
**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM
PESQUISA CLÍNICA**

GABRIELA FONTOURA LANA NASCIMENTO DE ALVARENGA

**SISTEMA JUNO: FERRAMENTA DESENVOLVIDA PARA MONITORIA DOS
ESTUDOS CLÍNICOS ACADÊMICOS BASEADA NO GERENCIAMENTO DE
RISCOS**

PORTO ALEGRE
2020

GABRIELA FONTOURA LANA NASCIMENTO DE ALVARENGA

**SISTEMA JUNO: FERRAMENTA DESENVOLVIDA PARA MONITORIA DOS
ESTUDOS CLÍNICOS ACADÊMICOS BASEADA NO GERENCIAMENTO DE
RISCOS**

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Santana Fernandes

*Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre ao
Programa de Pós-Graduação Mestrado
Profissional em Pesquisa Clínica, do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre.*

PORTO ALEGRE
2020

CIP - Catalogação na Publicação

de Alvarenga, Gabriela Fontoura Lana Nascimento
Sistema Juno: Ferramenta Desenvolvida para
Monitoria dos Estudos Clínicos Acadêmicos Baseada no
Gerenciamento de Riscos / Gabriela Fontoura Lana
Nascimento de Alvarenga. -- 2020.
74 f.
Orientadora: Márcia Santana Fernandes.

Dissertação (Mestrado Profissional) -- Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa
Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Pesquisa Clínica. 2. Monitoria Baseada em Risco.
3. Ferramentas de Monitoria Baseada em Risco. 4.
Gerenciamento de Riscos. I. Fernandes, Márcia Santana,
orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Eneida Rejane Rabelo da Silva
Doutora em Ciências Biológicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS)

José Roberto Goldim
Doutor em Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Patricia Ashton Prolla
Doutora em Ciências Biológicas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS)

Data da apresentação: 17/07/2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho.

Ao Lucas Rocha de Alvarenga, meu marido, pelo apoio incondicional na realização dos meus sonhos e projetos. Esta dissertação e este título são dedicados a você.

Aos meus pais, em especial a minha mãe e meus irmãos, pelo apoio e incentivo em todos os momentos desta trajetória.

À professora Doutora Marcia Santana Fernandes, pela orientação e por acreditar neste projeto.

A todos os professores que sempre contribuíram para os conhecimentos adquiridos.

Aos amigos de turma por compartilharem desta trajetória.

Ao Grupo Brasileiro de Classificação de Risco (GBCR), pelos ensinamentos, incentivo e por contribuir para minha construção profissional.

À Dra. Maria do Carmo Paixão Rausch, pelo incentivo, amizade, cuidado e por me ensinar tanto.

Ao Dr. Welfane Cordeiro Júnior, por sempre compartilhar conhecimentos e despertar o interesse pela ciência.

Ao amigo Edemilson Meazza, pelo apoio e incentivo para conclusão deste trabalho.

Ao professor Rafael Zimmer e a Taiane Vieira, por compartilharem conhecimentos e condução do estágio.

A todos os colaboradores do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM PORTUGUÊS

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP – Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
EAP – Estrutura Analítica do Projeto
EAR – Estrutura Analítica de Risco
FMEA – Análise de Modo e Efeito de Falha
FMECA – Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha
FTA – Análise de Árvore de Falhas
HACCP – Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle
HAZOP – Análise de Perigos de Operabilidade
PHA – Análise Preliminar de Risco
MBR – Monitoria Baseada em Risco
BPC – Boas Práticas Clínicas
CPC – Centro de Pesquisa Clínica
IMP – Medicamento ou Produto Investigado
SR – *Score* de Risco

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM INGLÊS

CBOK – Business Process Management Common Body of Knowledge
BPM – Business Process Management
PMBOK – Project Management Body Knowledge
SWOT – Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threat
ICH – International Conference Harmonisation
BPC – Good Practice Clinical
Q9 ICH – Guideline on Quality Risk Management
FMEA – Failure Mode Effects Analysis
FMECA – Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
FTA – Fault Tree Analysis
HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points
HAZOP – Hazard Operability Analysis
PHA – Preliminary Hazard Analysis
FDA – Food and Drug Administration
EMA - European Medical Agency
RBM – Risk-Based Monitoring
GCP – Good Practice Clinical
KRI's – Key Risk Indicators
CRF – Case Report Form
SaaS – Software as a Service
PMI – Project Management Institute
SDV – Source Data Verification
SaaS – Software as a Service
EDC – Electronic Data Capture
CRO – Contract Research Organization
TRI – Triumph Research Intelligence
RAS – Risk Assessment Scale
RAT – Risk Assessment Tool
ISV – Independent Software Vendor
RACT – Risk Assessment Categorization Tool
TSDV – Target Source Data Verification

LISTA DE TABELAS

- 1– Ferramentas e Técnicas Aplicadas aos Processos de Gerenciamento de Risco
- 2 – Características das Ferramentas MBR
- 3 – Distribuição de Artigos para Análise
- 4 – Análise de Estudos Identificados no *Google Search*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Visão Geral dos Processos envolvidos no Gerenciamento de Riscos

Figura 2 – Estrutura Analítica de Risco

Figura 3 – Estrutura Analítica do Projeto de Pesquisa Clínica

Figura 4 – Visão Geral dos Processos de Gerenciamento de Risco para Qualidade

Figura 5 – Visão Geral da Estratégia de Busca

RESUMO

A pesquisa clínica é uma investigação realizada em seres humanos destinada à produção de conhecimentos para compreensão dos mecanismos, prevenção e tratamento de doenças. A pesquisa clínica deve atender às recomendações de Boas Práticas Clínicas (BPC) bem como os requisitos éticos e legais que normatizam sua execução e asseguram os direitos e bem-estar dos participantes. A monitoria dos estudos clínicos pretende verificar se a condução do protocolo de pesquisa está de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC) para garantir a segurança dos sujeitos de pesquisa e a qualidade dos dados. As agências regulatórias Internacionais (FDA e EMEA) recomendam que a abordagem utilizada na monitoria dos estudos clínicos seja baseada em riscos. A monitoria baseada em riscos (MBR) está focada nos processos críticos do projeto de pesquisa para identificação dos riscos. As ferramentas e técnicas de avaliação e análise de risco podem ser aplicadas à MBR, assim como os elementos da gestão de projetos e da gestão por processos. Este estudo teve por objetivo desenvolver uma ferramenta MBR para ser aplicada em estudos clínicos acadêmicos de fomento público. Para identificar os elementos-chave que compõe as ferramentas MBR, foi realizada revisão integrativa de literatura e, posteriormente, desenvolvida uma ferramenta MBR. As ferramentas MBR descritas na literatura diferem quanto ao modo de utilização, organização afiliada, categorias de risco e tipo de monitoramento. Ferramentas de gerenciamento de risco podem ser adaptadas para MBR. As evidências relacionadas à utilização das ferramentas MBR são escassas e nenhuma ferramenta desenvolvida é considerada padrão ouro. Os critérios de avaliação de risco das ferramentas MBR não são padronizados e resultam em níveis de eficácia variados. A ferramenta MBR elaborada permite a identificação dos riscos, em cada fase do projeto de pesquisa, e orienta o plano de monitoria conforme a classificação dos riscos e nível de exposição do estudo.

Palavras-chave: pesquisa clínica, ética, bioética, gestão por processos, gestão de projetos, ferramentas de gerenciamento de riscos, monitoria baseada em riscos, ferramentas de monitoria baseada em risco.

