.6 Ferramentas para monitoria	29
3.6.1 Folha de Verificação Geral	30
3.6.2 Folha de Verificação Individual	35
3.6.3 Relatório de Monitoria/Avaliação de Dados	36
4 ESTUDO DE CASO	38
4.1 Monitoria 1	38
4.1.1 Classificação de não conformidades	43
4.1.2 Estabelecimento de Metas	44
4.2 Monitoria 2	45
4.2.1 Classificação de não conformidades	51
4.2.2 Estabelecimento de Metas	51
5 RESULTADOS	54
5.1 Resultados esperados	54
5.2 Resultados do caso	55
5.3 Resultados indiretos	57
6 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

Pesquisa Clínica, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2015), é qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia. A garantia da qualidade para os estudos clínicos é baseada em monitoria dos dados produzidos pelos centros de pesquisa. Para tanto, a monitoria de um estudo clínico tem por objetivos: garantir a segurança do sujeito de pesquisa e do pesquisador; avaliar a adequada adesão às normas de boas práticas clínicas (Good Clinical Practices – GCPs); avaliar a rastreabilidade dos dados e sua efetiva presença em documentos-fontes e a aderência dos mesmos às resoluções vigentes no País. Por fim, assegurar a qualidade e a veracidade dos dados.

Estudos de pesquisa clínica patrocinados pela indústria farmacêutica em geral envolvem fins regulatórios ou de desenvolvimento de tratamentos, visando a sua futura comercialização. Por isso, as pesquisas clínicas patrocinadas pela indústria são naturalmente sujeitas a rigorosas monitorias externas, estabelecidas desde o início do desenvolvimento do estudo até o seu encerramento, por contratação pela empresa patrocinadora. Contudo, as pesquisas clínicas promovidas com intuítos acadêmicos – e sem o patrocínio de uma indústria farmacêutica – muitas vezes não se submetem ao mesmo escrutínio, ainda que promovidas dentro dos mesmos centros de pesquisa dos estudos patrocinados.

Para esses centros de pesquisa, a disparidade no controle de qualidade entre esses dois tipos de pesquisa clínica representa riscos reputacionais, primariamente, que podem se traduzir em riscos financeiros e regulatórios em um segundo momento. Estudos acadêmicos que não sigam os procedimentos e metodologias cientificamente validados, se questionados, podem prejudicar a imagem do centro de pesquisa, dificultando a captação de novos estudos patrocinados e ensejando procedimentos extraordinários de auditoria pelos órgãos regulatórios.

1.1 Escopo e objetivos

A partir da aplicação dos conceitos de controle de qualidade às normas e boas práticas clínicas recomendadas ou exigidas para o exercício dessa atividade no Brasil, o presente trabalho busca desenvolver um planejamento de programa de monitoria interna de estudos clínicos institucionais (ou seja, aqueles que não patrocinados por uma indústria farmacêutica) no Núcleo de Pesquisa de um hospital de grande porte na cidade de São Paulo.

Devido à demanda regulatória e buscando a melhoria contínua de seus serviços, desde 2011 o Núcleo de Pesquisa da Instituição conta com a área de Qualidade. Essa área foi criada com o intuito de verificar se os projetos institucionais são desenvolvidos de acordo com os preceitos determinados pela instituição. A implementação do processo de monitoria interna dos estudos acadêmicos (não patrocinados) é o objetivo deste trabalho, que busca evidenciar a melhoria da qualidade dos estudos desenvolvidos dentro do NP e os desafios no processo de aplicação dos processos de qualidade.

2 FUNDAMENTAÇÃO

2.1 Pesquisa Clínica

A pesquisa clínica com seres humanos acontece no mundo há centenas de anos, como ferramenta fundamental para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de tratamentos. De acordo com BATAGELLO (2012), a relação entre a ética e a pesquisa clínica emerge de um contexto de reflexões sobre a neutralidade da ciência e questionamentos sobre a autonomia da comunidade. Ou seja, a ética e a pesquisa andam lado a lado desde os primeiros registros, há centenas de anos, de desenvolvimento de estudos clínicos, não necessariamente a pesquisa sendo desenvolvida dentro dos padrões éticos. De acordo com SILVA (2007): “a referência mais marcante sobre pesquisas inadequadas do ponto de vista ético pode ser remetida à Segunda Guerra Mundial. A descoberta de atrocidades realizadas por profissionais médicos em populações vulneráveis, que emergiu durante o Tribunal de Nuremberg, em 1947, mostrou o fiel retrato da maldade humana produzida na busca de conhecimento. A partir desse momento, com a elaboração do Código de Nuremberg, a sociedade dava grande passo no controle das pesquisas científicas de relevância social.

Posteriormente, com a elaboração da Declaração de Helsinque, em 1964, pela Associação Médica Mundial (AMM), houve um detalhamento de como as pesquisas clínicas deveriam ocorrer de forma a não desrespeitar a dignidade humana. Após as atrocidades ocorridas durante a Segunda Guerra Mundial, sob pretextos supostamente científicos, a comunidade médico-científica mundial sentiu a necessidade de estabelecer regras para que estudos clínicos envolvendo seres humanos ocorressem dentro de padrões éticos mundialmente aceitáveis e sem expor nenhum indivíduo a riscos desnecessários.

Em 1996, União Europeia (UE), Japão e Estados Unidos realizaram a Conferência Internacional de Harmonização (ICH), com o intuito de fornecer um padrão único para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias nessas jurisdições. Como resultado desse encontro foi publicado o Manual Tripartite de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (GCP, na sigla em inglês), elaborado considerando as boas práticas clínicas em vigor não só na União Europeia, no Japão e nos Estados Unidos, mas também as da Austrália, do Canadá,

de países nórdicos e da Organização Mundial de Saúde (OMS). Esse manual descreve detalhadamente os padrões éticos que devem ser seguidos por todos aqueles que desejam desenvolver estudos clínicos envolvendo seres humanos, sendo referência para a condução desses estudos em todo o mundo, atualmente.

No Brasil, a crescente preocupação com a segurança dos participantes de pesquisa e a qualidade dos dados fornecidos culminou com a publicação da primeira Resolução Nacional para o desenvolvimento de pesquisas com seres humanos – CNS 196/96.

Com base nas recomendações da resolução CNS 196/96, viu-se a necessidade de realizar monitorias e auditorias, com o intuito de verificar se a condução dos estudos clínicos está de acordo com as normas e diretrizes do GCP. O ICH-GCP define monitoria 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.

BARBOSA L. M. et al (2008), refere que “de modo geral, a monitoria propicia ao centro de pesquisa adequada organização e preparo para a eventual visita de auditoria do patrocinador ou órgão regulatório nacional ou internacional, dependendo do tipo de pesquisa clínica. 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.”

Desse modo, para garantir a qualidade dos estudos clínicos é necessário realizar sistematicamente monitorias para avaliar a adequada captura de dados, garantir que os participantes estão em estudos clínicos por vontade própria e que os procedimentos estão sendo realizados de acordo com o protocolo inicialmente aprovados pelos Comitês de Ética.

Até o início do ano de 2015, as regulamentações nacionais exigiam apenas que os estudos patrocinados por agências de fomento ou indústrias farmacêuticas fossem monitorados. Porém, com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N°9 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 20 de fevereiro de 2015, fica determinado que o Investigador Patrocinador, ou seja, a pessoa física

responsável pela condução e coordenação de ensaios clínicos, isoladamente ou em um grupo, realize monitoria em seus estudos. É importante ressaltar a ampla abrangência do conceito de ensaio clínico aplicada por essa RDC: “estudos realizados mediante a direção imediata do Investigador Patrocinador de forma independente, desenvolvidos com recursos financeiros e materiais próprios do investigador, de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, de entidades privadas e outras entidades sem fins lucrativos”. Dessa forma, passa a ser obrigatória a monitoria de alguns estudos institucionais, ou seja, aqueles estudos que são fomentados pelas próprias instituições de saúde ou pelo próprio pesquisador.

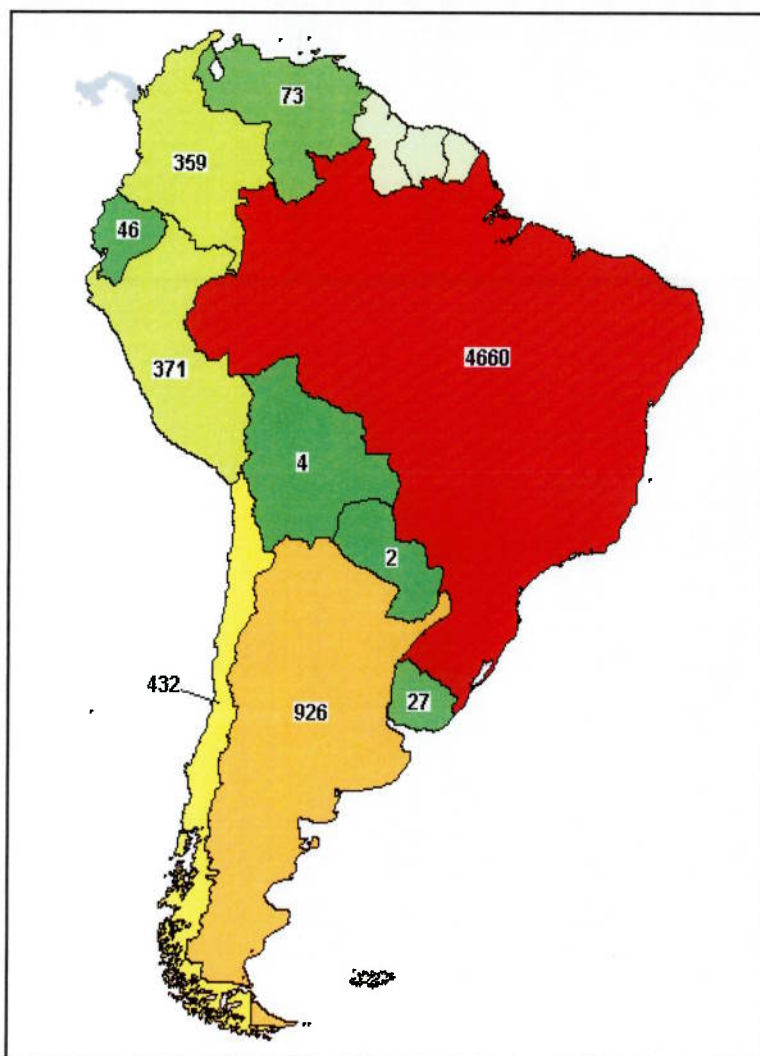
A monitoria é o principal processo que visa a garantir a qualidade dos dados gerados pela pesquisa. De acordo com a NBR ISO 9001, a garantia da qualidade é uma parte muito importante do Sistema de Gestão da Qualidade de produtos, projetos ou serviços.

2.2 Pesquisa Clínica no Brasil

A heterogeneidade da população brasileira, formada por indivíduos de grande diversidade étnica, tornou o país atrativo para as pesquisas clínicas nos últimos 20 anos. Isso porque essa diversidade torna a amostragem mais representativa da população mundial.

Essa informação pode ser evidenciada pelo constante aumento de registros de estudos clínicos no Brasil no sítio *clinicaltrials.gov*, sistema global de registro de estudos clínicos, mantido pelo governo dos Estados Unidos. Desde a década de 1990, aproximadamente 4.660 estudos já foram registrados neste “site” tendo como um dos países participantes o Brasil (Figura 1), de acordo com um levantamento realizado no motor de busca do sítio na internet. Somente no ano de 2011, aproximadamente 270 estudos foram iniciados no Brasil, seguido por 158 no México e 118 na Argentina.

