

ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ  
PAULO MARCELO MARTINS RODRIGUES (ESP/CE)

# PRINCIPAIS ETAPAS DE CONDUÇÃO DE ESTUDO CLÍNICO



FICHA CATALOGRÁFICA  
Elaborada por: João Araújo Santiago Martins. CRB-3/769

E74p	Escola de Saúde Pública do Ceará Paulo Marcelo Martins Rodrigues
	Principais etapas de condução de estudo clínico. Escola de Saúde Pública do Ceará, Gerência de Pesquisa em Saúde. – Fortaleza: Escola de Saúde Pública do Ceará, 2022.
	15 p.
	1. Pesquisa; 2. Estudo Clínico. I. Título.
	CDD: 001.42

## **FICHA TÉCNICA**

Governadora do Estado do Ceará  
**Maria Izolda Cela de Arruda Coelho**

Secretário da Saúde  
**Carlos Hilton Albuquerque Soares**

Superintendente da Escola de Saúde Pública do Ceará  
Paulo Marcelo Martins Rodrigues  
**Marcelo Alcantara Holanda**

Gerente de Pesquisa em Saúde  
**Francisco Jadson Franco Moreira**

Capa e Diagramação  
**Júlio César Alves Lopes**

# APRESENTAÇÃO

Estudo Clínico é o termo utilizado no processo de investigação científica envolvendo seres humanos. A execução desse processo exige o cumprimento de regras rígidas contidas no protocolo de Pesquisa.

Com o objetivo de facilitar e orientar o pesquisador durante a realização de pesquisa clínica, a Escola de Saúde Pública do Ceará Paulo Marcelo Martins Rodrigues, disponibiliza as principais etapas de condução de um Estudo Clínico.

Gerência de Pesquisa em Saúde  
Escola de Saúde Pública do Ceará

**1**

## **APROVAÇÃO DO DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL (DDCM)**

A ANVISA, em sua Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) no 9/2015 estabelece os requisitos para avaliação dos DDCM. O DDCM é um dossiê por medicamento experimental, no qual são incluídas informações como: plano de desenvolvimento do medicamento, dossiê contendo informações de qualidade, resumo dos aspectos de segurança do medicamento, brochura do investigador (compilado dos dados não clínicos e clínicos) e ensaios clínicos avaliando o medicamento experimental.

**2**

## **IDENTIFICAÇÃO DO CENTRO – PROCESSO REALIZADO PELO PATROCINADOR**

- Seleção dos Investigadores
- Infraestrutura do Centro de Estudo
- Equipe de profissionais capacitados (equipe de suporte)
- População do estudo – De acordo com o protocolo
- Qualidade dos dados gerados pelo Centro de Pesquisa Clínica

**3**

## **PATROCINADOR/CRO ENTRA EM CONTATO VIA E-MAIL E/OU TELEFONE**

- Informação geral do estudo
- Resumo com as principais informações sobre patologia/ medicação/ critérios de inclusão e exclusão.

**4**

## **ASSINATURA CDA**

Assinatura do Confidentiality Disclosure Agreement CDA (Termo de Confidencialidade) pelo pesquisador principal (PI)

**5**

## **FEASIBILITY QUESTIONNAIRE – “SFQ” QUESTIONÁRIO DE EXEQUIBILIDADE**

- O objetivo desse questionário é determinar a viabilidade de determinado estudo em um Centro de Pesquisa. Avalia a infraestrutura/instalações, qualificação da equipe e experiências em estudos prévios, potencial de recrutamento, processos – CEP, orçamento e contrato, SFQ e sinopse do estudo. Em alguns casos CDA e SFQ são obtidos simultaneamente.
- Prazo de preenchimento deve ser respeitado, não ultrapassando data solicitada pelo patrocinador.

## 6

### SELEÇÃO DO CENTRO - VISITA DE SELEÇÃO

Validar as respostas do SFQ, Avaliar a infraestrutura/instalações, avaliar as estratégias de recrutamento, avaliar conhecimento e experiência da equipe em pesquisa clínica, Comitê de Ética em Pesquisa, desempenho do centro, orçamento e contrato, dossiê regulatório, processo de obtenção do TCLE, Indicadores e fluxos.

## 7

### STARTUP – INÍCIO DO PROCESSO DOCUMENTAL

Ativação do Centro de Estudos. Avaliação do orçamento e contrato (Aprovação dos Departamentos Financeiro e Jurídico dos centros de estudos participantes), Submissão do Dossiê Regulatório ao CEP, Coleta dos documentos do centro para submissão do Dossiê a ANVISA.