ABSTRACT

Clinical research is an investigation carried out in human beings aimed at producing knowledge to understand the mechanisms, prevention and treatment of diseases. Clinical research must meet the recommendations of Good Clinical Practices (GCP) as well as the ethical and legal requirements that regulate its execution and ensure the rights and well-being of the participants. The monitoring of clinical studies aims to verify whether the conduct of the research protocol is in accordance with Good Clinical Practices (GCP) to ensure the safety of the research subjects and the quality of the data. International regulatory agencies (FDA and EMA) recommend that the approach used in monitoring clinical trials be risk-based. Risk-based monitoring (RBM) is focused on the critical processes of the research project to identify risks. Risk assessment and analysis tools and techniques can be applied to RBM as well as the elements of project management and process management. This study aimed to develop an RBM tool to be applied in publicly funded academic clinical studies. To identify the key elements that make up the RBM tools, an integrative literature review was carried out and an RBM tool was subsequently developed. The RBM tools described in the literature differ in terms of use, affiliated organization, risk categories and type of monitoring. Risk management tools can be adapted for RBM. Evidence related to the use of RBM tools is scarce and no tool developed is considered a gold standard. The risk assessment criteria for RBM tools are not standardized and result in varying levels of effectiveness. The RBM tool developed allows the identification of risks in each phase of the research project and guides the monitoring plan according to the risk classification and exposure level of the study.

Keywords: clinical research, ethical, bioethics, process management, project management, risk management tools, risk-based monitoring, risk-based monitoring tools.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Gerenciamento de Riscos.....	16
2.1.1 Planejar o Gerenciamento de Riscos.....	18
2.1.2 Identificação e Análise de Riscos.....	19
2.1.3 Planejar as Respostas ao Risco e Controlar os Riscos.....	20
2.1.4 Ferramentas e Técnicas para Gerenciamento de Riscos.....	21
2.2 Gerenciamento dos Riscos do Projeto de Pesquisa Clínica.....	23
2.3 Gestão dos Riscos para Qualidade.....	27
2.3.1 Ferramentas de Gerenciamento de Risco Aplicadas ao Projeto de Pesquisa Clínica.....	28
2.4 Monitoria Baseada Em Riscos (MBR).....	33
2.4.1 Ferramentas de Monitoria Baseada em Risco.....	35
3 JUSTIFICATIVA.....	39
4 OBJETIVO.....	41
4.1 Objetivo Geral.....	41
4.2 Objetivos Específicos.....	41
5 MÉTODOS.....	41
6 RELATÓRIO DE PRODUTO DA DISSERTAÇÃO.....	43
6.1 Título.....	43
6.2 Descrição do Produto.....	43
6.3 Aplicabilidade do Produto.....	45
6.4 Inserção Social.....	45
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
8 ANEXOS.....	48

9 REFERÊNCIAS.....	61
---------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

A pesquisa clínica é uma investigação realizada em seres humanos para produção de novos conhecimentos e renovação de conceitos (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012). Entretanto, estudos que não implicam em intervenção do pesquisador como o transversal ou de coorte são considerados exemplos de pesquisa clínica. (LIMA; et al, 2003).

De acordo com *Association of American Medical Colleges Task Force Research*, (2006) a pesquisa clínica é um componente da pesquisa médica destinada à produção de conhecimentos para compreensão dos mecanismos, tratamento e prevenção de doenças.

A prática da pesquisa clínica está organizada em vários documentos importantes, dentre eles a publicação da diretriz sobre Boas Práticas Clínicas (BPC) em 1977 pelo *Food and Drug Administration – FDA* e a *International Conference Harmonisation – ICH-GPC* em 1996 que determinou a harmonização dos padrões para realização da pesquisa clínica (SOBRAL, 2007).

A pesquisa clínica deve atender às recomendações de Boas Práticas Clínicas (BPC) apresentadas na *International Conference Harmonisation – ICH* bem como os requisitos éticos e legais que normatizam sua execução e asseguram direitos e deveres de participantes e pesquisadores (OLIVEIRA; et al, 2018).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável por inspecionar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPC), bem como avaliar e autorizar estudos clínicos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANTÁRIA – ANVISA, 2009).

A monitoria dos estudos clínicos pretende verificar se a condução do protocolo de pesquisa está de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC) para garantir a segurança dos sujeitos de pesquisa e a qualidade dos dados (BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, 2005).

O protocolo de pesquisa pode ser considerado como projeto que deve ser conduzido adequadamente para atingir seus objetivos e deve ser monitorado em

todas as suas fases quanto ao cumprimento de Boas Práticas Clínicas (OLIVEIRA, 2016).

Órgãos reguladores internacionais (FDA e European Medical Agency - EMEA) afirmam que o monitoramento dos estudos clínicos baseado na gestão de riscos é mais perspicaz e recomendam esta abordagem que foca nos elementos críticos do estudo (OLIVEIRA, 2016).

A monitoria tradicional realizada nos estudos clínicos consiste em visitas frequentes ao Centro de Pesquisa Clínica (CPC) e análise de 100% dos dados de origem – SDV (relatório de casos – CRF, dentre outros) (JAGUSTE, 2019). A monitoria tradicional é considerada morosa, demorada, além de não garantir a qualidade dos dados e estar associada a alto custo (HURLEY; et al, 2016).

A abordagem dos riscos nos processos críticos do projeto de pesquisa clínica foi descrita no *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* e propõe que os riscos sejam considerados em relação à infraestrutura do centro de pesquisa (instalações, equipe, procedimentos padrão), desenho do estudo, registro e coleta de dados (ICH, 2016).

A abordagem sistemática e baseada em risco para o monitoramento da pesquisa clínica é conhecida como monitoria baseada em risco (MBR) e incorpora um modelo de monitoramento remoto avaliando os dados eletronicamente e visitando o centro de pesquisa conforme os riscos associados ao estudo (HURLEY; et al, 2016)

Várias ferramentas foram desenvolvidas para monitoria baseada em riscos (MBR) e estas podem operar: em papel ou questionário, via função Microsoft Excel e via navegador da web utilizando serviço comercial assistido por um computador (SaaS). (HURLEY; et al, 2016).

Ferramentas utilizadas na análise e avaliação de riscos podem ser adaptadas e aplicadas à monitoria baseada em risco como: Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA), Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha - FMECA, Análise da Árvore de Falha, Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle, Análise Preliminar de Risco e Classificação e Filtragem de Riscos (OLIVEIRA; et al, 2018).

Atualmente nenhuma abordagem e/ou ferramenta utilizada na monitoria baseada em risco dos estudos clínicos é considerada pela literatura como padrão ouro (HURLEY; et al, 2016). As ferramentas desenvolvidas para MBR devem permitir uma avaliação sistemática dos riscos em todos os estudos clínicos, incluindo a pesquisa clínica acadêmica.

Diante disto, surge a seguinte problemática que norteia esta investigação: de acordo com as ferramentas utilizadas na Monitoria Baseada em Risco (MBR) descritas na literatura, caberia a elaboração de uma ferramenta para MBR que avaliasse os riscos e nível de exposição dos estudos clínicos acadêmicos de fomento público?

A avaliação dos riscos envolvidos em todo ciclo do projeto de pesquisa clínica pode indicar a necessidade de ações adicionais para correção de falhas (OLIVEIRA, 2016). A monitoria baseada em riscos é determinada por diretrizes vigentes e utiliza ferramentas para auxiliar a sua execução.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 GERENCIAMENTO DE RISCOS

Diante do atual ambiente competitivo, as organizações estão constantemente expostas a incertezas e, por este motivo, a gestão de riscos é considerada essencial (DE PAULA; et al, 2019).

O gerenciamento de riscos é um componente importante na gestão de projetos (DE PAULA; et al, 2019). A gestão de projetos consiste na aplicação de conhecimentos, habilidades, ferramentas e técnicas às atividades de um projeto para atender aos seus requisitos (PMBOK, 2013).

O gerenciamento de projetos requer a integração dos diversos elementos chaves de um projeto, alguns de caráter essencial e outros facilitadores do processo como escopo, cronograma, orçamento, aquisições, recursos humanos, qualidade e riscos (OLIVEIRA, 2016).

Avançar um projeto sem focar de maneira proativa em seus elementos chaves como o gerenciamento de riscos pode provocar falhas em virtude de ameaças não gerenciadas (PMBOK, 2013).

O risco de um projeto é definido como um evento ou condição incerta que provoca um efeito positivo ou negativo em um ou mais objetivos do projeto tais como escopo, cronograma, custo e qualidade (PMBOK, 2013).

Os riscos positivos oferecem oportunidades dentro de um limite de tolerância para gerar valor, já os riscos negativos são considerados como ameaça para um projeto (PMBOK, 2013).