Figura 1 - Mapa de distribuição de estudos clínicos na América do Sul



Fonte: *clinicaltrials.gov*

2.3 Controle de Qualidade

Definir o conceito de Qualidade ou Gestão da Qualidade é algo complexo, uma vez que pode ser visto por várias perspectivas, dependendo da ótica em que se encara a definição. Algumas definições de qualidade de renomados autores estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Definições da Qualidade

Autor	Perspectiva	Definição da Qualidade
Taguchi	Consequências	A perda que um produto causa à sociedade depois de ser expedido e não as perdas causadas por funções intrínsecas
Juran	Consequências	Adaptação ao uso
Crosby	Resultados	Conformidade com os requisitos
Ishikawa	Resultados	Ausência de variação nas características da qualidade
Deming	Processo	O processo que conduz a resultados através de produtos/serviços que possam ser vendidos a consumidores que ficarão satisfeitos
Shiego Shingo	Processo	Processo de monitorização contínua e instrumentação de feedback potencial

Fonte: ANTÓNIO, N. S.; et al. (2009), p. 29.

Também, segundo ANTÓNIO, N. S.; et al(2009), podemos considerar as seguintes definições para a qualidade, de acordo com os autores abaixo:

Juran – Defende aptidão para o uso, o que acentua a confiança que um produto ou serviço deve merecer de seus utilizadores, e considera que o controle da qualidade deve ser conduzido como uma parte integrante do controle de gestão.

Feigenbaum – Define qualidade com base numa abordagem do valor, como sendo o melhor para a utilização do consumidor, ao preço de venda justo.

Ishikawa – Sustenta que, por melhor que seja a qualidade de um produto ou de um serviço, se o preço for elevado, nunca poderá satisfazer o cliente.

Uma vez definido o conceito de qualidade, encontra-se a necessidade de estabelecer métodos para garanti-la. A garantia da qualidade é um tema atual, independente do segmento de atuação da empresa. Para pesquisa clínica, a qualidade é preservada a partir do momento em que os estudos são conduzidos dentro dos padrões estabelecidos pelo GCP – ou seja, quando todas as ações sistemáticas planejadas são estabelecidas para garantir que o estudo está sendo conduzido e que os dados são gerados, documentados (registrados) e relatados em concordância com as boas práticas clínicas e as exigências regulatórias aplicáveis.

Para ISHIKAWA (1986), controle da qualidade é definido como "Desenvolvimento, projeto, produção e assistência de um produto ou serviço que seja o mais econômico e o mais útil, proporcionando satisfação ao usuário". ISHIKAWA (1986) também menciona que, para que esse objetivo possa ser cumprido, se faz necessária a participação de todos os funcionários da empresa.

2.4 Controle da Qualidade em Estudos Clínicos

A pesquisa clínica em si pode ser considerada o primeiro passo do controle de qualidade dos medicamentos e tratamentos que serão ofertados aos pacientes e consumidores. A pesquisa é necessária para garantir a aderência desses produtos às normas legais e regulatórias, o que, em última instância, objetiva proteger e promover a saúde dos pacientes – exatamente aquilo que o usuário espera ao adotar um tratamento clínico ou cirúrgico, ou mesmo ao adquirir um medicamento sem prescrição em uma farmácia.

Contudo, o objetivo deste trabalho está claramente estabelecido sobre o processo de controle da qualidade da própria pesquisa clínica, que colabora para uma parte do processo de controle da qualidade do produto final. Nesse sentido, quando se olha especificamente para as necessidades e padrões para a adequada condução de um estudo clínico, fica claro serem mais aplicáveis os conceitos de controle de qualidade baseados em processos, já que a pesquisa clínica é uma atividade meio, e não fim. Em outras palavras, a pesquisa clínica é por si um

processo, e o resultado para o cliente final – ou seja, o potencial usuário da droga ou tratamento em sua fase comercial – não faz parte dele.

É muito comum, inclusive, como faz parte de qualquer atividade de pesquisa e desenvolvimento, que os resultados de um estudo clínico sejam dados que apontem para o não lançamento de um produto ou tratamento. Nesses casos, o resultado do processo não será uma oferta que satisfaça o cliente, no sentido estrito, muito embora a pesquisa tenha trazido um resultado tão relevante quanto para o paciente, qual seja evitar que algo potencialmente nocivo ou inócuo à sua saúde lhe fosse oferecido.

Por conta dessa natureza de processo meio, e não de atividade fim, com valor para o paciente que pode se encerrar em si mesma, a pesquisa clínica parece se adequar mais ao conceito de controle de qualidade de Shiegho Shingo, que enxerga o controle de qualidade como o “processo de monitorização contínua e instrumentação de *feedback* potencial”.

De fato, tal definição encontra muita aderência com as práticas adotadas pelas indústrias farmacêuticas no controle de qualidade das pesquisas clínicas que executam ou contratam. A principal dessas práticas é, como já exposto, justamente a monitoria dos estudos clínicos.

De acordo com BARBOSA et al (2008), 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. Sendo assim, mais uma vez fica claro o conceito de que a monitoria é uma ferramenta para que se alcance a qualidade nos resultados dos estudos.

O controle de qualidade em ensaios clínicos é baseado nos processos que asseguram: a) a proteção de participantes de pesquisa contra o risco da pesquisa; b) a viabilidade dos dados; e c) a consistência dos dados gerados, em grande parte obtida pela garantia de atendimento dos dois itens anteriores. Do ponto de vista de Controle da Qualidade, deve ser enfatizado que a revisão rigorosa do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética e a obtenção do consentimento informado do participante são pré-requisitos básicos para assegurar a qualidade do julgamento dado em alto nível científico.

De acordo com o ICH – Manual Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização, em tradução literal –, ferramentas do processo de qualidade relacionado com centros de desenvolvimento de ensaios clínicos incluem:

- Desenvolvimento e implementação de Procedimentos Operacionais Padrão (POP) para a execução de estudo
- Um projeto com embasamento científico de qualidade
- Aprovação do comitê de ética e das agências regulatórias aplicáveis
- Desenvolvimento e fornecimento de um consentimento informado apropriado (um documento que formalize a aceitação do sujeito de pesquisa, em linguagem adequada e compreensível e com transparência quanto aos benefícios e riscos) e da ética no processo de obtenção do consentimento informado
- Registro de dados adequados
- Monitoramento periódico

2.5 Método PDCA

A partir da revisão bibliográfica sobre os conceitos de qualidade e a aplicação dos mesmos à realidade da pesquisa clínica, fica claro que a metodologia de monitoramento dos estudos clínicos demanda um sistema de gestão de melhoria contínua, de forma a controlar e mensurar os impactos dos achados e orientações presentes na maior qualidade futura.

O Método de Melhorias, conhecido como Ciclo PDCA, foi desenvolvido na década de 1930, nos Laboratórios da Bell Laboratories – em Nova Iorque nos Estados Unidos da América, pelo estatístico Walter A. Shewhart, definido como um ciclo estatístico de controle dos processos que pode ser aplicado para qualquer tipo de processo ou problema. Este método foi popularizado na década de 1950, pelo também estatístico e discípulo de Walter A. Shewhart, W. Edwards Deming, que o aplicou de forma sistemática dentro de conceitos da Qualidade Total em seus trabalhos desenvolvidos no Japão. (ANDRADE, 2003)

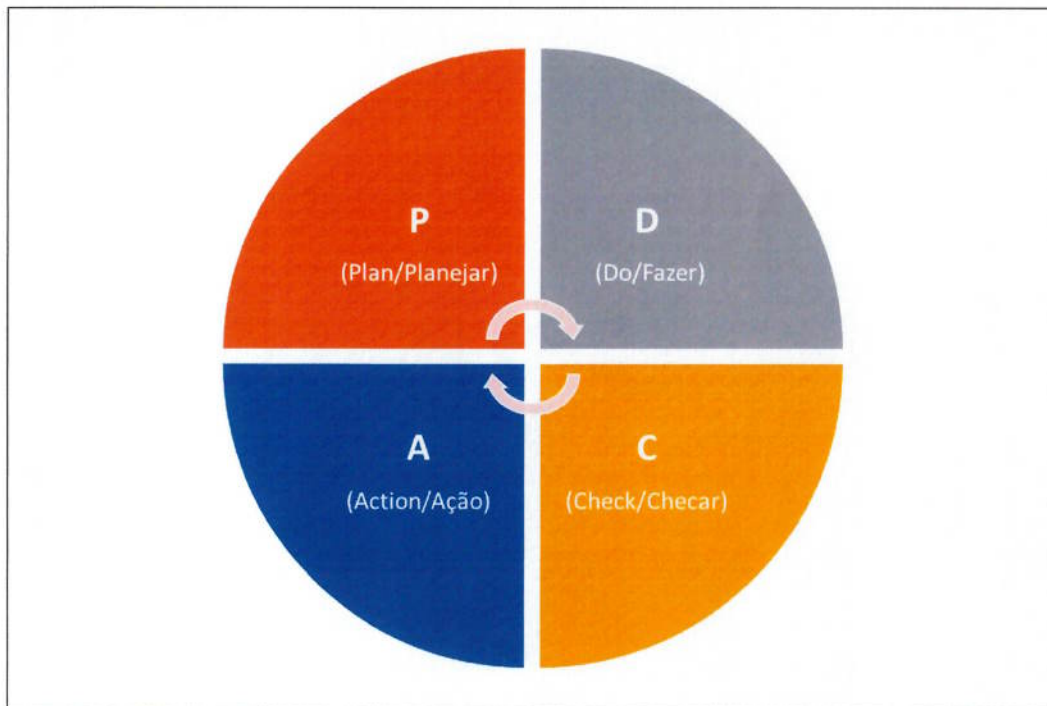
Se o objetivo do controle de qualidade na pesquisa clínica é preservar e garantir o devido funcionamento do processo, e não o resultado final do produto da pesquisa, do ponto de vista prático, é preciso ter clareza dos pontos de controle e

dos processos de controle. Afinal, uma inconformidade na condução de um estudo clínico acadêmico pode, a partir de um simples desrespeito a um procedimento simples, resultar em dano à vida do sujeito da pesquisa ou, se constantemente repetido, gerar um desvio nos resultados do estudo e no posicionamento do medicamento. Cabe aqui lembrar que um estudo clínico acadêmico de resultados desviados por inconformidades pode trazer sérias consequências não apenas à saúde da população, mas também drenar recursos da sociedade, que seriam alocados de maneira diferente, caso os resultados não apontassem determinadas conclusões científicas mal embasadas.

Na linguagem da qualidade, um problema é um resultado indesejável de um processo. Em outras palavras, um problema “é um item de controle que não atinge o nível desejado” (WERKEMA, 1995).

Sob a ótica do TQM (Total Quality Management), o gerenciamento de processos deve ser conduzido por meio do giro do ciclo PDCA (Plan, Do, Check, Action). Assim, deve haver ciclos PDCA para controle, para melhoramento e para o planejamento da qualidade (CAMPOS, 1992). Por isso, a metodologia de monitoramento presente neste trabalho se baseia no método PDCA, brevemente apresentado a seguir.

Ainda de acordo com CAMPOS (1992), a fase P consiste nas etapas de identificação do problema, observação (reconhecimento das características do problema), análise do processo (descoberta das causas principais que impedem o atingimento das metas) e plano de ação (contramedidas sobre as causas principais). A fase D do PDCA de melhoria, é a de ação, ou atuação de acordo com o plano de ação para bloquear as causas fundamentais. Na fase C, é feita a verificação, ou seja, a confirmação da efetividade do plano de ação para ver se o bloqueio foi efetivo. Já na fase A existem duas etapas, a de padronização e a de conclusão. Na etapa de padronização, caso o bloqueio tenha sido efetivo, é feita a eliminação definitiva das causas para que o problema não reapareça. Na etapa de conclusão ocorre a revisão das atividades e planejamento para trabalhos futuros. Caso na fase C (check), o bloqueio não tenha sido efetivo, deve-se voltar na etapa observação da fase P (plan). A seguir uma figura que exemplifica o Ciclo PDCA:

Figura 2 - Ciclo PDCA

3 PROPOSTA DE METODOLOGIA DE MONITORIA

3.1 Caracterização da organização

O presente trabalho foi desenvolvido dentro do Núcleo de Pesquisa Clínica de um hospital de grande porte, localizado na cidade de São Paulo e destinado a tratar pacientes com Câncer. O hospital possui mais de oito anos de atividades destinadas exclusivamente ao tratamento de pacientes com câncer na rede pública. São realizados mais de 6.000 atendimentos por mês, nas diversas áreas de atuação. Neste hospital são conduzidos estudos clínicos patrocinados e acadêmicos, sendo um dos maiores centros de pesquisa clínica em oncologia da América Latina.