## 8

### CLINICAL TRIAL AGREEMENT - ACORDO DE ENSAIO CLÍNICO

O CTA é um acordo jurídico entre o patrocinador/CRO e a instituição em que o patrocinador geralmente fornece a medicação do estudo e/ou apoio financeiro e a instituição fornece dados e resultados. Proteger ambas as partes no que diz respeito: Direitos de propriedade legal e intelectual; Indenização; Ressarcimento; Pagamento de SAE; Fornecimento de medicação pós-estudo. Contratação de Interveniente Administrativo.

## 9

### DOCUMENTOS ESSENCIAIS ANTES DO INÍCIO DO ESTUDO

Curriculum vitae de todos os participantes do estudo, lista de membros da equipe, *Financial Disclosure*, FDA 1572, Aprovações do CEP para o protocolo, TCLE e material de recrutamento, Lista de membros do CEP, Aprovação do CEP pela CONEP, Aprovação da CONEP, Aprovação da ANVISA, Contrato financeiro assinado pelo patrocinador e responsável pela instituição, Declaração de infraestrutura assinado pelo PI e Direção, Certificados de laboratório atualizados, Valores de referência do laboratório, calibrações de equipamentos.

É fator determinante para a boa condução do estudo clínico e cada membro da equipe possui papel fundamental para o desenvolvimento do projeto em questão.

Profissional de saúde com competência clínica e científica para realizar estudos clínicos de acordo com as exigências legais e regulamentares. São denominados Investigadores Principais ou *Principals Investigators* (PI). Todavia, em um projeto de pesquisa pode haver mais de um investigador, nesse caso, são denominados de co-investigadores. As principais funções do investigador principal são: identificar os participantes que atendam aos critérios de inclusão e de exclusão; realizar a prescrição de exames físicos e avaliações, bem como outras decisões médicas relacionadas do projeto de pesquisa.

Integrante da equipe de investigação que participa da gestão de todos os procedimentos do estudo. Realiza a interlocução entre o laboratório, farmácia, equipe de enfermagem e o PI. Em situações onde o projeto está sendo intermediado por uma CRO, esse profissional é o responsável por essa interligação e pelas seguintes ações:

- a) apoio logístico na condução do projeto;
- b) Pré-preenchimento de documentos e a revisão de processos do ensaio clínico;
- c) Marcação de consultas segundo a janela do estudo;
- d) Preparação da visita (consentimentos, cartões, diários, etc.);
- e) Preenchimento do caderno de registros Case Report Form (CRF) considerando os registros nos prontuários dos participantes;
- f) Identificação de eventos adversos Adverse Events (AEs) e eventos adversos graves Serious Adverse Events (SAEs) não reportados pelos médicos;
- g) Identificação de informação em falta no processo;
- h) Identificação de violações ao protocolo;
- i) Arquivo de documentação na pasta do investigador;
- j) Resposta à discrepâncias e envio;
- k) Comunicação antecipada das visitas dos participantes do estudo;
- l) Garantir que a prescrição médica chegue aos farmacêuticos responsáveis;
- m) Marcação de análises laboratoriais;
- n) Arquivo dos relatórios das análises nos protocolos dos participantes;
- o) Marcação de visitas de monitorização;
- p) Monitorar o estoque de materiais relacionados ao estudo;
- q) Preenchimento de requisições de materiais;
- r) Envio das amostras.

**13****ENFERMEIRO**

Profissional de Enfermagem designado para realizar as funções pertinentes ao cuidado do paciente, compreendendo:

- a) Avaliações físicas;
- b) Administração de medicação;
- c) Coleta de sangue para avaliações laboratoriais referentes ao estudo;
- d) Envio de amostras para laboratório central;
- e) Outras funções de apoio.

**14****FARMACÊUTICO**

Profissional responsável por:

- a) Registro e controle de toda a medicação experimental relacionada ao projeto de pesquisa;
- b) Armazenamento da medicação experimental (segundo as condições protocoladas);
- c) Controle da temperatura de armazenamento;
- d) Preparação e dispensa da medicação experimental;
- e) Armazenamento da medicação experimental utilizada (para contabilidade);
- f) Controle e pedido de estoque da medicação experimental.