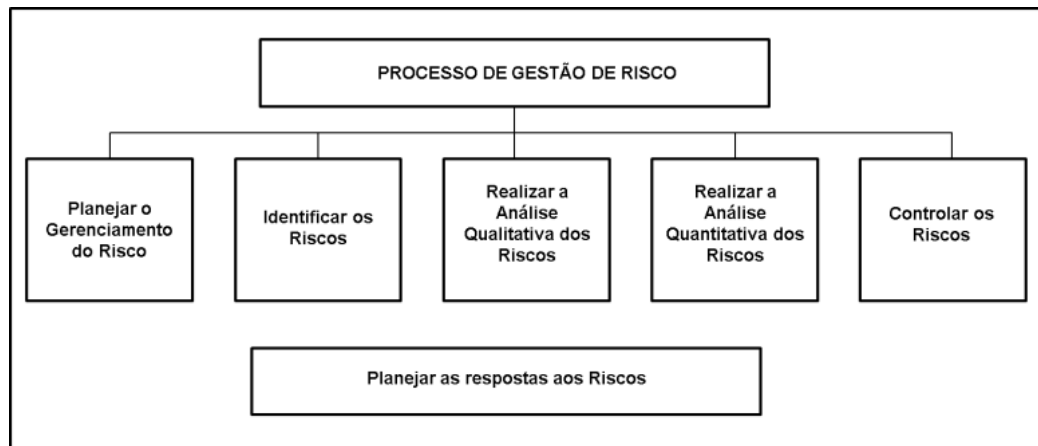
Existem vários tipos de risco como, por exemplo, risco de mercado, risco operacional, risco legal e risco relacionado ao fator humano (SILVA, 2016). Conforme o autor, a definição de cada um destes riscos possui diferentes interpretações.

As condições de risco podem incluir aspectos do projeto ou do ambiente da organização, tais como práticas imaturas de gerenciamento de projetos, falta de sistemas integrados de gerenciamento, vários projetos simultâneos ou dependência de participantes externos fora do controle direto do projeto (PMBOK, 2013).

Neste contexto, o gerenciamento de riscos tem por objetivo assegurar que as atividades atendam às necessidades do projeto por meio da minimização dos riscos (DE PAULA, 2019). Gerir o risco consiste na aplicação de práticas e procedimentos que fornecem suporte para o desenvolvimento das etapas envolvidas na gestão dos riscos (SILVA, 2016).

O gerenciamento de riscos é de grande relevância na condução de projetos, uma vez que minimiza as ameaças e potencializa o aproveitamento de oportunidades que influenciam em seus resultados e objetivos (DE PAULA, 2019). Nesta atividade alguns processos ocorrem de maneira integrada e incluem planejamento, identificação, análise, controle e monitoramento dos riscos de acordo com a figura 1 (OLIVEIRA, 2016).

Figura 1 – Visão Geral dos Processos de Gerenciamento de Riscos



Fonte: Adaptado do PMBOK, 2013

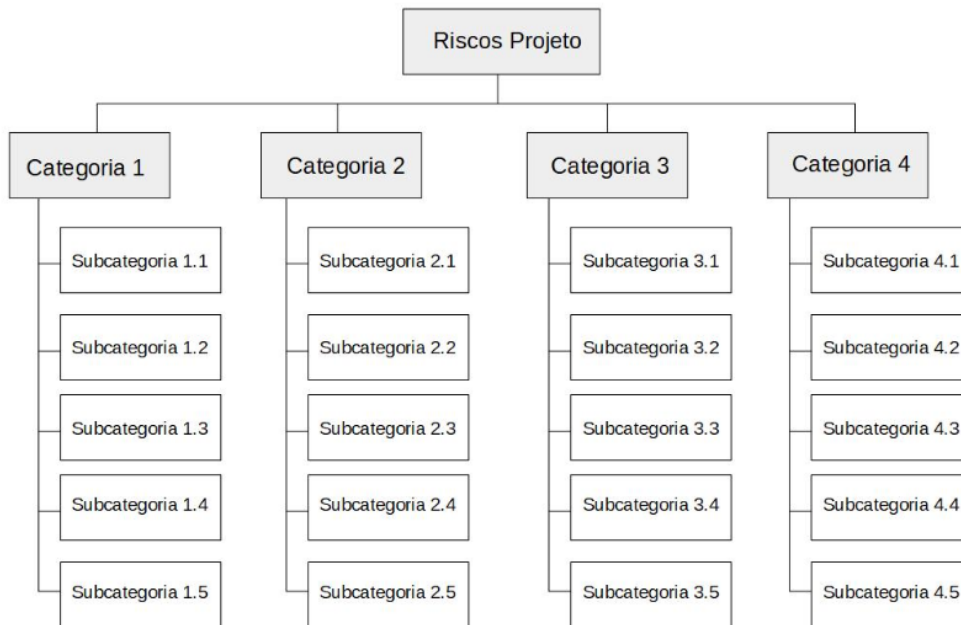
2.1.1 Planejar o Gerenciamento de Riscos

Planejar o gerenciamento de risco é um processo que define a forma como as atividades de gerenciamento serão executadas (PMBOK, 2013). Todas as atividades relacionadas ao gerenciamento de riscos devem estar descritas no plano de gerenciamento de riscos (PMBOK, 2013).

O plano de gerenciamento de riscos de um projeto inclui as categorias de risco, a definição de probabilidade e impacto, a matriz de probabilidade e impacto, dentre outros (PMBOK, 2013).

Segundo o *Project Management Institute* (PMI) a Estrutura Analítica de Riscos (EAR) é uma abordagem utilizada para agrupar possíveis causas de riscos e auxiliar na identificação dos mesmos conforme apresentado na figura 2 (PMBOK, 2013).

Figura 2 – Estrutura Analítica de Risco



Fonte: Adaptado do PMBOK, 2013

O plano de gerenciamento de riscos deve ainda determinar os níveis de probabilidade e impacto conforme as características do projeto (PMBOK, 2013). A definição de uma nomenclatura e *score* atribuída aos fatores de probabilidade e impacto deve ser inseridos em uma matriz para estabelecer a severidade do risco (VENCATO, 2014).

A Matriz de Probabilidade e Impacto combina de maneira específica a probabilidade de um risco e seu impacto permitindo a classificação do risco em alto, moderado ou baixo (PMBOK, 2013).

2.1.2 Identificação e Análise de Riscos

A identificação dos riscos de um projeto é um processo que determina quais os riscos podem afetar o projeto e suas características (PMBOK, 2013).

Segundo o *Project Management Body of Knowledge* (2013), os riscos identificados devem ser documentados no registro de riscos assim como o resultado da análise de riscos e o plano de resposta.

Após a identificação e registro dos riscos, realiza-se a análise qualitativa e quantitativa para priorização e avaliação de seus efeitos (DE PAULA; et al, 2018).

A análise qualitativa é o processo de priorização dos riscos identificados através da avaliação de probabilidade de ocorrência e impacto, bem como o tempo de resposta e tolerância do projeto aos riscos (PMBOK, 2013).

No processo de análise quantitativa, os riscos priorizados na fase qualitativa são avaliados numericamente (DE PAULA; et al, 2018). A análise quantitativa é aplicada aos processos de gerenciamento de risco quando necessário (PMBOK, 2013).

Os resultados, obtidos na análise quantitativa dos riscos, incluem a lista dos riscos priorizados na fase qualitativa que representa maior ameaça ou oportunidade ao projeto (PMBOK, 2013).

2.1.3 Planejar as Respostas aos Riscos e Controlar os Riscos

Planejar resposta aos riscos é o processo para o desenvolvimento de opções e ações capazes de aumentar as oportunidades e reduzir as ameaças aos objetivos do projeto, além disto, aborda os riscos por prioridades (PMBOK, 2013).

O controle de riscos em um projeto consiste na implementação do plano de resposta aos riscos, acompanhamento dos riscos identificados, monitoramento dos riscos residuais e avaliação da eficácia do processo de gerenciamento de risco (PMBOK, 2013). Ainda segundo o guia PMBOK, o controle de riscos envolve a implementação de ações corretivas que resultam em mudanças para otimizar a resposta aos riscos envolvidos em um projeto.