Diante das necessidades evidenciadas nas legislações nacionais, o presente trabalho propõe uma metodologia para o controle da qualidade dos estudos institucionais (acadêmicos) realizados nesse hospital. Essa metodologia é embasada não só pela legislação nacional, que rege a pesquisa clínica no país, como também no GCP, manual de boas práticas que regulamenta a pesquisa clínica no mundo.

3.2 Objetivos da monitoria

Para alcançar a qualidade, os centros de pesquisa podem realizar auto avaliações, a fim de fornecer uma visão global do desempenho da organização e ajudar a identificar áreas que requeiram melhorias e determinar prioridades. LIMA, J. S.; et al (2003).

A monitoria interna tem como objetivo principal garantir a qualidade dos dados gerados pelos estudos institucionais, bem como a segurança dos participantes de pesquisa. Uma das formas encontradas para avaliar se esse objetivo está sendo alcançado pelo estudo que está sendo monitorado é ter uma resposta positiva para cada uma das questões a seguir:

Os benefícios ultrapassam os riscos?

O desenho do estudo deve deixar claro que nenhum participante do estudo será exposto a riscos desnecessários além dos já esperados por estar sendo exposto a um tratamento clínico.

O protocolo é claro e detalhado?

Os protocolos de pesquisa devem ser embasados com estudos anteriores e devem ser claros quanto aos seus objetivos e métodos.

O protocolo foi aprovado em todas instâncias regulatórias cabíveis antes de ser iniciado?

Antes de qualquer participante da pesquisa ser incluído no estudo, o Investigador Principal deve garantir que seu estudo foi aprovado em todas as instâncias regulatórias aplicáveis. Essas aprovações devem ser por escrito e devem estar arquivadas em local seguro para futuras verificações.

Todo os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido?

Antes de qualquer atividade do participante da pesquisa no estudo, o consentimento informado deve ser obtido, garantindo assim que o paciente concordou em participar do estudo e que está ciente de todos os riscos e benefícios presentes.

A privacidade dos registros foi preservada?

O Investigador Principal deve deixar claro qual é o objetivo da pesquisa e como os dados coletados serão utilizados.

O número de não conformidades encontradas está sendo reduzido?

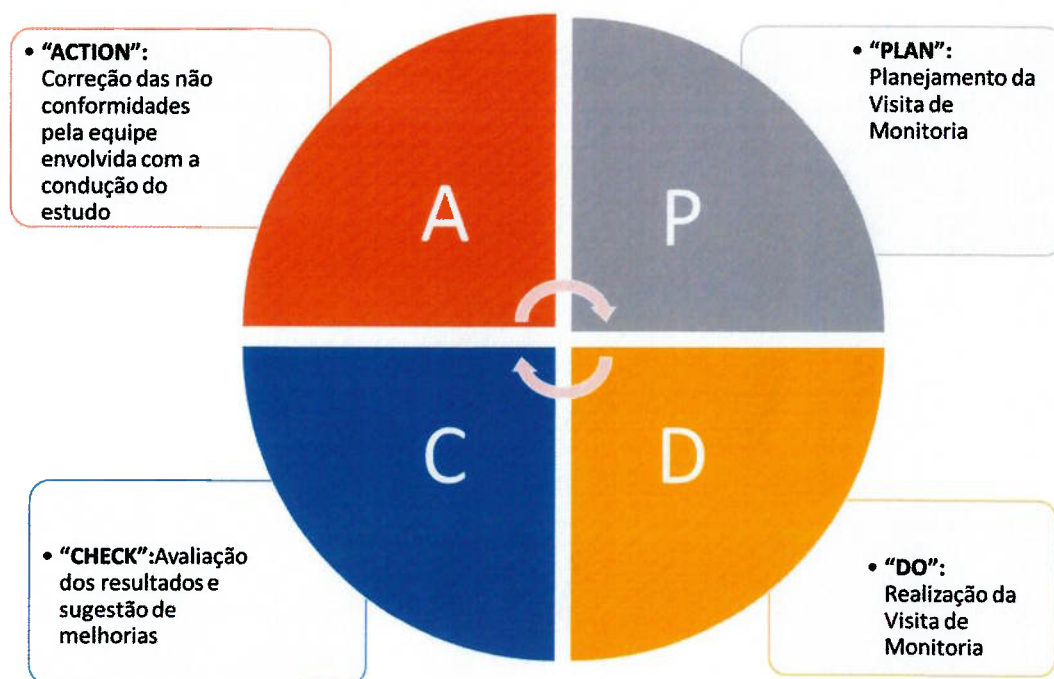
Após a segunda monitoria realizada no mesmo estudo, o número de não conformidades deve ser reduzido em 10% e assim sucessivamente.

3.3 Ciclo PDCA da pesquisa clínica

De forma a desenvolver uma metodologia de controle de qualidade eficaz, o primeiro passo foi aplicar o método PDCA, de forma a identificar as etapas de controle e as ferramentas necessárias para o sucesso das monitorias internas nesse

objetivo. O resultado deste exercício, de acordo com os conceitos apresentados na fundamentação já exposta, é apresentado de forma resumida na figura 3 a seguir e explanado de forma mais detalhada na sequência.

Figura 3 - Ciclo PDCA da Pesquisa Clínica



P (Plan ou Planejar): É nesta fase que o planejamento da monitoria é realizado. Ela não deve ultrapassar uma semana de duração, do seu início até o seu fim. O planejamento deve prever:

- Número de pacientes inseridos no estudo;
- Número de pacientes que serão monitorados;
- Dias necessários para realização da monitoria;
- Elaboração da Lista de Verificação Individual
- Elaboração e envio da carta de confirmação da visita de monitoria para o Investigado Principal e equipe;

D (DO ou Realizar): Trata-se da etapa de realização da visita de monitoria. Também tem duração de uma semana, podendo ser estendida por mais uma semana, caso haja necessidade.

C (Check ou Análise): Nesta etapa os dados monitorados são analisados. É uma das etapas mais delicadas, pois nesta fase os dados devem ser compilados e estudados. O final desta etapa deve gerar o relatório de monitoria bem como os indicadores. O relatório final será elaborado com as sugestões de melhoria cabíveis e enviado ao Investigador Principal e sua equipe. Toda esta etapa deve durar 15 dias.

A (Action ou Ação): Esta fase é composta pelo desenvolvimento das ações corretivas sugeridas no relatório da fase anterior. Inicia-se com uma reunião entre o monitor que realizou a visita de monitoria, o Investigador Principal e sua equipe para a discussão dos achados e definição de prazos. Após essa reunião o Investigador Principal e sua equipe devem iniciar as atividades corretivas cabíveis. O prazo para que as atividades sejam colocadas em prática é de 3 meses.

Conforme descrito anteriormente, o PDCA é um processo que deve ser contínuo, sendo assim ao término da fase A será iniciado um novo ciclo de atividades.

3.4 Elegibilidade de estudos para monitoria interna

Para dar clareza do escopo de aplicação do ciclo PDCA acima exposto e dos limites da área de Qualidade do Núcleo de Pesquisa Clínica da organização, é necessário definir logo de partida quais estudos devem se sujeitar ao processo de monitoria interna aqui proposto. Obviamente, a primeira linha deve ser traçada entre os estudos patrocinados e os estudos acadêmicos, também chamados de institucionais. Os primeiros já contam com processos externos rigorosos de monitoria e auditoria, com os quais as pessoas da organização já estão bastante familiarizados. Somente serão elegíveis à monitoria interna ora proposta, portanto, os estudos que se enquadram no segundo grupo, ou seja, aqueles conduzidos sem o patrocínio e o controle de qualidade de pesquisa estabelecida por um agente externo.

Nada impede que os estudos patrocinados também passem por controles de qualidade internos. Pelo contrário. Contudo, cada estudo e metodologia de controle de qualidade próprios de cada patrocinador ensejam processos e padrões

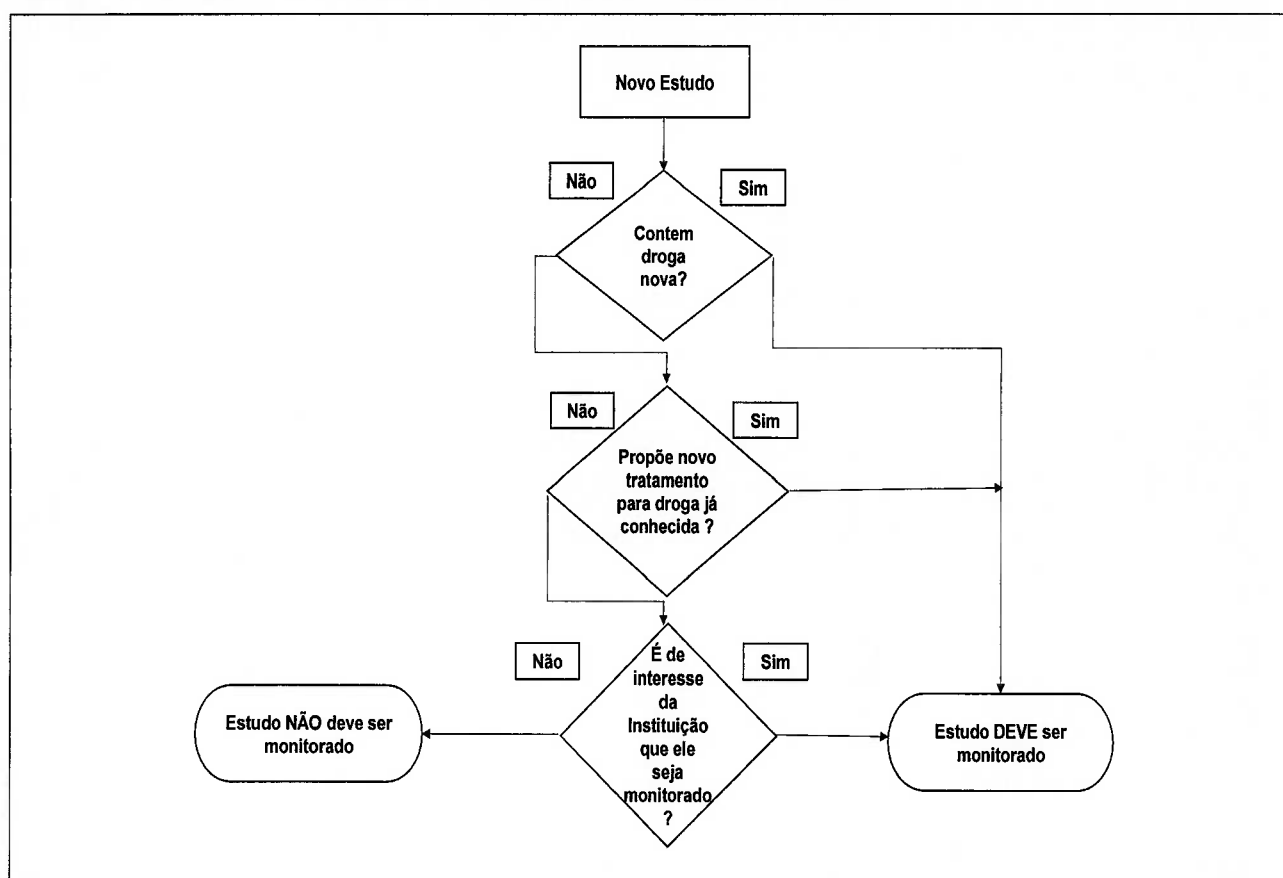
diferentes, que já são atendidos – em maior ou menor grau – pelas equipes. Resumidamente, já há mecanismos de controle de qualidade para os estudos patrocinados, de forma que a necessidade mais premente da organização é a instalação de um sistema que garanta também a qualidade nas demais pesquisas.