**15****TÉCNICO DE LABORATÓRIO**

Profissional designado para realizar as funções laboratoriais relacionadas ao estudo. Normalmente, realiza as análises laboratoriais, processamentos e armazenamentos de amostras de biomarcadores dos participantes da pesquisa.

**16****CADERNO DE REGISTO DE DADOS (CRF)**

Documento do estudo no qual os investigadores e coordenadores do estudo registram todos os dados sobre o participante de acordo com as exigências do projeto. O CRF pode ser em papel ou em formato eletrônico e utiliza-se a sigla eCRF (*electronic Case Report Form*) - para captura eletrônica desses dados. Vantagens de eCRF em relação ao papel:

- a) Menos "Papel";
- b) É necessário menos espaço para o arquivo;
- c) Integração com outros sistemas informatizados (ex: IVRS/IWRS);
- d) O monitor e a equipe internacional do estudo clínico podem ver os dados remotamente;
- e) Resolução de discrepâncias de forma rápida e fácil;
- f) Dados mais seguros, pois o eCRF possui rastreabilidade de acesso.

**16****REUNIÃO DE INVESTIGADORES/ INVESTIGADOR MEETING**

Treinar os investigadores e equipe nos procedimentos do estudo Local/Regional/Internacional. Contribuição para o andamento do projeto.

**17****INICIAÇÃO**

Realizada após aprovação final do estudo pelo Sistema CEP/CONEP e ANVISA e assinatura do contrato pela Diretoria, Participação fundamental do Investigador Principal e membros da equipe envolvida no estudo, durante a visita toda equipe é treinada e o documento de delegação de responsabilidades é assinado pelo PI e membros da equipe, o centro está autorizado oficialmente a incluir pacientes.

**18****RECRUTAMENTO**

Processo pelo qual os investigadores incluem os participantes no ensaio clínico. Os participantes devem atender aos critérios de inclusão e exclusão do projeto e devem dar o seu consentimento esclarecido para fazerem parte do estudo. A quantidade de participantes a serem recrutados e o espaço temporal são determinados pelo investigador principal e pelo patrocinador, considerando a doença em questão.

**19****MONITORIAS REALIZADAS PELO PATROCINADOR**

A fase de acompanhamento do ensaio clínico é realizada pelo monitor do estudo, um profissional dotado da necessária competência científica e/ou clínica, designado pelo patrocinador/ARO para acompanhar, controlar o estudo, verificar a sua evolução e consolidar os dados e informações digitadas nos sistemas de gerenciamento do estudo. Além disso, é responsável pelo armazenamento, a distribuição e a documentação do medicamento experimental, cumprindo com as normas da Conferência Internacional de Harmonização -International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), contidas no guia GCP.

O processo de verificação do registro e qualidade de dados é uma tarefa realizada pelo monitor do estudo clínico. Esse processo é chamado de Source Data Verification (SDV), isto é, o processo de confirmação de que os dados registrados no Caderno de Registro de Dados - CRF refletem corretamente os documentos e registros originais incluídos nos documentos fonte – Source Documents (SD). Consideram-se documentos fonte todos os documentos originais onde se encontram registrados dados dos participantes, tais como:

- a) Protocolo clínico do participante;
- b) Relatório de resultados laboratoriais;
- c) Evoluções do participante;
- d) Registro de dispensa de medicação;
- e) Registros da farmácia;
- f) Registro de exames (ex: ECG, EEG);
- g) Exames de imagem;
- h) Registros internos de departamentos envolvidos no estudo clínico.

- **Auditoria:** Exame sistemático e independente das atividades e documentos relacionados ao estudo para determinar se as atividades relacionadas ao estudo avaliado foram conduzidas e que os dados tenham sido registrados, analisados e relatados com total precisão de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padronizados do patrocinador (POPs), a Boa Prática Clínica (GCP) e exigências regulatórias aplicáveis. É independente e separada das funções de monitoria de rotina ou controle de qualidade;
- **Inspeção:** Revisão oficial conduzida por autoridade(s) regulatória(s) abrangendo documentos, instalações, registros e quaisquer outros recursos julgados relevantes pela(s) autoridade(s) para a prática de estudos clínicos, que podem estar no centro de estudo, nas instalações do patrocinador e/ou em organizações de pesquisas contratadas (CROs) ou quaisquer outros estabelecimentos julgados apropriados pela(s) autoridade(s) regulatória(s).