O gerenciamento de riscos é o responsável pelo controle dos riscos e por transformar suas características, tornando-as mais favoráveis (SILVA, 2016). Segundo o autor, um dos principais benefícios da gestão de risco consiste no apoio à tomada de decisões.

Entretanto, identificar técnicas e ferramentas que possibilitam a análise dos riscos, seus impactos e como tratá-los adequadamente são uma das dificuldades encontradas no gerenciamento de riscos de projetos. As ferramentas e técnicas existentes devem analisar os riscos de forma fácil e intuitiva com uma abordagem que possibilite pontuar a probabilidade de ocorrência e o impacto dos riscos para o projeto (OLIVEIRA, 2016).

2.1.4 Ferramentas e Técnicas para Gerenciamento de Riscos

A gestão de riscos está relacionada com a escolha de uma ferramenta/técnica que seja compatível com as características individuais de cada projeto (DE PAULA, 2019).

Para cada processo envolvido na gestão de risco, é essencial a aplicação de uma ou mais ferramentas/técnicas para reduzir sua probabilidade e magnitude (PMBOK, 2013).

A tabela 1 apresenta as ferramentas e técnicas utilizadas em cada processo do gerenciamento de riscos.

Tabela 1 – Ferramentas e Técnicas Aplicadas aos Processos de Gerenciamento de Risco

Processos	Ferramentas e Técnicas
Planejamento	<ul style="list-style-type: none">• Reuniões de planejamento• Revisão de documentação
Identificação dos Riscos	<ul style="list-style-type: none">• Técnicas de informação garantida
Análise Qualitativa	<ul style="list-style-type: none">• Matriz de probabilidade e impacto• Categorização dos riscos
Análise Quantitativa	<ul style="list-style-type: none">• Distribuição de probabilidade• Análise de sensibilidade• Modelagem e simulação
Controle de Riscos	<ul style="list-style-type: none">• Reavaliação de riscos• Auditoria• Análise de variação e tendência• Medição de desempenho técnico

Fonte: PMBOK, 2009

De acordo com PMBOK as ferramentas e técnicas para gestão de riscos são:

- a) **Reuniões de planejamento:** reunião da equipe envolvida no projeto para desenvolver o plano de gerenciamento dos riscos.
- b) **Revisão de documentação:** revisão estruturada da documentação do projeto incluindo planos, arquivos de projetos anteriores, acordos e outras informações.
- c) **Técnicas de informação garantida:**
 - Brainstorming: lista completa dos riscos do projeto.
 - Técnica Delphi: técnica para obter consenso entre os especialistas em riscos do projeto, que participam anonimamente.

- Entrevistas: os participantes experientes do projeto, partes interessadas e especialistas no assunto são entrevistados e colaboram com a identificação dos riscos.
 - Lista de Verificação: desenvolvida com base nas informações históricas e no conhecimento acumulado, a partir de projetos anteriores semelhantes e outras fontes de informações.
 - Diagrama de Causa e Efeito (Ishikawa): identifica as causas dos riscos.
 - Análise SWOT: examina o projeto do ponto de vista de suas forças e fraquezas (*Strengths, Weaknessess*), oportunidades e ameaças (*Oportunities, Threat*) para aumentar a abrangência dos riscos identificados.
 - Análise de Premissas: explora a validade das premissas em relação ao projeto. Identifica os riscos do projeto decorrentes do caráter inexato, instável, inconsistente ou incompleto das premissas.
- d) Matriz de Probabilidade e Impacto**: avalia a importância de cada risco e a prioridade de atenção utilizando uma tabela de referência. A matriz especifica as combinações de probabilidade e impacto que resultam em uma classificação dos riscos em baixa, moderada ou alta prioridade.
- e) Categorização dos Riscos**: categorizar os riscos por fonte, por área afetada do projeto, fase do projeto, dentre outros, para determinar as áreas mais expostas a incertezas.
- f) Distribuição e Probabilidade**: representam a incerteza em valores tais como durações de atividades e custos de componentes do projeto.
- g) Análise de Sensibilidade**: determina quais os riscos têm maior impacto no projeto. Examina até que ponto a incerteza de cada elemento do projeto afeta o objetivo.
- h) Modelagem e Simulação**: converte as incertezas do projeto em possível impacto nos objetivos do mesmo usando a técnica de Monte Carlo.
A técnica de Monte Carlo utiliza matemática computadorizada para fornecer variados resultados e suas respectivas probabilidades de ocorrência, conforme a ação escolhida como decisão.
- i) Análise de Variação e Tendência**: analisar a variação para comparar os resultados planejados com os resultados reais. Para fins de monitoramento e

controle de riscos, deve-se fazer uma revisão das tendências na fase de execução do projeto usando as informações do desempenho.

- j) Medição de Desempenho Técnico:** compara o que foi realizado durante a execução do projeto com o cronograma de realizações técnicas. Os resultados reais são comparados com as metas.

Do mesmo modo, as ferramentas e técnicas utilizadas para o gerenciamento dos riscos podem ser aplicadas ao projeto de pesquisa clínica para reduzir os impactos negativos aos participantes e garantir a qualidade (OLIVEIRA; et al, 2018).

2.2 GERENCIAMENTO DE RISCOS DO PROJETO DE PESQUISA CLÍNICA

Os processos de gerenciamento de riscos são semelhantes a todas as áreas de projetos e, portanto, podem ser aplicados ao projeto de pesquisa clínica (VENCATO, 2014).

De acordo com a Resolução 466/12, o risco na pesquisa é definido como possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social cultural ou espiritual do ser humano em qualquer fase da pesquisa ou dela decorrente (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE/MS, 2012).

A definição de riscos em pesquisa também engloba uma variedade de medidas de probabilidade baseada em dados estatísticos ou em análises subjetivas (GOLDIM, 2003).

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos e sua execução é justificável somente quando os benefícios ultrapassam os riscos e não há risco de morte eminente ou invalidez para os participantes (RATES; COSTA; PESSALACIA, 2014).

No contexto do protocolo de pesquisa clínica, entende-se por riscos, eventos incertos que impactam em seus objetivos e em pelo menos um dos condicionantes dos resultados como: tempo custo, escopo ou qualidade (OLIVEIRA, 2016).

A identificação e avaliação dos riscos envolvidos na pesquisa têm por objetivo prevenir danos à saúde do sujeito participante provocados pela exposição a um agente externo (WOLLMANN; et al, 2007). Além disso, a abordagem dos riscos nos

estudos clínicos é uma estratégia importante para fortalecer qualidade do gerenciamento do projeto de pesquisa (OLIVEIRA; et al, 2018).

A compreensão da necessidade de garantir a segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa surgiu, em 1947, com o Código de Nuremberg que introduziu o consentimento voluntário dos participantes após esclarecimentos sobre os objetivos e riscos do projeto (RATES; COSTA; PESSALACIA, 2014).

O Código de Nuremberg influenciou na elaboração da Declaração de Helsinque, em 1964, a qual incorporou a obrigatoriedade da avaliação ética prévia por comitê independente (Comitê de Ética em Pesquisa - CEP) dos protocolos de pesquisa (ALBUQUERQUE, 2013).

A adoção de boas práticas na condução da pesquisa clínica foi determinada pela *International Harmonization Conference* (ICH) que estabeleceu as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas (BPC) (BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, 2005).

Os princípios que permeiam as Boas Práticas Clínicas (BPC) incluem a garantia dos direitos, segurança, bem-estar dos participantes e, ainda, estabelece que, na condução dos estudos clínicos, os riscos não ultrapassem os benefícios (BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, 2005).

No Brasil, a Resolução 466/12 determinou as normas regulamentadoras para realização de pesquisas envolvendo seres humanos, incorporou princípios éticos e bioéticos relacionados aos participantes e manteve as exigências da Resolução 196/96 como o consentimento voluntário e o sistema CEP/Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (RATES; COSTA; PESSALACIA, 2014).