Pelo mesmo motivo de necessidade de priorização surge o segundo critério de elegibilidade. Como há estudos de diversa natureza sendo conduzidos em diversas áreas do hospital, a monitoria interna deverá focar, ao menos no primeiro momento, naqueles que apresentam em seu objetivo um novo tratamento para uma determinada doença, ou uma nova indicação para um tratamento já estabelecido. A prioridade dada a essa natureza de estudos é óbvia, uma vez que são esses tipos de pesquisa que mais apresentam impactos para a sociedade, para a saúde dos sujeitos de pesquisa e dos futuros usuários dos tratamentos ou medicamentos ali desenvolvidos. Se por um lado os impactos dessas pesquisas podem ser extremamente positivos para a sociedade, de outro os riscos são igualmente maiores, à medida que expõem vidas.

Abre-se a exceção também para a monitoria interna de outros estudos designados como de interesse especial por determinação da Alta Direção Institucional. Com esse critério adicional de elegibilidade a metodologia aqui proposta também poderá garantir o controle de qualidade em projetos sigilosos ou de caráter estratégico para a instituição, ainda que não atinjam os critérios anteriormente definidos.

De modo a facilitar a compreensão dos critérios de elegibilidade aqui descritos foi construído o fluxograma de decisão apresentado na Figura 4.

Figura 4 - Fluxograma para definição de estudos a serem monitorados



3.5 Frequência das monitorias

Como já anteriormente exposto, a monitoria tem um caráter primariamente educativo, ao contrário da auditoria, que pode assumir uma perspectiva mais focada na punição. Portanto, o ciclo PDCA deve ser genuinamente considerado como melhor alternativa para a melhoria contínua dos processos relacionados às pesquisas institucionais.

Com isso em vista, o cronograma padrão do ciclo PDCA – ou seja, de realização das monitorias – deve prever prazos para que o Investigador Principal solucione as possíveis não conformidades encontradas. Sendo assim, o intervalo entre uma monitoria e outra deverá ser de no mínimo três meses, não devendo exceder seis meses.

Esses prazos foram definidos de acordo não apenas com a necessidade de ajustes nos procedimentos, mas também por ser condizente com os ciclos de tratamento mais comuns nas pesquisas clínicas em oncologia. Com visitas de

monitoria trimestrais, o trabalho pode olhar para a evolução no registro dos pacientes de forma a identificar progressos ou pioras nos controles de qualidade.

Vale ressaltar, no entanto, que prazos significativamente menores podem ser necessários, a depender do desenho do estudo, do número de pacientes incluído naquele protocolo, entre outros, a critério da Gerência do Núcleo de Pesquisa Clínica e da área de Qualidade do mesmo.

3.6 Ferramentas para monitoria

De forma a padronizar e suportar os processos do ciclo de monitoria, os monitores deverão lançar mão de três ferramentas principais: a Folha de Verificação Geral; a Folha de Verificação Individual; e o Relatório de Monitoria.

De acordo com WERKEMA (2006) “uma folha de verificação é um formulário no qual itens a serem examinados já estão impressos, com o objetivo de facilitar a coleta e o registro dos dados”. Os principais objetivos da folha de verificação são:

- organizar os dados durante a coleta;
- padronizar os dados que serão coletados;
- e facilitar o trabalho de quem coleta os dados.

Frente a metodologia escolhida para a verificação da qualidade dos estudos desenvolvidos pela Instituição, entende-se que a folha de verificação é a ferramenta de maior valia para o levantamento e análise dos critérios de qualidade. Dada a sensibilidade dos dados tratados pela pesquisa clínica, a folha de verificação garante a padronização na coleta dos dados e evita, se bem desenhada, que qualquer tipo de viés possa refletir sobre o trabalho do monitor.

Isso é especialmente importante para o contexto do presente trabalho, posto que se trata de uma metodologia de monitoria interna, na qual os executores do trabalho estão mais expostos a vieses, dado que podem conviver corporativamente com os agentes responsáveis pela condução do estudo. Assim, diminui-se o risco de que possíveis vieses interfiram no controle de qualidade, uma vez que, diante de uma folha de verificação bem desenhada e com campos claros, o monitor não conseguiria refletir seu viés inconscientemente. Além disso, o modelo também permite que mais de um avaliador realize processos de monitoramento sem comprometer a comparabilidade dos dados levantados.

Também é importante que o responsável pela monitoria utilize como fonte unicamente o prontuário dos pacientes, já que inconsistências no registro são, por si, não conformidades, independentemente da intenção dos agentes condutores do estudo clínico.

Para a monitoria dos estudos, foram desenvolvidas duas folhas de verificação. Uma delas é geral e deve ser aplicada em todos os estudos; a outra é específica para cada estudo, devendo ser customizada previamente a monitoria e de acordo com as especificidades e procedimentos daquele protocolo.

3.6.1 Folha de Verificação Geral

A folha de verificação geral demonstrada na Figura 5 a seguir foi desenvolvida com o objetivo de padronizar as monitorias. Nela foram inseridas questões que podem ser aplicadas para todos os estudos, e por isso deve ser utilizada em todas as monitorias.

Figura 5 - Folha de Verificação Geral para Monitoria

Nome do Estudo:		Investigador Principal:		Data:	
Versão Vigente:		Número de Registro NP:			
Número de Pacientes Esperados para o Estudo:		Número de Pacientes Recrutados até o Momento:			
	ITEM A SER VERIFICADO	SIM	NÃO	NÃO APLICÁVEL	OBSERVAÇÃO
1	O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa?				
2	Algum paciente foi selecionado para o estudo antes da aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa?				
3	Os processos de obtenção de consentimento seguiram os padrões estabelecidos pelo Núcleo de Pesquisa, conforme descrito em Procedimento Operacional Padrão (NP_001)?				
4	O padrão de tratamento estabelecido pelo estudo foi seguido para todos os pacientes recrutados até o momento?				
5	Ocorreu algum Evento Adverso Sério?				

6	Se sim, foi comunicado ao Comitê de Ética em Pesquisa?				
7	Os dados requeridos pelo estudo estão sendo coletados seguindo as Boas práticas Clínicas?				
8	Algum Desvio de Protocolo foi identificado?				
9	Algum paciente foi selecionado para o estudo sem critério de elegibilidade?				
10	A medicação do estudo está sendo armazenada de acordo com o requerido?				
11	Os eventos adversos foram registrados corretamente?				
12	As medicações concomitantes foram registradas corretamente?				
Responsável pela Verificação (nome/assinatura):					
Folha de Verificação Geral Versão 1.0 de Janeiro/2015					

Cada questão tem como objetivo evidenciar se a segurança do participante de pesquisa e a qualidade do estudo estão sendo preservadas. A seguir detalha-se cada uma das questões para melhor esclarecimento.

1. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa?

Justificativa: Nenhum estudo pode ser iniciado antes de ser devidamente revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição que irá desenvolvê-lo, de acordo com as Boas Práticas Clínicas (GCP). A responsabilidade de um Comitê de Ética na avaliação da pesquisa é ajudar a salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os sujeitos de pesquisa atuais e em potencial.

2. Algum paciente foi selecionado para o estudo antes da aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa?

Justificativa: Conforme descrito anteriormente na questão 1, o Comitê de Ética tem a responsabilidade de verificar se os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito de pesquisa estão sendo preservados. Sendo assim, a seleção de pacientes sem a devida aprovação do sujeito de pesquisa pelo Comitê de Ética pode expor o mesmo a riscos desnecessários.

3. Os processos de obtenção de consentimento seguiram os padrões estabelecidos pelo Núcleo de Pesquisa, conforme descrito em Procedimento Operacional Padrão (NP_001)?

Justificativa: O processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é um dos pontos mais frágeis de toda a condução de um estudo. Comumente, o Termo de Consentimento é um documento longo, uma vez que deve conter todos os detalhes da participação do paciente na pesquisa. É importante que, após a leitura do termo pelo paciente, o médico esclareça todas as dúvidas que possam ter surgido e que todo esse processo seja devidamente registrado no prontuário do paciente.

4. O padrão de tratamento estabelecido pelo estudo foi seguido para todos os pacientes recrutados até o momento?

Justificativa: O padrão de tratamento deve ser seguido sempre que possível para garantir que os dados obtidos com o resultado da pesquisa estejam padronizados. Alterações no tratamento devem ser evitadas ao máximo e são aceitáveis somente quando devidamente justificadas pelo médico que acompanha o paciente. Muitas vezes, uma alteração no tratamento pode fazer com que o dado daquele paciente não seja mais estatisticamente utilizável, uma vez que foge do padrão que deve ser analisado pelo o estudo, praticamente inutilizando todos os esforços até então dispensados.

5. Ocorreu algum Evento Adverso Sério?

Justificativa: de acordo com o Manual de Boas Práticas Clínicas, um Evento Adverso Sério ou Grave é qualquer ocorrência desfavorável que resulte em morte, ameace a vida do paciente, exija ou estenda a hospitalização do paciente ou envolva hospitalização que resulte em incapacidade persistente ou significativa, ou seja um defeito ou anomalia no nascimento. Tais eventos devem ser seguidos de perto pelo médico que acompanha o paciente até sua resolução ou até um desfecho que julgue favorável e/ou irreversível. Todo esse processo deve ser claramente identificado no prontuário do paciente. Todas as medidas cabíveis devem ser adotadas para garantir o bem estar e a segurança do paciente.

6. Se sim, foi comunicado ao Comitê de Ética em Pesquisa?

Justificativa: Cabe ao Investigador Principal do estudo comunicar o Comitê de Ética sobre a ocorrência de qualquer Evento Adverso Sério durante a participação do paciente no estudo, independente da sua correlação óbvia ou imediata com o tratamento do estudo ou não. Na legislação vigente para a pesquisa não está previsto um prazo para que essa comunicação seja realizada. Contudo, espera-se que isso ocorra o mais brevemente possível após o conhecimento do evento pelo investigador ou qualquer membro de sua equipe que esteja envolvido na condução do estudo.

7. Os dados requeridos pelo estudo estão sendo coletados seguindo as Boas práticas Clínicas?

Justificativa: Os dados solicitados pelo estudo devem ser devidamente registrados em prontuário, uma vez que a análise e a conclusão do estudo estão diretamente ligadas à correta obtenção e registro desses dados. Uma obtenção de dados frágil pode proporcionar uma falha nos resultados da pesquisa. Por isso é de extrema importância que os registros sejam feitos de maneira clara, objetiva e padronizada.

8. Algum Desvio de Protocolo foi identificado?

Justificativa: O pesquisador não deve implementar desvio do protocolo, ou alterações deste, sem a revisão prévia e aprovação/opinião favorável documentada por parte do Comitê de Ética em Pesquisa de uma emenda. O protocolo é desenhado para permitir a comparabilidade dos dados e para proteger a segurança dos sujeitos da pesquisa. A única exceção que permite o desvio do protocolo é quando for necessário eliminar um perigo imediato aos sujeitos da pesquisa.

9. Algum paciente foi selecionado para o estudo sem critério de elegibilidade?

Justificativa: Todos os pacientes selecionados para o estudo devem ser devidamente analisados para que seja confirmada sua elegibilidade. Esses critérios garantem as condições de comparabilidade dos dados de todos os pacientes, um valor fundamental para o uso estatístico dos dados agregados. Caso seja confirmado que algum paciente foi selecionado para o estudo e

iniciou o tratamento no mesmo sem que todos os critérios de elegibilidade estivessem presentes, isso será considerado como uma violação de protocolo.