O encerramento do projeto de pesquisa é a fase onde se assegura que todas as pendências de documentos fontes/CRF e farmácia foram resolvidas. Os dados foram fechados e os documentos essenciais estão atualizados e arquivados corretamente. O CEP foi notificado sobre o encerramento do estudo e foi emitido o relatório final. Como ação final, os documentos do estudo deverão ser mantidos no centro por um período de 15 anos para possíveis auditorias/inspeções futuras.

# GLOSSÁRIO

**AE** – Evento adversos

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária órgão responsável por criar normas e regulamentos e dar suporte para todas as atividades da área no país.

**CDA** - É o termo de confiabilidade assinado pelo pesquisador principal no intuito de resguardar o sigilo das informações sobre o estudo.

**CEP** - Comitê de Ética em Pesquisa.

**CONEP** - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa é uma comissão do Conselho Nacional de Saúde, criada através da Resolução 196/96 e com constituição designada pela Resolução 246/97, com a função de implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos no país.

**CRF** - É o documento do estudo no qual os investigadores e coordenadores do estudo registram todos os dados sobre o participante de acordo com as exigências do projeto.

**CRO** - Organizações de pesquisas contratadas para representar o patrocinador do estudo.

**CTA** - Contrato assinado pelas instituições participantes do estudo (patrocinador/CRO, instituição onde ocorre o estudo, pesquisador principal e a interveniente administrativa, quando houver).

**FDA** - Federal Drug Administration, é o órgão governamental dos EUA que faz o controle dos alimentos (tanto humano como animal), suplementos alimentares, medicamentos (humano e animal), cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano.

**FDA 1572** - É um acordo assinado pelo investigador e fornece informações ao patrocinador assegurando que cumprirá as regulamentações da FDA relacionadas à condução da pesquisa clínica.

**Financial Disclosure** – Declaração do investigador principal.

**GCP** - Padrões de Boas Práticas Clínicas. É um padrão de qualidade científica e ética internacional para o desenho, condução, registro e relato de estudos que envolvam a participação de seres humanos.

**Guia de GCP** - O Guia de Boas Práticas Clínicas (GCP) da FDA (Food and Drug Administration) é um padrão internacional de qualidade definido pelo Conselho Internacional de Harmonização (ICH) que rege as considerações éticas e científicas para projetar, conduzir, registrar e relatar ensaios envolvendo seres humanos.

**Interveniente Administrativo** – Empresa que faz a gestão dos recursos financeiros/administrativos provenientes do patrocinador.

**IVRS/IWRS** - Sistemas Interativos de Resposta na Web (IWRS) e sistemas de resposta de voz interativos (IVRS) são as tecnologias que pesquisadores usam para inscrever pacientes em testes clínicos, randomizar pacientes e gerenciar suprimentos de medicamentos em estudo. As duas tecnologias se enquadram no termo abrangente Tecnologia de Resposta Interativa (IRT).

**PI** - Pesquisador Principal. É o responsável pelo estudo no Centro de Estudos.

**POPs** - São procedimentos operacionais padronizados.

**TCLE** - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**Submissão do Dossiê Regulatório ao CEP** – Documentos necessários para a submissão ao CEP são: brochura do investigador, folha de rosto, demonstrativo financeiro, cronograma de execução, TCLE, TCLE/paciente grávida, carta de encaminhamento, protocolo clínico, submissão inicial do estudo na Plataforma Brasil, declaração de seguro.

**SAE** - Notificação de eventos adversos sérios durante o ensaio clínico.

**SFQ** - Questionário tem por objetivo determinar a viabilidade de determinado ensaio clínico em um centro de estudo.

# REFERÊNCIAS

FRAZÃO, J. **Mapeamento de processos de gestão de projetos de pesquisa clínica patrocinada baseado na disciplina de Business Process Management – BPM**. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, p.108. 2018.

ROCHE FARMACÊUTICA QUÍMICA. **Boas práticas clínicas: princípios fundamentais. Amadora (PT)**: Roche, 2018. Disponível em: <<https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/boas-praticas-clinicas/>>. Acesso em: 03 jul. 2022.

SACRISTÁN, J. A. et al. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. **Patient Preference and Adherence**, Auckland, v. 10, p. 631-640, apr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4854260/pdf/ppa-10-631.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2022.





**ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ**  
AV. ANTÔNIO JUSTA, 3161, MEIRELES - FONE: (85) 3101.1398  
FORTALEZA, CE | CEP: 60165-090