O sistema CEP/CONEP avalia, aprova e emite parecer quanto aos aspectos éticos, científicos, regulatórios e legais do protocolo de pesquisa para garantir o bem-estar e os direitos dos participantes voluntários (GOLDIM, 2006).

A equipe de pesquisadores e demais responsáveis pelo estudo devem pautar suas ações em quatro fundamentos: proteção dos direitos dos participantes, garantia da segurança, confidencialidade dos dados coletados, registro e tratamento estatístico adequado (OLIVEIRA; et al, 2018).

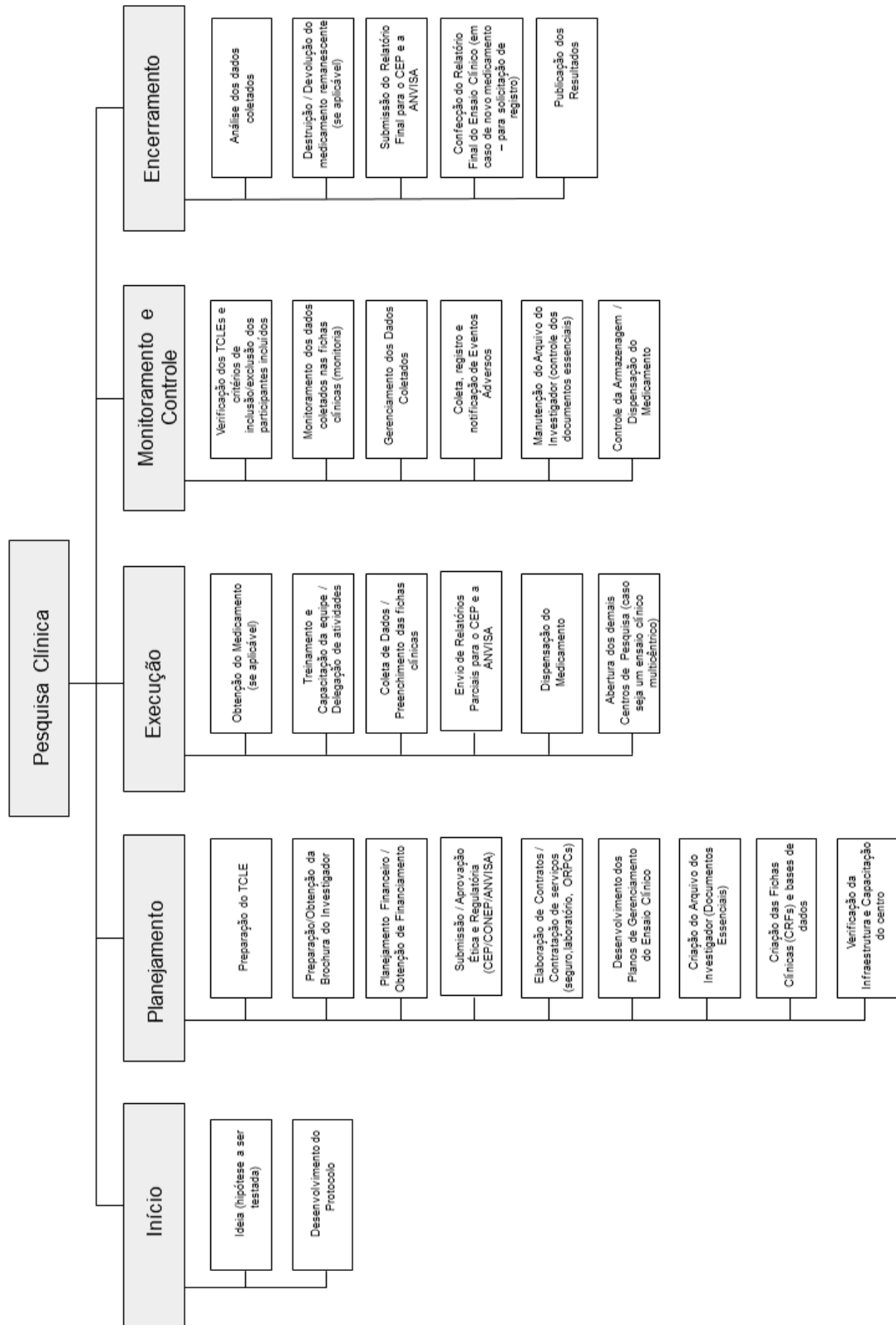
Neste sentido, cabe ao pesquisador a consciência ética, bem como conhecimentos sobre o conteúdo e ferramentas disponíveis que permitem a análise crítica dos riscos que envolvem os participantes e o protocolo de pesquisa (RATES; COSTA; PESSALACIA, 2014).

A análise e avaliação dos riscos relacionados à pesquisa devem incorporar noções de probabilidade de ocorrência e gravidade do dano para que seja possível determinar o nível ou situação do risco (alto, médio ou baixo) (GOLDIM, 2001).

No projeto de pesquisa clínica, os riscos podem ser analisados em dois momentos: no desenho (riscos relacionados à capacidade de previsão e planejamento) e na execução do protocolo de pesquisa (riscos relacionados à condução e monitoramento) (OLIVEIRA; et al, 2018).

A Estrutura Analítica do Projeto (EAP) é uma ferramenta de gerenciamento que apresenta todo trabalho a ser executado no projeto (PMBOK, 2013). A EAP pode ser aplicada aos projetos de pesquisa clínica (figura 3) para auxiliar na identificação de atividades críticas e contribuir para os processos de gerenciamento de riscos (BARBOZA, 2015).

Figura 3 - Estrutura Analítica do Projeto de Pesquisa Clínica



Fonte: Adaptado Barbosa, 2015

Os processos envolvidos no gerenciamento de riscos (planejamento, identificação, análise e controle) podem ser aplicados no âmbito da pesquisa clínica a fim de determinar quais os riscos afetam a condução e os resultados do estudo (VENCATO, 2014).

A gestão de riscos, agregada aos estudos clínicos, foi incorporada às Boas Práticas Clínicas por um termo aditivo que preconiza a garantia de proteção dos participantes e mapeamento dos processos críticos (OLIVEIRA; et al, 2018).

2.3 GESTÃO DE RISCOS PARA QUALIDADE

O gerenciamento de riscos para qualidade é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos durante todo ciclo de vida de um produto (GUIDELINE Q9 ICH, 2015).

Segundo o *Guideline Q9 ICH (2015)*, a gestão de riscos para qualidade envolve alguns princípios como:

- O esforço, a formalidade e a documentação do processo de gerenciamento de riscos para qualidade devem ser proporcionais ao nível de risco;
- A avaliação dos riscos deve se basear no conhecimento científico;
- A gestão de risco para qualidade deve vincular à proteção do paciente.

Os princípios de gestão de risco para qualidade são utilizados em diversas áreas de negócio e permitem a avaliação e controle dos problemas relacionados à qualidade dos estudos clínicos (GUIDELINE Q9 ICH, 2015).

Atualmente existem alguns exemplos de utilização da gestão de riscos na garantia da qualidade, na indústria farmacêutica, tornando este processo um componente valioso para um sistema da qualidade eficaz (OLIVEIRA, 2016).

A gestão de riscos da qualidade inclui processos sistemáticos que facilitam a tomada de decisão, tais como (GUIDELINE Q9 ICH, 2015).

- Definição do problema ou questão de risco, incluindo premissas que identifiquem o potencial de risco;
- Informações básicas ou dados sobre possíveis danos à saúde humana relevantes para avaliação de riscos;

- Identificar um líder e recursos necessários;
- Especificar uma linha do tempo, resultados finais e nível apropriado para tomada de decisões.

A visão geral dos processos de gestão de risco para qualidade não acontecem isoladamente e interagem entre si e com processos de outras áreas, conforme apresentado na figura 4 (OLIVEIRA, 2016).

Figura 4 – Visão Geral dos Processos de Gerenciamento de Risco para Qualidade



Fonte: Adaptado *Guideline Q9 ICH*, 2015

Para auxiliar o gerenciamento de riscos, no projeto de pesquisa clínica, devem ser incorporadas ferramentas com objetivo de produzir resultados mais efetivos, reduzir impactos negativos para os participantes e garantir a qualidade dos dados gerados (OLIVEIRA; et al, 2018).