10. A medicação do estudo está sendo armazenada de acordo com o requerido?

Justificativa: A medicação envolvida com o tratamento do estudo deve ser devidamente armazenada, de acordo com as informações descritas em bula ou na Brochura do Investigador. É de responsabilidade do Investigador Principal do estudo ou profissional devidamente designado por ele providenciar registros que evidenciem que as condições de armazenamento necessárias estão sendo respeitadas, de forma a evitar que fatores externos interfiram na ação do medicamento e, assim, gerem dados incorretos no estudo.

11. Os eventos adversos foram registrados corretamente?

Justificativa: Todo e qualquer evento adverso deve ser devidamente registrado em prontuário e deve ser acompanhado e tratado sempre que aplicável. Eventos adversos são um dos principais elementos avaliados nos estudos clínicos, pois definem os riscos associados ao tratamento em análise, além de contribuir na definição de dosagem, contra indicações etc. Além disso, eventos adversos sérios podem ensejar até mesmo a revisão ou suspensão dos protocolos, de forma a preservar a saúde e qualidade de vida dos sujeitos da pesquisa.

12. As medicações concomitantes foram registradas corretamente?

Justificativa: Todas as medicações concomitantes devem ser devidamente registradas em prontuário. O registro deve conter, no mínimo, data de início e término do uso, dose utilizada, frequência e indicação do uso. Essa informação é essencial para a identificação de interações medicamentosas ou para determinar os fatores causadores de efeitos adversos.

3.6.2 Folha de Verificação Individual

Se a Folha de Verificação Geral consolida a avaliação do responsável pelo monitoramento sobre o estudo em análise, os dados para que a mesma seja preenchida são resultado das avaliações específicas da Folha de Verificação Individual. Esta última refere-se aos dados de um paciente e é desenvolvida para cada estudo e segue o desenho do projeto, de forma a garantir que os dados monitorados representem fidedignamente os dados que forem coletados pelo pesquisador.

Entre os dados a serem incluídos na Folha de Verificação Individual estão os principais pontos de segurança de cada estudo, como por exemplo: garantir que o Termo de consentimento Livre e Esclarecido foi apresentado ao paciente e assinado por ele e seu médico antes de qualquer atividade no estudo; verificar se todos os exames solicitados para confirmação de elegibilidade do paciente foram realizados e verificados pelo médico antes do início do tratamento no estudo; verificar se o tratamento do estudo está sendo administrado dentro do tempo previsto e se não, se existe justificativa aceitável para tal; entre outros.

Os resultados obtidos com as Folhas de Verificação Individual dos sujeitos de pesquisa monitorados em um estudo servem de base para a maior parte das respostas da Folha de Verificação Geral do estudo. Na Figura 6 vê-se um modelo padrão de Folha de Verificação individual, no qual o protocolo define que paciente recebe o tratamento nas semanas 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 10, com avaliação final na semana 12 e avaliações de acompanhamento pós tratamento nas semanas 18 e 24.

Figura 6 - Folha de Verificação Individual para Monitoria

Número de Registro do Paciente		Data de Nascimento		Estudo									
Avaliação	Visita de Seleção	Fase de Tratamento								Fim de Estudo	Acompanhamento		
Semana	1	2	3	4	5	6	8	10	12	18	24		
Assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	x												
Critérios de Elegibilidade	x												
Avaliação Médica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
História Clínica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Exame Físico	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Sinais Vitais e Medidas Antropométricas	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Coleta de Exame de Sangue	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Exames de Imagem	x					x			x	x	x		
Eletrocardiograma	x			x			x		x				
Relato de Evento Adverso Sério e Evento Adverso	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Medicações Concomitantes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Infusão da Medicação		x	x	x	x	x	x	x	x				
Responsável pela Verificação (nome/assinatura):													
Data:													

Folha de Verificação Individual_Versão 1.0 de Janeiro/2015

3.6.3 Relatório de Monitoria/Avaliação de Dados

Após a verificação dos dados dos projetos, um relatório será emitido reportando todos os achados relevantes identificados durante a monitoria. É importante que o relatório seja bastante detalhado e embasado, pois o resultado da monitoria informará se o estudo poderá ter continuidade ou não. Isso significa que o responsável pela condução da monitoria deverá apontar não apenas os achados, mas também deixar claras as informações que permitam a correção dos mesmos, quando possível, ou a tomada de consciência dos agentes para que os erros não voltem a se repetir.

Os achados, ou seja, as não conformidades encontradas, serão graduadas em dois níveis:

LEVE: não conformidades leves são aquelas que não geram risco direto ao paciente, como por exemplo, atraso em uma avaliação devido a uma incompatibilidade de agenda entre médico e paciente.

GRAVE: não conformidades graves são aquelas que geram risco ao paciente, como por exemplo, overdose no tratamento, não realização de exames de acompanhamento, participação do paciente no estudo sem que todos os critérios de elegibilidade estivessem presentes e etc.

É importante ressaltar que nenhum estudo será interrompido antes de que ao menos duas monitorias sejam realizadas. Isso porque o maior objetivo da monitoria é ser educativa e não punitiva, ou seja, são esperados que alguns desvios ocorram na condução de um estudo clínico, porém espera-se que, após a identificação destes, eles sejam mitigados e não mais voltem a ocorrer.

4 ESTUDO DE CASO

Para implementação e aperfeiçoamento da metodologia aqui exposta, a gerência do Núcleo de Pesquisa elegeu dois estudos institucionais para serem monitorados. Esses estudos foram escolhidos por ter semelhança técnica entre seus protocolos, por estarem sendo desenvolvidos em fases comparáveis e por serem conduzidos pela mesma equipe. Além disso, um critério de seleção foi a alta complexidade, de forma que essas pesquisas envolvessem a maior parte dos procedimentos possíveis de serem aplicados. Embora os dados dos estudos sejam protegidos por sigilo médico e contratos de confidencialidade, as informações são descritas aqui de forma genérica, eliminando-se qualquer informação que pudesse permitir a identificação de pacientes ou dos estudos em si.

Os dados coletados nas monitorias, a partir das folhas de verificação, são expostos a seguir.

4.1 Monitoria 1

Antes do início da monitoria, os seguintes dados foram solicitados à equipe do estudo: total de pacientes recrutados até o momento, número de eventos adversos sérios apresentados até o momento, número de pacientes descontinuados do estudo até o momento e número de óbitos apresentados até o momento.

Com base nesses dados foi definida a amostragem da monitoria. Ressalte-se que, para o critério de termo de consentimento assinado, por se tratar do maior passivo potencial de um estudo clínico, os dados de 100% dos sujeitos deste estudo foram revisados. Os critérios estabelecidos para a escolha de quais seriam os pacientes monitorados na íntegra foram: primeiro paciente recrutado para o estudo, pacientes que apresentaram evento adverso grave e paciente que o desfecho foi óbito.

Pode-se questionar o valor estatístico dessa amostra, uma vez que não foi aleatória. Contudo, como já exposto, o objetivo da monitoria é, acima de tudo, garantir a segurança dos pacientes. De nada valeria a captura de dados de relevância estatística para uso e comparabilidade futuros se os pacientes estiverem em risco real no momento.

Nesse sentido, é usual e de conhecimento geral no setor de pesquisa clínica patrocinada que os dados de pacientes sujeitos a eventos adversos sérios ou óbito sejam objeto de maior escrutínio por parte da indústria farmacêutica.

No entanto, essa política não decorre apenas do valor primordial que tem a segurança do paciente sujeito ao estudo, senão que também dos pacientes que potencialmente serão sujeitos ao tratamento no futuro, em sua fase comercial. Ocorre que eventos sérios ou óbitos, por sua severidade contra a vida, têm maior relevância na avaliação dos tratamentos em estudo. Em linguagem simples, significa que é preciso olhar com mais cuidado para casos de eventos adversos sérios ou óbitos de forma a evitar que desvios de protocolo, relacionados a essas ocorrências, gerem desvios também nos resultados estatísticos da pesquisa clínica. Assim, o foco nos pacientes que apresentaram essas ocorrências é uma estratégia para preservar a qualidade também dos dados e do produto final da pesquisa clínica, qual seja a orientação confiável para a sociedade sobre a eficácia e os riscos de determinado tratamento.

Uma vez definida e esclarecida a amostra, a monitoria foi desenvolvida dentro de um período de cinco dias consecutivos. No primeiro dia de monitoria foi realizada uma reunião com o Investigador Principal e sua equipe, intitulada Reunião Inicial. Nela foi apresentado o plano de monitoria e solicitado todo o material necessário para desenvolvê-lo.

Durante os cinco dias, os dados dos pacientes selecionados foram revisados seguindo a metodologia estabelecida, baseada nas folhas de verificação já apresentadas. O resultado das folhas estão os descritos a seguir na Figura 7.

Número de Registro do Paciente: 05				Data de Nascimento 12.09.1955				Estudo: Cabeça e Pescoço 1				
Avaliação		Visita de Seleção	Fase de Tratamento							Fim de Estudo	Acompanhamento	
Semana		1	2	3	4	5	6	8	10	12	18	24
Assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido		P										
Critérios de Elegibilidade		P										
Avaliação Médica		P	P	P	P	PP	P	P	NR	P	P	P
História Clínica		P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Exame Físico		P	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP
Sinais Vitais e Medidas Antropométricas		P	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP
Coleta de Exame de Sangue		P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Exames de Imagem		P					PP			P	P	P
Eletrocardiograma		P			P			P		P		
Relato de Evento Adverso Sério e Evento Adverso		P	P	P	P	P	P	P	PP	PP	P	P
Medicações Concomitantes		P	P	P	P	P	P	P	PP	PP	P	P
Infusão da Medicação			P	P	P	P	P	P	P	P		
Responsável pela Verificação (nome/assinatura): DÉBORA SILVEIRA												
Data: 04.08.2015												
Folha de Verificação Individual Versão 1.0 de Janeiro/2015												

Número de Registro do Paciente: 08				Data de Nascimento 15.08.1964			Estudo: Cabeça e Pescoço 1					
Avaliação		Visita de Seleção	Fase de Tratamento							Fim de Estudo	Acompanhamento	
Semana	1	2	3	4	5	6	8	10	12	18	24	
Assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	P											
Critérios de Elegibilidade	P											
Avaliação Médica	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	
História Clínica	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	
Exame Físico	P	PP	P	P	NR	P	P	P	P	P	P	
Sinais Vitais e Medidas Antropométricas	P	PP	P	P	PP	P	P	PP	P	P	P	
Coleta de Exame de Sangue	P	PP	P	P	P	P	PP	P	P	P	P	
Exames de Imagem	P					P			P	P	P	
Eletrocardiograma	P			P			P		P			
Relato de Evento Adverso Sério e Evento Adverso	P	P	P	PP	P	P	P	PP	PP	P	P	
Medicações Concomitantes	P	P	P	PP	P	P	P	PP	PP	P	P	
Infusão da Medicação		P	P	P	P	P	P	P	P			
Responsável pela Verificação (nome/assinatura): DÉBORA SILVEIRA Data: 05.08.2015												
Folha de Verificação Individual Versão 1.0 de Janeiro/2015												

P=Presente; PP = Parcialmente Presente; NR = Não realizado

De acordo com os dados obtidos nas folhas de verificação individuais, foi possível preencher a folha de identificação geral, conforme apresentado na Figura 8.