2.3.1 Ferramentas de Gerenciamento de Risco aplicadas ao Projeto de pesquisa clínica

O uso de ferramentas que permitem a avaliação e análise dos riscos são essenciais para melhor desempenho dos processos e minimização de possíveis falhas no projeto de pesquisa (OLIVEIRA, 2016).

As ferramentas utilizadas na análise dos riscos do projeto de pesquisa auxiliam na tomada de decisões de acordo com a gravidade dos riscos (OLIVEIRA, 2016).

Estas ferramentas são um conjunto de metodologias adequadas à análise de riscos em processos variados e sua utilização depende das características e complexidade do estudo (OLIVEIRA, 2016).

O *Guideline Q9 on Quality Risk Management* aponta as ferramentas mais utilizadas para avaliação de riscos do projeto de pesquisa clínica e sua execução (ICH Q9, 2015).

- Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA)

A FMEA é uma ferramenta qualitativa de análise de riscos que permite aperfeiçoar os processos em andamento e auxilia a tomada de decisões com base na mitigação dos riscos (OLIVEIRA; et al, 2018).

A ferramenta FMEA analisa de forma sistemática todos os modos de falha de um sistema, identifica os efeitos desta falha sobre outros sistemas e reduz a probabilidade de um processo vir a falhar (OLIVEIRA, 2016). A FMEA divide a análise de processos complexos em etapas gerenciáveis, resumindo os importantes modos de falha, os fatores que causam as falhas e os efeitos prováveis (ICH Q9, 2015).

De acordo com o *Guideline Q9 on Quality Risk Management* (2015), a ferramenta FMEA pode ser utilizada para priorizar riscos e monitorar as atividades de controle de risco com objetivo de avaliar sua eficácia.

A FMEA por ser classificada em três tipos diferentes (OLIVEIRA, 2016)

- 1) FMEA produto: avaliação dos modos de falha que podem ocorrer com um produto ao longo dos processos de desenvolvimento.

2) FMEA processos: análise de falhas no planejamento e na execução dos processos com objetivo de evitar as mesmas.

3) FMEA de procedimentos administrativos: análise de falhas potenciais nos processos com o mesmo objetivo dos demais tipos de FMEA.

A construção da FMEA é caracterizada por três matrizes de abordagem dos modos de falha: impacto do modo de falha (gravidade), capacidade de detecção para o modo de falha (detecção) e a frequência que o modo de falha pode ocorrer (ocorrência) (OLIVEIRA; et al, 2018).

O produto atribuído a valor das três matrizes FMEA gera o número de prioridade de risco (NPR) o qual permite priorizar os riscos mais críticos, com maior chance de ocorrência e menor probabilidade de detecção (OLIVEIRA, 2016).

Para avaliação de riscos na pesquisa clínica, a FMEA de processos poderá ser utilizada de maneira que os processos críticos sejam mapeados no desenvolvimento do protocolo para implementação de ações corretivas conforme a prioridade de cada risco identificado (OLIVEIRA; et al 2018).

- Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha (FMECA)

A análise de modo, efeito e criticidade de falha FMECA é uma ampliação da FMEA que incorpora a avaliação do nível de gravidade das consequências utilizando o índice de criticidade de modo, o nível de risco e número de prioridade de risco (NPR).

- Análise de Árvore de Falhas (FTA)

A análise de árvore de falhas é um procedimento que busca identificar, a partir de uma ocorrência indesejável (evento de risco em projetos), as possíveis causas para falha, bem como a probabilidade de ocorrência desta falha (DE PAULA; et al, 2018).

A análise da árvore de falhas possibilita maior conhecimento sobre o funcionamento de um sistema e seus mecanismos de falha, facilitando a utilização de outras ferramentas como a FMEA e o diagrama de *Ishikawa* (OLIVEIRA, 2016).

- Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP)

A HACCP é uma ferramenta preventiva para garantia da qualidade, confiabilidade e segurança (ICH Q9, 2015). Esta ferramenta pode ser utilizada para gerenciar riscos químicos, físicos e biológicos, uma vez que a metodologia prevê a distribuição dos perigos entre estas classes (OLIVEIRA, 2016).

As etapas envolvidas no uso da HACCP incluem (ICH Q9, 2015):

- 1) Realizar análise de risco e identificar medidas preventivas para cada etapa do processo;
- 2) Determinar os pontos críticos de controle;
- 3) Estabelecer limites críticos;
- 4) Estabelecer um sistema para monitorar os pontos críticos de controle;
- 5) Estabelecer ação corretiva a ser tomada quando o monitoramento indicar que os pontos críticos de controle não estão em estado de controle;
- 6) Estabelecer um sistema para verificar o funcionamento efetivo da HACCP;
- 7) Estabelecer sistema de manutenção de registros.

As medidas de controle devem ser implementadas para cada perigo e deve-se considerar que um perigo pode demandar mais de uma medida de controle (OLIVEIRA, 2016).

- Análise de Perigos de Operabilidade (HAZOP)

HAZOP é uma técnica sistemática de *brainstorming* para identificar perigos e possíveis desvios usando palavras guia (como não, mais, exceto, parte de) que são aplicadas a parâmetros relevantes (contaminação, temperatura, dentre outros) (ICH Q9, 2015).

O resultado do uso da ferramenta HAZOP consiste em uma lista de operações críticas para gerenciar os riscos e facilitar o monitoramento de pontos críticos no processo de fabricação (OLIVEIRA, 2016).

A ferramenta HAZOP aplica-se especialmente a processos produtivos sendo, principalmente, utilizada na indústria farmacêutica para garantir a segurança dos processos (ICH Q9, 2015).

- Análise de Preliminar de Risco (PHA)

PHA é uma ferramenta de análise baseada na experiência ou conhecimento técnico prévio de um risco ou falha para situações ou eventos perigosos que possam causar danos (ICH Q9, 2015).

Esta ferramenta pode ser empregada, na fase inicial (concepção) e desenvolvimento de projetos, sendo necessária a utilização de outros tipos de avaliação de risco, ou seja, o uso desta ferramenta não exclui a necessidade de outras (OLIVEIRA, 2016).

A ferramenta consiste em identificar possibilidade de ocorrência de evento de risco, avaliação da extensão de possíveis lesões/danos à saúde, classificação relativa do perigo pela combinação de gravidade e probabilidade e identificação de medidas corretivas (ICH Q9, 2015).

- Classificação e Filtragem dos Riscos.

A classificação e filtragem de riscos é uma ferramenta para comparar e classificar riscos e envolve a divisão de uma questão básica de risco em quantos componentes forem necessários para capturar os fatores envolvidos no risco (ICH Q9, 2015).

Os fatores envolvidos no risco são combinados em uma única pontuação que pode ser utilizada para classificar os riscos, sendo que os filtros, na forma de ponderação ou pontos, podem ser utilizados para dimensionar ou ajustar a classificação de risco aos objetivos de gestão (ICH Q9, 2015).

Esta ferramenta direciona maior atenção para os riscos mais críticos, desmembrando o risco global em componentes para compreender os fatores envolvidos no risco (OLIVEIRA, 2015).

De acordo com o nível de risco, é possível diferenciar os que necessitam de análise mais detalhada, os que necessitam de controle primordial, os que devem ser referidos a um nível mais alto de gestão e aqueles que não precisam de maiores considerações no momento (OLIVEIRA, 2016).

Neste sentido, as abordagens apresentadas sugerem a categorização dos riscos e são consideradas ferramentas importantes para implementação de um plano de monitoria voltado para áreas e processos críticos (OLIVEIRA, 2016).

2.4 MONITORIA BASEADA EM RISCOS (MBR)

A monitoria é parte integrante das diretrizes de Boas Práticas Clínicas (ICH GCP) e pretende verificar a condução dos estudos clínicos para assegurar a qualidade e integridade dos dados, bem como os direitos e bem-estar dos participantes (BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, 2005).

Devido a um aumento na complexidade dos estudos clínicos, foi necessário modificar as práticas de monitoramento do formato tradicional no local (Centro de Pesquisa Clínica) para uma abordagem mais adaptada ao risco (MOLLOY; HENLEY, 2016).

As monitorias tradicionais contavam com visitas frequentes no local do estudo e verificação de 100% dos dados de origem (SVD), independentemente do nível de risco, sendo esta abordagem associada a alto custo e contribuindo, de forma limitada, para a qualidade dos dados (NIEDERHÄNSERN; et al, 2017).

O foco da monitoria em analisar dados já inseridos utiliza 75% do tempo de monitoramento e significa pouca atenção aos demais processos do centro de pesquisa e do estudo (ASMANN; et al, 2013).

O Guia de Boas Práticas Clínicas E6(R2) (2016) publicou um adendo incentivando a implementação de abordagens mais eficientes na supervisão dos registros clínicos para garantir a proteção e a integridade do estudo.

Neste sentido, uma abordagem sistemática, priorizada e baseada em risco, deve ser adotada para monitorar os estudos clínicos permitindo maior efetividade na execução desta prática (ICH GPC E6(R2), 2016).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Administração de Alimentos e Medicamentos nos Estados Unidos (FDA) recomendam a implementação de uma abordagem que avalie os riscos associados a um protocolo de pesquisa utilizando a monitoria baseada em risco (MBR) (NIEDERHÄNSERN; et al, 2017).

A monitoria baseada em riscos (MBR) prioriza os procedimentos de monitoramento com base no nível de risco, estabelecendo prioridades e identificando medidas de mitigação de riscos (MOLLOY; HENLEY, 2016).

A monitoria baseada em risco (MBR) tem como propósito evitar o desperdício de recursos e de tempo da equipe em atividades desnecessárias que não estão associadas ao aumento da segurança dos participantes e qualidade do estudo (HURLEY; et al, 2017).

O monitoramento baseado em risco (MBR) permite uma abordagem mais direcionada, flexível e menos onerosa, contribuindo para gerenciamento dos riscos ao longo do ciclo de vida do projeto de pesquisa (CIERVO; et al, 2019).

A MBR é realizada mediante uma avaliação holística dos riscos que possibilita a identificação de problemas em todo estudo para acompanhamento e resolução eficiente (CIERVO; et al, 2019). A MBR pode incorporar, tanto o monitoramento centralizado conduzido fora do local do estudo, como práticas de monitoramento no local que serão proporcionais ao risco do estudo clínico (HURLEY; et al, 2016).

Na MBR centralizada (fora do local do estudo) os dados principais podem ser identificados e revisados pela equipe do estudo, além dos comitês de supervisão com maior ou menor frequência (MOLLOY; HENLEY, 2016).

A prática MBR no local é realizada em estudos com risco mais elevado e consiste em visitas periódicas por um monitor que verifica 100% dos dados de origem, consentimento informado, eventos adversos, dentre outros (MOLLOY; HENLEY, 2016).

Do mesmo modo, a MBR no local também é aplicada a estudos clínicos de menor risco, com verificação dos principais dados, para uma determinada porcentagem de pacientes em três momentos: na iniciação (antes da abertura e do primeiro recrutamento), na fase intermediária e no encerramento do estudo (MOLLOY; HENLEY, 2016).

Segundo Molloy; Henley (2016), a avaliação dos riscos deverá estabelecer o tipo de monitoramento necessário e subsidiar um plano de monitoramento que pode ser adaptado, conforme necessário, ao longo da condução do estudo.

No cenário acadêmico, o monitoramento dos estudos clínicos é realizado no local e, em geral, é menos intensivo em virtude do desenho do estudo e dos recursos disponíveis, sendo necessária uma padronização com a definição de ferramentas responsáveis pela análise dos riscos (JOURNOT; et al, 2010).

A implantação da monitoria baseada em risco, em estudos clínicos acadêmicos é limitada por alguns desafios e dificuldades, tais como: treinamento das equipes, disponibilidade de diretrizes e ferramentas que orientem esta prática (MANASCO, 2018).

O uso de ferramentas para operacionalizar a monitoria baseada em risco tem a função de apoiar a avaliação dos riscos em um estudo clínico e fornecer orientações para monitorização subsequente que poderá mitigar o risco identificado (HURLEY; et al, 2016).

2.4.1 Ferramentas de Monitoria Baseada em Risco

As abordagens desenvolvidas para orientar o plano de monitoria baseada em risco (MBR) são relativamente novas, sendo necessário levar em consideração alguns critérios para escolha da ferramenta MBR mais adequada (HURLEY; et al, 2016).

As ferramentas MBR disponíveis na literatura podem ser aplicadas a ensaios clínicos de todas as fases, sendo algumas dessas desenvolvidas para ensaios clínicos acadêmicos (HURLEY; et al, 2016).

A tabela 2 apresenta as características das ferramentas MBR disponíveis na literatura (HURLEY; et al, 2016):

Tabela 2 – Características das Ferramentas MBR

Nº	Ferramenta de Avaliação de Risco	Autor	Modo de Utilização	Organização Afiliada	País de Origem
1	Formulário de Análise de Risco	Brosteanu O, Houben P, Ihrig K, Ohmann C, Paulus U, Pfistner B	Manual	Acadêmica	Alemanha
2	Escala de Avaliação de Risco (RAS)	Journot V, Pignon J-P, Gaultier C, Daurat V, Bouxin-Métro A, Giraudeau B	Manual	Acadêmica e Regulatória	França

3	Método de Classificação de Risco	MRC/DH/MRH	Manual	Acadêmica e Regulatória	Reino Unido
4	Ferramenta de Avaliação de Risco (RAT)	Nordic Monitoring Network (NORM)	Manual	Acadêmica	Noruega, Dinamarca, Suécia, Finlândia
5	Formulário de Análise de Risco TORPEDO-CF	Smith CT, Williamson P, Jones A, Smyth A, Hewer SL, Gamble C.	Manual	Acadêmica	Reino Unido
6	Avaliação de Riscos para Monitoramento Adaptado de Riscos	Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO)	Via função Microsoft Excel	Acadêmica	Suíssa
7	Lista de Verificação de Avaliação de Risco do Centro de Câncer Maçônico	Douglas Yee	Manual	Acadêmica	Estados Unidos
8	Ferramenta de Avaliação e Categorização de Risco (RACT)	TransCelerate BioPharma Inc	Via função Microsoft Excel	Organização Farmacêutica	Estados Unidos
9	Bioclinica Compass RBM	Bioclinica	SaaS independente de Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Estados Unidos
10	DATATRAK Experiência Unificada	DATATRAK International Inc	SaaS com Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Estados Unidos
11	ICONIK	ICON	SaaS	Organização de Pesquisa Contratada (CRO)	Irlanda
12	JPM Clinical	JPM	SaaS	Vendedor de Software Independente (ISV)	Estados Unidos
13	Verificação de Dados da Fonte Alvo (TSDV)	Medidata	SaaS	Vendedor de Software Independente (ISV)	Estados Unidos
14	Marvin	xClinical	SaaS: pode operar independente ou integrado ao Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Alemanha
15	Sistema de Gestão de Ensaios Clínicos	Flex Databases	SaaS: pode operar independente ou integrado ao Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Rússia

16	OPRA	Triumph Research Intelligence (TRI)	SaaS: geralmente opera independente do Sistema de Captura de Dados (EDC), mas pode utilizar o EDC para analisar fonte de dados	Vendedor de Software Independente (ISV)	Estados Unidos
17	Early Bird	Cyntegrity	SaaS: pode operar independente do Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Alemanha
18	Plataforma de Monitoramento Central	CluePoints	SaaS: pode operar independente ou integrado ao Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Bélgica e Estados Unidos
19	Remarque	Remarque Systems	SaaS: pode operar independente ou integrado ao Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Estados Unidos
20	Acuity	Algorics	SaaS: pode operar independente do Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Estados Unidos
21	IQROS	Kestrel Biologic	SaaS: pode operar independente ou integrado ao Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Canadá e Estados Unidos
22	Nuvem Clindata	Clindata	SaaS: pode operar independente do Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Estados Unidos
23	Radar de Risco de Qualidade	Clinerion	SaaS integrado ao Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Suíça
24	ERT Nuvem de Idéias	ERT	SaaS integrado ao Sistema de Captura de Dados (EDC)	Vendedor de Software Independente (ISV)	Estados Unidos

Fonte: Adaptado Hurley; et al 2016

Os critérios para definir a ferramenta MBR mais adequada ao desenvolver o plano de monitoramento incluem (HURLEY; et al, 2016):

- Assegurar que a ferramenta avalie os riscos;
- Certificar que a ferramenta suporta o monitoramento no local e centralizado;
- Garantir que ferramenta forneça um processo de revisão sistemática dos riscos envolvidos no estudo;
- Certificar se a ferramenta MBR é econômica.