Figura 8 - Folha de Verificação Geral coletada na Monitoria 1

Nome do Estudo: Cabeça e Pescoço 1		Investigador Principal: Dr. Brant		Data: 06.08.2015
Versão Vigente: 1.0 de janeiro de 2015		Número de Registro NP: NP 123		
Número de pacientes esperados para o estudo: 20		Número de Paciente Recrutados até o Momento: 08		
ITEM A SER VERIFICADO	SIM	NÃO	NÃO APLICÁVEL	OBSERVAÇÃO
1 O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa?	x			O estudo foi submetido corretamente ao Comitê de Ética e a documentação está adequadamente arquivada
2 Algum paciente foi selecionado para o estudo antes da aprovação do estudo pelo CEP?		x		
3 Os processos de obtenção de consentimento seguiram os padrões estabelecidos pelo Núcleo de Pesquisa, conforme descrito em Procedimento Operacional Padrão(NP_001)		x		Paciente 02 - o registro de obtenção do Termo de Consentimento está pobre e o paciente não completou o campo data no documento.
4 O padrão de tratamento estabelecido pelo estudo foi seguido para todos os pacientes recrutados até o momento?	x			
5 Ocorreu algum Evento Adverso Sério?	x			Ver documento anexo.
6 Se sim, foi comunicado ao Comitê de		x		Ver documento anexo.
7 Os dados requeridos pelo estudo estão sendo coletados seguindo as Boas práticas Clínicas?		x		Ver documento anexo.
8 Algum Desvio de Protocolo foi identificado?	x			Ver documento anexo.
9 Algum paciente foi selecionado para o estudo sem critério de elegibilidade?		x		
10 A medicação do estudo está sendo armazenada de acordo com o requerido?	x			
Responsável pela Verificação (nome/assinatura): Débora Silveira				

Folha de Verificação Geral Versão 1.0 de Janeiro/2015

Anexo - LISTA DE VERIFICAÇÃO GERAL	
Questão	Observação
5. Ocorreu algum Evento Adverso Sério?	Paciente 02 - Paciente apresentou Sepsis e foi hospitalizado - Evento Adverso Sério, porém a hospitalização não foi comunicada ao CEP como um evento adverso sério.
6. Se sim, foi comunicado ao Comitê de Ética em Pesquisa?	
7. Os dados requeridos pelo estudo estão sendo coletados seguindo as Boas práticas Clínicas?	<p>Paciente 01 - Os eventos adversos apresentados pelo paciente não foram adequadamente documentados no prontuário. Não foram identificadas datas de início e término de alguns eventos, bem com a conduta determinada para o tratamento do evento. Também não foram devidamente documentadas as medicações concomitantes que o paciente estava fazendo uso.</p> <p>Paciente 02 - Os eventos adversos apresentados pelo paciente não foram adequadamente documentados no prontuário. Não foram identificadas datas de início e término de alguns eventos, bem com a</p>

	<p>conduta determinada para o tratamento do evento. Também não foram devidamente documentadas as medicações concomitantes que o paciente estava fazendo uso.</p> <p>Paciente 05 - Os eventos adversos apresentados pelo paciente não foram adequadamente documentados no prontuário. Não foram identificadas datas de início e término de alguns eventos, bem com a conduta determinada para o tratamento do evento. Também não foram devidamente documentadas as medicações concomitantes que o paciente estava fazendo uso.</p> <p>Paciente 08 - Os eventos adversos apresentados pelo paciente não foram adequadamente documentados no prontuário. Não foram identificadas datas de início e término de alguns eventos, bem com a conduta determinada para o tratamento do evento. Também não foram devidamente documentadas as medicações concomitantes que o paciente estava fazendo uso.</p>
8. Algum Desvio de Protocolo foi identificado?	<p>Paciente 01 - A avaliação médica referente a visita da semana 10 não foi realizada./ O Eletrocardiograma referente a visita 08 não foi realizado.</p> <p>Paciente 02 - O Termo de Consentimento não foi datado pelo paciente bem como também não estava devidamente documentado em prontuário sua obtenção./ Não foi submetido ao Comitê de Ética o Evento Adverso Sério Apresentado pelo paciente./ Não foram realizadas as aferições de temperatura do paciente da vista semana 01 até a visita de semana 24./ O exame de creatinina não foi coletado na semana 06.</p> <p>Paciente 05 - Não foram realizadas avaliações médicas na semana 05 e semana 10./ O eletrocardiograma não foi realizado na semana 06.</p> <p>Paciente 08 - O exame físico não foi realizado na semana 02 e na semana 05. / A temperatura não foi verificada na semana 02, 05 e 08. / O exame de creatinina não foi realizado na semana 02 e 08.</p>

4.1.1 Classificação de não conformidades

Frente aos dados expostos na Figura 7, que apresenta as Folhas de Verificação Individual coletadas na monitoria 1, as não conformidades foram classificadas de acordo com padrão estabelecido e os resultados compilados estão apresentados na figura 9.

Figura 9 - Classificação das Não Conformidades – Monitoria 1

4.1.2 Estabelecimento de Metas

No quinto dia de monitoria, encerrado o levantamento e compilação dos dados, foi realizada a reunião de encerramento da visita de monitoria com o Investigador Principal e sua equipe. Essa reunião teve como objetivo inicial informar à equipe as não conformidades encontradas durante o período. Os dados foram expostos para todos e as não conformidades foram discutidas. Após a finalização da discussão, foram estabelecidas as metas de melhorias e os prazos para que as melhorias fossem alcançadas.

Meta 1: Retreinar toda a equipe em Procedimento Operacional Padrão – Obtenção de Termo de Consentimento.

Razão: Foi evidenciado que o padrão adotado pelo NP não foi seguido para todos os pacientes avaliados.

Meta 2: Retreinar toda a equipe em Identificação e comunicação de Evento Adverso Sério.

Razão: Foi identificado que houve a ocorrência de um evento adverso sério (SAE) e que o mesmo não foi classificado como SAE e nem comunicado ao Comitê de Ética em Pesquisa como deveria.

Meta 3: Retreinar a equipe no protocolo de pesquisa

Razão: Foi evidenciado que os padrões de atendimento não estão sendo seguidos. Por diversas vezes não foram realizados todos os procedimentos solicitados pelo protocolo, o que interfere diretamente na segurança do paciente e no alcance do objetivo do estudo.

Meta 4: Desenvolver padrão para solicitação de exames laboratoriais.

Razão: Foi evidenciado que as solicitações de exames de sangue não foram padronizadas e com isso alguns exames não foram realizados, o que interfere diretamente na segurança do paciente e no alcance do objetivo do estudo.

Meta 5: Retreinar equipe médica sobre coleta de dados de evento adverso e medicação concomitante.

Razão: Foi evidenciado que em todos os pacientes houveram falhas no processo de registro de dados, tanto para eventos adversos quanto para medicação concomitante.

4.2 Monitoria 2

Durante a monitoria 2 foram verificados dados de pacientes, bem como se as metas estabelecidas na monitoria 1 foram desenvolvidas. A monitoria 2 aconteceu cerca de 100 dias após o término da monitoria 1, para que houvesse tempo de a equipe envolvida no estudo desenvolver e colocar em prática novos processos, se julgasse aplicável. O estudo monitorado na monitoria 2 não foi o mesmo escolhido para a monitoria 1, porém, foi escolhido um estudo conduzido pela mesma equipe e com padrões semelhantes, para que pudesse ser avaliada se a metodologia aplicada estava sendo válida.

Embora a comparabilidade do desempenho da equipe na gestão da qualidade entre os dois estudos não sejam totalmente comparáveis, a necessidade premente do Núcleo de Pesquisa era de cobrir o maior número possível de estudos, no menor tempo possível, de forma a corrigir eventuais achados com a maior agilidade possível. Cabe salientar que a Instituição foi uma das primeiras do país a criar uma área de qualidade voltada para as pesquisas clínicas institucionais ou

Número de Registro do Paciente: 03		Data de Nascimento: 10.07.1960		Estudo: Rim 1								
Avaliação	Visita de Seleção	Fase de Tratamento								Fim de	Acompanhamento	
Semana	1	2	3	4	5	6	8	10	12	18	24	
Assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	P											
Critérios de Elegibilidade	P											
Avaliação Médica	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	
História Clínica	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	
Exame Físico	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	
Sinais Vitais e Medidas Antropométricas	P	P	PP	PP	PP	P	P	P	P	P	P	
Coleta de Exame de Sangue	P	P	P	P	PP	P	P	P	P	P	P	
Exames de Imagem	P					P			P	P	P	
Eletrocardiograma	P			P			P		P			
Relato de Evento Adverso Sério e Evento Adverso	P	P	P	PP	PP	P	PP	PP	P	P	P	
Medicações Concomitantes	P	P	P	PP	PP	P	PP	PP	P	P	P	
Infusão da Medicação		P	P	P	P	P	P	P	P			
Responsável pela Verificação (nome/assinatura): DÉBORA SILVEIRA												
Data: 01.12.2015												
Folha de Verificação Individual_Versão 1.0 de Janeiro/2015												

Número de Registro do Paciente: 05		Data de Nascimento: 07.01.1969		Estudo: Rim 1								
Avaliação	Visita de Seleção	Fase de Tratamento								Fim de	Acompanhamento	
Semana	1	2	3	4	5	6	8	10	12	18	24	
Assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	P											
Critérios de Elegibilidade	P											
Avaliação Médica	P	P	P	P	NR	P	P	P	P	P	P	
História Clínica	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	
Exame Físico	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	
Sinais Vitais e Medidas Antropométricas	P	P	P	P	PP	PP	P	P	P	P	P	
Coleta de Exame de Sangue	P	P	P	P	P	PP	P	P	P	P	P	
Exames de Imagem	P					PP			P	P	P	
Eletrocardiograma	P			P			P		P			
Relato de Evento Adverso Sério e Evento Adverso	P	P	PP	P	PP	PP	P	PP	P	P	P	
Medicações Concomitantes	P	P	PP	P	PP	PP	P	PP	PP	P	P	
Infusão da Medicação		P	P	P	P	P	P	P	P			
Responsável pela Verificação (nome/assinatura): DÉBORA SILVEIRA												
Data: 02.12.2015												
Folha de Verificação Individual_Versão 1.0 de Janeiro/2015												

Número de Registro do Paciente: 09		Data de Nascimento: 08.12.1956		Estudo: Rim 1								
Avaliação	Visita de Seleção	Fase de Tratamento								Fim de	Acompanhamento	
Semana	1	2	3	4	5	6	8	10	12	18	24	
Assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	P											
Critérios de Elegibilidade	P											
Avaliação Médica	P	P	P	P	P	NR	P	P	P	P	P	
História Clínica	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	
Exame Físico	P	P	P	P	PP	P	P	P	P	P	P	
Sinais Vitais e Medidas Antropométricas	P	P	PP	PP	PP	PP	P	P	P	P	P	
Coleta de Exame de Sangue	P	P	P	PP	P	P	P	P	P	P	P	
Exames de Imagem	P					P			P	P	P	
Eletrocardiograma	P			P			NR		P			
Relato de Evento Adverso Sério e Evento Adverso	P	P	P	PP	PP	P	P	PP	P	P	P	
Medicações Concomitantes	P	P	P	PP	PP	P	P	PP	P	P	P	
Infusão da Medicação		P	P	P	P	P	P	P	P			
Responsável pela Verificação (nome/assinatura): DÉBORA SILVEIRA												
Data: 03.12.2015												
Folha de Verificação Individual_Versão 1.0 de Janeiro/2015												

Com os dados obtidos durante a revisão dos documentos, a Folha de Verificação Geral foi preenchida de acordo com a Figura 11.

Figura 11 - Folha de Verificação Geral coletada na Monitoria 2

Nome do Estudo: Rim 1		Investigador Principal: Dr. Fuscar		Data: 06.12.2015
Versão Vigente: 1.0 de fevereiro de 2015		Número de Registro NP: NP 127		
Número de Pacientes Esperados para o Estudo: 35		Número de Paciente Recrutados até o Momento: 09		
ITEM A SER VERIFICADO	SIM	NÃO	NÃO APLICÁVEL	OBSERVAÇÃO
1 O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa?	x			O estudo foi submetido corretamente ao Comitê de Ética e a documentação está adequadamente arquivada.
2 Algum paciente foi selecionado para o estudo antes da aprovação do estudo pelo CEP?		x		
3 Os processos de obtenção de consentimento seguiram os padrões estabelecidos pelo Núcleo de Pesquisa, conforme descrito em Procedimento Operacional Padrão(NP_001)	x			
4 O padrão de tratamento estabelecido pelo estudo foi seguido para todos os pacientes recrutados até o momento?	x			
5 Ocorreu algum Evento Adverso Sério?	x			Ver documento anexo.
6 Se sim, foi comunicado ao Comitê de Ética em Pesquisa?	x			O paciente 05 apresentou evento adverso sério - Colecistite Aguda. O evento foi corretamente sinalizado e submetido ao Comitê de Ética.
7 Os dados requeridos pelo estudo estão sendo coletados seguindo as Boas práticas Clínicas?		x		Ver documento anexo.
8 Algum Desvio de Protocolo foi identificado?	x			Ver documento anexo.
9 Algum paciente foi selecionado para o estudo sem critério de elegibilidade?		x		
10 A medicação do estudo está sendo armazenada de acordo com o requerido?	x			
Responsável pela Verificação (nome/assinatura): Débora Silveira				
Folha de Verificação Geral Versão 1.0 de Janeiro/2015				

Anexo - LISTA DE VERIFICAÇÃO GERAL	
Questão	Observação
7.Os dados requeridos pelo estudo estão sendo coletados seguindo as Boas práticas Clínicas?	<p>Paciente 01 -Não foi realizada coletada história médica na semana 06. / A temperatura não foi verificada nas semanas 05, 06 e 08. / O exame de bilirrubina não foi realizado na semana 06. /Os eventos adversos apresentados pelo paciente não foram adequadamente documentados no prontuário. Não foram identificadas datas de início e término de alguns eventos, bem com a conduta determinada para o tratamento do evento. Também não foram devidamente documentadas as medicações concomitantes que o paciente estava fazendo uso.</p> <p>Paciente 03 - A temperatura do paciente não foi verificada nas semanas 03, 04 e 05./ O exame de</p>

	<p>cálcio não foi coletado na semana 05/ Os eventos adversos apresentados pelo paciente não foram adequadamente documentados no prontuário. Não foram identificadas datas de início e término de alguns eventos, bem com a conduta determinada para o tratamento do evento. Também não foram devidamente documentadas as medicações concomitantes que o paciente estava fazendo uso.</p> <p>Paciente 05 - A avaliação clínica não foi registrada na semana 05./ A temperatura não foi verificada na semana 05 e 06./ O exame de cálcio não foi realizado na semana 06./ A Tomografia de pelve não foi realizada na semana 06./Os eventos adversos apresentados pelo paciente não foram adequadamente documentados no prontuário. Não foram identificadas datas de início e término de alguns eventos, bem com a conduta determinada para o tratamento do evento. Também não foram devidamente documentadas as medicações concomitantes que o paciente estava fazendo uso.</p> <p>Paciente 08 - A avaliação clínica não foi registrada em semana 06./ O exame físico foi parcialmente registrado na semana 05./ A temperatura não foi registrada nas semanas 03, 04, 05 e 06./O eletrocardiograma não foi realizado na semana 08./Os eventos adversos apresentados pelo paciente não foram adequadamente documentados no prontuário. Não foram identificadas datas de início e término de alguns eventos, bem com a conduta determinada para o tratamento do evento. Também não foram devidamente documentadas as medicações concomitantes que o paciente estava fazendo uso.</p>
8. Algum Desvio de Protocolo foi identificado?	<p>Paciente 01 -Não foi realizada coleta história médica na semana 06. / A temperatura não foi verificada nas semanas 05, 06 e 08./ O exame de bilirrubina não foi realizado na semana 06./</p> <p>Paciente 03 - A temperatura do paciente não foi verificada nas semanas 03, 04 e 05./ O exame de cálcio não foi coletado na semana 05</p> <p>Paciente 05 - A avaliação clínica não foi registrada na semana 05./ A temperatura não foi verificada na semana 05 e 06./ O exame de cálcio não foi realizado na semana 06./ A Tomografia de pelve não foi realizada na semana 06./</p> <p>Paciente 08 - A avaliação clínica não foi registrada em semana 06./ O exame físico foi parcialmente registrado na semana 05./ A temperatura não foi registrada nas semanas 03, 04, 05 e 06./O eletrocardiograma não foi realizado na semana 08.</p>

4.2.1 Classificação de não conformidades

As não conformidades foram revisadas e tabuladas de acordo com suas criticidades como Leve ou Grave e o resultado obtido foi o descrito na Figura 12 a seguir.

Figura 12 - Classificação das Não Conformidades – Monitoria 2



4.2.2 Estabelecimento de Metas

Conforme realizado na monitoria 1, no quinto dia de monitoria 2 foi realizada a reunião de encerramento com o Investigador Principal e sua equipe. Durante este encontro foram informadas as não conformidades encontradas durante o período. Também foi exposta a revisão das evidências que mostraram se as metas estabelecidas durante a monitoria 1 foram atingidas ou não. Após a finalização da discussão, foram novas metas foram estabelecidas e os prazos para que as melhorias fossem alcançadas redefinidos. A seguir estão descritas as revisões das metas, bem como as novas metas estabelecidas.

Meta 1: Retreinar toda a equipe em Procedimento Operacional Padrão – Obtenção de Termo de Consentimento.

Razão: Foi evidenciado que o padrão adotado pelo NP não foi seguido para todos os pacientes avaliados.

Revisão: Foi evidenciada a melhoria deste padrão, uma vez que na monitoria 2 não foram encontrados novas não conformidades relacionadas a este item.

Meta 2: Retreinar toda a equipe em Identificação e comunicação de Evento Adverso Sério

Razão: Foi identificado que houve a ocorrência de um evento adverso sério (SAE) e que o mesmo não foi classificado como SAE e nem comunicado ao Comitê de Ética em Pesquisa como deveria.

Revisão: Foi evidenciada a melhoria deste padrão, uma vez que não foram encontradas novas não conformidades relacionadas a este item.

Meta 3: Retreinar a equipe no protocolo de pesquisa

Razão: Foi evidenciado que os padrões de atendimento não estão sendo seguidos. Por diversas vezes não foram realizados todos os procedimentos solicitados pelo protocolo o que interfere diretamente na segurança do paciente e no alcance do objetivo do estudo.

Revisão: Esta meta não pôde ser revista, pois o protocolo monitorado não foi o mesmo da monitoria 1. O atingimento desta meta permanece pendente de avaliação posterior, caso haja um novo ciclo de monitoria no estudo da monitoria 1.

Meta 4: Desenvolver padrão para solicitação de exames laboratoriais.

Razão: Foi evidenciado que as solicitações de exames de sangue não foram padronizadas e com isso alguns exames não foram realizados o que interfere diretamente na segurança do paciente e no alcance do objetivo do estudo.

Revisão: Uma ficha de solicitação de exames de sangue foi desenvolvida conforme solicitado, porém, ainda foram evidenciadas não conformidades relacionadas ao item.

Meta 5: Retreinar equipe médica sobre coleta de dados de evento adverso e medicação concomitante.

Razão: Foi evidenciado que em todos os pacientes houveram falhas no processo de registro de dados tanto para eventos adversos quanto para medicação concomitante.

Revisão: Há evidências documentais relacionadas ao treinamento da equipe, porém ainda foram encontradas não conformidades relacionadas a este item. A equipe deve ser retreinada no assunto e deve haver uma cobrança mais efetiva do Investigador Principal do estudo para que esse item seja melhorado.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados esperados

É esperado que, após a implementação da metodologia de monitoria interna proposta neste trabalho, o padrão da qualidade no desenvolvimento dos estudos clínicos institucionais seja melhorado, diminuindo a exposição do centro de pesquisas e das pessoas envolvidas a riscos reputacionais, financeiros, legais e de saúde.

A mensuração objetiva desses resultados dependeria, a priori, de uma série histórica de indicadores de qualidade, como o número e a gravidade das não conformidades identificadas. Assim, será possível observar, no longo prazo, se a metodologia implementada está gerando uma redução nas não conformidades.

Todavia, a realidade se impõe, com uma grande variabilidade na complexidade, no prazo e no arranjo institucional dos diferentes estudos acadêmicos desenvolvidos no Núcleo de Pesquisa. Dessa forma, um grande estudo de alta complexidade – ou seja, envolvendo um grande número de processos sujeitos à verificação de qualidade – com grande número de pacientes, concentrado em um determinado momento, dificultará a comparabilidade dos dados.

Por isso, é preciso deixar claro que essas características intrínsecas às atividades de pesquisa institucional desenvolvidas na instituição exigirão curvas de análise mais longas do que o espaço de tempo abrangido pelo presente trabalho.

Ainda assim, no decurso deste estudo, foi possível estabelecer metas plausíveis que permitirão nortear a avaliação de desempenho da instituição na condução do controle de qualidade da pesquisa acadêmica. O indicador escolhido para tanto foi, como já indicado, a Classificação de Não Conformidades, ponderada pelo número de pacientes monitorados. Tal indicador pode ser expressado pela fórmula abaixo, que potencializa o número de conformidades graves, diante da sua criticidade muito maior do que as conformidades leves para a qualidade:

$$\begin{array}{lcl}
 \text{IQPC} & & \\
 \text{(Indicador de Qualidade} & = & \frac{(\text{Número de não} \quad + \quad \text{Número de não} \\
 \text{em Pesquisa Clínica)} & & \text{conformidades graves)}^2 \quad \text{conformidades leves} \\
 & & \text{Número de pacientes monitorados}
 \end{array}$$

Esse indicador será mensurado a partir da tabulação dos dados obtidos com o resultado de cada monitoria e será exposto em forma de gráfico, evidenciando o total de não conformidades graves e leves encontradas. Neste indicador, o cenário hipotético da qualidade absoluta é igual a zero, quando não haveria nenhum achado na monitoria e todos os processos teriam sido realizados perfeitamente.

É esperado que, após três ciclos completos de PDCA, o indicador tenha uma queda de 30% em comparação com primeiro. Após o terceiro ciclo, espera-se uma queda sucessiva de 5% a cada ciclo, até o ciclo completar 24 meses. Depois desse período, será realizada uma análise histórica do indicador, para avaliar se a meta pode ou não ser ajustada.

É importante ressaltar que não encontrou-se em literatura um indicativo comparador para se utilizar como base, sendo aqui definida como base uma variação considerada factível pela Gerência do Núcleo de Pesquisa e desafiadora para as equipes.

A mensuração desses resultados permitirá não apenas a melhoria de cada estudo, mas também servirá como ferramenta de orientação de tomadas de decisão que possam ampliar ainda mais o controle da qualidade. Do ponto de vista do dado agregado, o indicador poderá mostrar quais são os principais pontos de não conformidade entre todos os estudos institucionais conduzidos no centro, levando a tomadas de decisão de melhorias como: condução de treinamentos; adequações nos procedimentos de funcionamento geral; ou mesmo adequações em infraestrutura física, de equipamentos e tecnologia da informação.

Já sob a ótica dos resultados de qualidade de cada estudo, esses dados poderão servir para ajustes específicos com as equipes ou mesmo, e em última instância, a priorização ou a bonificação financeira dos Investigadores Principais que melhor se adequarem e reduzirem o nível de não conformidades graves, como forma de estímulo ou punição conduzindo a um ambiente de qualidade.

5.2 Resultados do caso

Conforme evidenciado nos achados apresentados na seção 4, houve uma redução das não conformidades entre a primeira e a segunda monitorias. Aplicando-se a fórmula do indicador estabelecido, tem-se:

$$\text{IQPC Monitoria 1 (Indicador de Qualidade em Pesquisa Clínica)} = \frac{12^2 + 81}{5} = \frac{144 + 81}{5} = \frac{225}{5} = 45$$

$$\text{IQPC Monitoria 2 (Indicador de Qualidade em Pesquisa Clínica)} = \frac{9^2 + 41}{5} = \frac{81 + 41}{5} = \frac{122}{5} = 24,4$$

A simples comparação entre os resultados obtidos nos dois ciclos mostra uma melhoria de 45,8% no indicador. Obviamente, trata-se apenas de uma das maneiras de se avaliar a evolução da qualidade, e o caso em questão não tem relevância estatística e temporal que sustente a suposição de que esse ritmo de melhoria deveria ser esperado em comparações de longo prazo.

Igualmente, tendo em conta as semelhanças de porte, prazo e protocolo dos estudos utilizados no caso, esses números não devem ser desprezados. A evolução do indicador entre as monitorias 1 e 2 evidencia que a metodologia aqui apresentada é capaz de sustentar um processo de melhoria contínua. Afinal, além da implantação do ciclo PDCA aqui desenhado, não houve nenhuma outra alteração significativa entre os contextos das monitorias 1 e 2 que poderiam ser apontados como causas para a significativa redução das não conformidades. Não houve, por exemplo, mudanças de equipe ou chefia ou a implantação de outros processos formais além daqueles descritos neste trabalho.

O Indicador de Qualidade em Pesquisa Clínica, ainda que sujeito a ajustes de fórmula de acordo com o acúmulo de um maior número de monitorias, mostrou-se eficiente para a mensuração agregada da qualidade no Núcleo de Pesquisa.

No entanto, como já exposto, a monitoria tem um valor intrínseco ainda mais relevante do que a coleta de dados estatísticos, que é a proteção da segurança dos sujeitos de pesquisa enquanto o estudo ainda ocorre. Nesse sentido, cabe salientar que o número de não conformidades graves teve uma redução bem mais modesta do que o indicador agregado, embora ainda bastante representativa, de 25%, saindo de 12 achados na monitoria 1 para nove na monitoria 2.

Um exemplo disso é o achado de um Evento Adverso Sério que não havia sido devidamente registrado e reportado, na monitoria 1. A partir deste achado da monitoria, ficou o Investigador Principal responsável por reportar o evento ao Comitê de Ética em Pesquisa, o que pode, em última instância, ter resultado em uma decisão – confidencial – do grupo para preservar a segurança do paciente, que pode

ir desde solicitar acompanhamentos periódicos da evolução do paciente no comitê, submeter o sujeito a procedimentos adicionais, suspender a sua participação na pesquisa ou mesmo proibir a continuidade do estudo como um todo.

Ademais, embora os dados agregados demonstrem uma evolução acima do esperado, a metodologia evidenciou as áreas de melhoria que não foram devidamente endereçadas, tais como a Coleta de Sangue não padronizada e a documentação de eventos adversos e medicação concomitante. Um resultado prático imediato da metodologia foi apontar os temas e processos que deverão merecer mais atenção nos períodos subsequentes, direcionando a atenção dos gestores da equipe, dos Investigadores Principais e da Gerência do Núcleo de Pesquisa e da área de Qualidade do mesmo.

Por fim, a implantação de um sistema de monitoria sobre os estudos acadêmicos mostrou-se valiosa por si só, ao sinalizar à equipe a existência de controles onde antes não havia gestão da qualidade. É provável que a materialização de um sistema de monitoramento das pesquisas institucionais na monitoria 1 tenha ensejado maior atenção e cuidado na gestão dos dados e nas tomadas de decisão. Essa hipótese ajuda a explicar a expressiva redução de não conformidades entre as monitorias 1 e 2.

5.3 Resultados indiretos

Espera-se, ainda, um resultado indireto, decorrente do aumento no nível de qualidade dos estudos. Com os controles estabelecidos pelas monitorias internas e o crescimento na consequente adequação dos estudos acadêmicos aos padrões internacionais, tende a aumentar também a aceitação desses estudos para publicação em periódicos científicos de alto impacto.

6 CONCLUSÃO

Diante do crescimento da pesquisa clínica no Brasil, e da consequente busca pelo aperfeiçoamento de suas metodologias, fica evidente a importância dos conceitos da área de Qualidade na área. Basta ver que a organização que é objeto do presente trabalho é uma referência internacional em pesquisa clínica e criou uma área dedicada à Gestão da Qualidade em seu Núcleo de Pesquisa Clínica apenas muito recentemente, em 2011. Ainda assim, pode ser considerada uma das pioneiras na adoção dessa estratégia.

A relação que se constroi na seção de Fundamentação deste trabalho, a partir das revisões bibliográficas sobre a teoria da Gestão da Qualidade e da Pesquisa Clínica, aponta, com clareza, que o melhor caminho para garantir a qualidade dos estudos clínicos é realizar, sistematicamente, monitorias para avaliar a adequada captura de dados; garantir que os participantes estão em estudos clínicos por vontade própria; e que os procedimentos estão sendo realizados de acordo com o protocolo inicialmente aprovado pelos Comitês de Ética.

O processo desenvolvido neste trabalho, obviamente que passível de melhorias e incrementos, mostrou resultados consistentes com esses objetivos, com destaque para:

- a) a melhoria de 45,8% no Indicador de Qualidade em Pesquisa Clínica, ainda que a partir de uma base restrita no tempo e na amostra;
- b) a preservação da segurança dos sujeitos da pesquisa, como reflexo da identificação de evento adverso sério não reportado adequadamente;
- c) a identificação de áreas prioritárias para melhoria da qualidade, com base na coleta e análise estruturada de dados;
- d) e a maior atenção dos agentes responsáveis para a execução dos procedimentos, pela simples consciência de que o trabalho poderá ser monitorado.

Ao mesmo tempo, a aplicação prática da metodologia também escancarou os desafios de sua implantação, com destaque para:

- a) a dificuldade em estabelecer a comparabilidade dos dados, sobretudo do indicador proposto, diante da grande variabilidade de características entre os diferentes estudos;

- b) a falta de recursos para realizar mais de um ciclo PDCA em um mesmo estudo, o que garantiria a total comparabilidade dos indicadores;
- c) a necessidade de se manter a aplicação da metodologia a longo prazo, de forma a superar o desafio dos itens a e b;
- d) o desequilíbrio constante entre o objetivo imediato da monitoria – qual seja a proteção dos sujeitos e da integridade da pesquisa em análise – e os interesses de uma avaliação transversal, focada nas evoluções do Núcleo de Pesquisa como um todo – que demandaria uma metodologia focada em critérios estatísticos e a seleção randômica dos pacientes para a amostragem, por exemplo.

Por conta desses desafios, a metodologia mostrou-se mais efetiva, a longo prazo, na melhoria da qualidade em critérios relacionados ao fazer pesquisa clínica de forma geral, notadamente na aderência às boas práticas clínicas.

Já a melhoria da qualidade na aderência aos protocolos de cada estudo será muito mais difícil de mensurar, caso não haja um investimento de recursos humanos e financeiros maior, permitindo a realização de ao menos dois ciclos de monitoria dentro de um mesmo estudo. Mesmo com essa dificuldade de mensuração, não se pode imaginar que a metodologia seja inócua neste objetivo, uma vez que, como mostrado no estudo do caso, a monitoria 1 ensejou novos treinamentos da equipe responsável nos detalhes e procedimentos previstos no protocolo do estudo. A extensão deste trabalho não permite evidenciar a eficácia dessa medida, mas não se pode questionar que a tomada de ações como esta, com base em evidências coletadas pela monitoria, edifica um cenário muito mais propício à melhoria da qualidade do que aquele em que não se aplica a metodologia ora proposta.

Na balança, restou evidente que a criação de uma metodologia de controle da qualidade para a pesquisa clínica acadêmica é capaz de trazer resultados diretos para a instituição e para os pacientes. O modelo de padronização da coleta e análise de dados proposta no presente trabalho, por exemplo, parece poder ser aplicada de forma mais abrangente nos centros de pesquisa clínica do Brasil, ainda que aplicada por profissionais que não sejam dedicados exclusivamente às atividades de gestão da qualidade da área de pesquisa.

Em que pese o grau de maturidade da instituição objeto deste trabalho, resta evidente que o sucesso de uma metodologia que aplica os conceitos de Gestão da Qualidade em processos anteriormente pouco controlados exige parcimônia e

humildade. Não seria uma estratégia viável, do ponto de vista dos recursos hoje disponibilizados, pretender abranger com este primeiro esforço a totalidade e a complexidade da pesquisa clínica no Brasil.

Ainda assim, um processo bem claro e estabelecido de monitoria interna de estudos institucionais poderá reduzir os riscos e ampliar os potenciais ganhos de reputação e recursos de tantos centros de pesquisa clínica pelo Brasil, públicos e privados, muitos deles em situações financeiras preocupantes.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICINA. **Guideline on Data Monitoring Committees:** Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Londres, 2005. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Acesso em: 11 de agosto de 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br> Acesso em 07 de agosto de 2015.

_____. **RDC N° 9**, de 20 de fevereiro de 2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c3dc820047823081b0a7fbfe096a5d32/rdc0009_20_02_2015.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 04 de outubro de 2015.

ANTÓNIO, N. S.; TEIXEIRA, A. **Gestão da Qualidade:** De Deming ao modelo de excelência da EFQM. 1ª ed. Lisboa: Edições Sílabo, 2009.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA MUNDIAL. **Declaração de Helsinque.** Helsinque, 1964. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3> . Acesso em 11 de agosto de 2015

BARBOSA L. M. et al. Monitoria em estudos clínicos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, vol.15, n.1, p.39-41, 2008. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/15-1/12-monitoria.pdf>. Acesso em 11 de agosto de 2015.

BATAGELLO, R. **Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil.** Disponível em: http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/11695/1/2012_RodrigoBatagello.pdf. Acesso em 12 de outubro de 2015.

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL PARA A HARMONIZAÇÃO DE REQUISITOS TÉCNICOS PARA REGISTRO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS PARA USO EM HUMANOS (ICH). **E3: Structure and Content of Clinical Study Reports**. 1995.

Disponível em: <http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html#E3> Acesso em 12 de outubro de 2015.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução nº1931/2009**. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em:

http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=category&id=10&Itemid=123 Acesso em: 7 de agosto de 2015.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução CNS nº 196/1996**. Brasília, 1996.

Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html

Acesso em: 4 de outubro de 2015.

INSTITUTOS NACIONAIS DE SAÚDE DOS ESTADOS UNIDOS. **The**

ClinicalTrials.gov Databases. Bethesda, 2015. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/> Acesso em: 3 de agosto de 2015.

ISHIKAWA, K. **TQC – Total Quality Control: estratégia e administração da qualidade**. São Paulo: IMC, 1986.

LOUSANA G. **Procedimento operacional padrão (POP) e sua importância na garantia e qualidade do Centro de Pesquisa**. In: _____. Boas Práticas Clínicas nos Centros de Pesquisa. Rio de Janeiro: Revinter, 2005, p.29-35.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas:**

Documento das Américas. República Dominicana, 2005. Disponível em:

www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf . Acesso em 07 de agosto de 2015.

SILVA, J. Relevância social na pesquisa clínica. **Revista Bioética**, Brasília, v.15, n. 1, p. 133-139, 2007.

ZAGO, M. A. A pesquisa clínica no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 363-374, 2004. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232004000200013&lng=en&nrm=iso)

[81232004000200013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232004000200013&lng=en&nrm=iso). Acesso em 13 de outubro de 2015.

WERKEMA, M. C.C. **As Ferramentas da Qualidade no Gerenciamento de Processos**. Belo Horizonte: Werkema Editora Ltda., 2006.

CAMPOS, V.F. **TQC: Controle da Qualidade Total (no Estilo Japonês)**. 2ª. ed. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, 1992. (Rio de Janeiro; Bloch Ed.)

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. Coletânea de normas de garantia de qualidade. Rio de Janeiro: ABNT, 1990.

Lima, J. S.; et al. **Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas**. Rev. Socerj 16, 225, 2003.

ANDRADE, F. F. **O Método de Melhorias PDCA**. 2003. 157 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Construção Civil e Urbana) - Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, 2003. Disponível em: [file:///C:/Users/Debora/Downloads/dissertacao_FABIOFA%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Debora/Downloads/dissertacao_FABIOFA%20(2).pdf) Acesso em 29 de fevereiro de 2016.