As ferramentas MBR podem operar através de listas de verificação manual, listas de verificação via Microsoft Excel ou funcionar como serviço comercial assistido por um computador (SaaS) acessado por um navegador da web que pode funcionar integrado ao EDC (*Eletronic Data Capture* - EDC) (HURLEY; et al, 2016).

Os riscos são avaliados por meio de questionários de avaliação e identificação ou listas de verificação com categorias de riscos que afetam negativamente o participante e o estudo pré-definidos (HURLEY; et al, 2016).

Ainda, segundo os autores, os indicadores de riscos utilizados nas ferramentas MBR foram mapeados para a determinação de uma taxonomia que inclui: produto sob investigação, quem conduz o estudo clínico e de que forma este estudo é conduzido.

O processo de classificação de riscos das ferramentas MBR pode envolver dois métodos (HURLEY; et al, 2016):

1. Atribuição de um de nível de risco (baixo, médio ou alto) para todo o estudo com base nos riscos identificados na fase de avaliação;
2. Atribuição de um nível de risco (baixo, médio ou alto) para cada risco avaliado e, ao final, calcular os níveis de risco individual para determinar o nível de risco geral.

Várias metodologias e ferramentas desenvolvidas pela indústria e outras organizações podem ser utilizadas para o gerenciamento de riscos aplicado ao monitoramento (FDA, 2013).

As ferramentas disponíveis podem identificar e avaliar os riscos dos estudos clínicos como demonstrado e recomendar procedimentos e/ou estratégias apropriadas para mitigação dos riscos (HURLEY; et al, 2016).

3 JUSTIFICATIVA

O nível de complexidade e a diversidade dos estudos clínicos evidenciaram uma lacuna em relação à capacidade de rastrear, gerenciar, documentar e relatar todos os riscos encontrados na condução de um projeto de pesquisa (CIERVO; et al, 2019).

A supervisão e monitoramento dos estudos clínicos têm por objetivos garantir a segurança e bem-estar dos sujeitos participantes, qualidade dos dados e conformidade com requisitos regulamentares (ANSMANN, 2013).

O plano de monitoramento dos estudos clínicos está relacionado a suas características e complexidade, entretanto, a definição do tipo de monitoramento e implementação dependem do patrocinador (JOURNOT; et a, 2011).

Para garantir a eficiência e confiabilidade do estudo, uma abordagem inovadora de monitoramento baseado em risco (MBR) foi recomendada (HIGA; et al, 2020). A introdução da monitoria baseada em risco (MBR) nos estudos clínicos, foi necessária para evitar desvios no protocolo do estudo dentre outros problemas relacionados (HIGA; et al, 2020).

A monitoria baseada em risco (MBR) está voltada para identificação e avaliação de processos críticos do estudo como verificação do termo de consentimento (TCLE), critérios de inclusão e exclusão, documentação de eventos adversos, dentre outros (OLIVEIRA, 2016).

A adoção de ferramentas eficazes que permitam a avaliação e análise de riscos no projeto de pesquisa clínica contribui para prática do monitoramento baseado em risco (MBR) (OLIVEIRA; et al, 2018).

As ferramentas utilizadas na avaliação de projetos no âmbito da gestão da qualidade podem ser aplicadas para análise dos riscos envolvidos nos estudos clínicos permitindo a elaboração do plano de monitoramento (OLIVEIRA, 2016).

Dentre as ferramentas de análise de risco, que podem ser utilizadas para monitoramento dos estudos, destacam-se: Análise de Modo e Efeito de Falha, Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha, Análise de Árvore de Falha, Análise

de Perigos e Pontos Críticos de Controle, Análise Preliminar de Risco e a Classificação e Filtragem de Riscos (ICH Q9, 2016).

Além das abordagens para análise dos riscos em estudos clínicos, a literatura também apresenta outras ferramentas que foram desenvolvidas para orientar a monitoria baseada em risco (MBR) (HURLEY; et al, 2016). De acordo com o autor, as ferramentas MBR podem ser aplicadas em estudos clínicos de qualquer fase, porém, o modo de administração pode variar operando via web ou utilizando listas de verificação.

As ferramentas MBR identificam os riscos utilizando categorias pré-definidas, questionários, dentre alternativas para, posteriormente, analisar e categorizar os riscos conforme o nível de criticidade (HURLEY; et al, 2016).

As estratégias para o monitoramento dos estudos clínicos acadêmicos são otimizadas, menos intensivas e apropriadas devido à limitação de recursos, pois os patrocinadores acadêmicos exigem o financiamento menor (JOURNOT; et al, 2011).

As evidências sobre a metodologia e custo efetividade das abordagens de monitoramento baseado em risco, ainda são escassas para o cenário acadêmico em específico (NIEDERHÄUSERN; et al, 2017). Do mesmo modo, não existe uma ferramenta MBR aplicada aos estudos clínicos que possua validação ou padrão ouro (HURLEY; et al, 2016).

Como prática inovadora, a monitoria baseada em risco (MBR) deve incorporar ferramentas efetivas aplicadas a pesquisa clínica acadêmica e que atendam às suas especificidades.

Deste modo, este estudo desenvolveu uma ferramenta MBR baseada no gerenciamento de riscos e na gestão de processos para ser aplicada ao monitoramento dos estudos clínicos acadêmicos de fomento público.

Esta ferramenta orienta a identificação de riscos, análise e categorização dos riscos identificados para que sejam mitigados por controles ou contingências e, ainda, apoia o desenvolvimento de um plano de monitoramento de acordo com pontos críticos de cada fase do projeto.

Esta investigação tem relevância para o ambiente profissional e acadêmico, porque aprimora as abordagens utilizadas no monitoramento baseado em riscos do projeto de pesquisa clínica acadêmica. Este estudo está de acordo com a linha de pesquisa “Gestão de Pesquisa em Saúde” do programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre – HCPA/UFRGS – RS.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral:

Desenvolver uma ferramenta para o monitoramento do projeto de pesquisa clínica acadêmica de fomento público baseada na gestão de riscos.

4.2 Objetivos Específicos:

- Identificar as ferramentas disponíveis para análise e avaliação dos riscos em projetos;
- Realizar revisão integrativa da literatura para identificar as ferramentas de análise de riscos e monitoria baseada em risco aplicada aos estudos clínicos;
- Identificar e definir os critérios e indicadores chave de risco para compor a ferramenta de monitoria baseada em risco (MBR) da pesquisa clínica acadêmica.

5 MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa para identificar trabalhos sobre as ferramentas utilizadas na análise de riscos e no monitoramento baseado em risco em estudos clínicos, no período entre 2008 a 2020. Para identificar os trabalhos sobre a temática abordada neste estudo, adotou-se a revisão integrativa de literatura, uma vez que ela reúne e sintetiza os resultados de pesquisas anteriores, contribuindo para melhor compreensão do tema.

A revisão integrativa da literatura é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões e inclui estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado, combinando dados da literatura

empírica e teórica para: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para elaboração da revisão integrativa da literatura, foram adotados os seguintes processos: delimitação da pergunta norteadora, definição dos critérios de inclusão e exclusão e seleção da amostra, coleta de dados dos artigos selecionados para elaboração de banco de dados com informações dos estudos, análise crítica, discussão de resultados e apresentação.

A utilização da revisão integrativa de literatura impacta no desenvolvimento de políticas, protocolos, procedimentos e no pensamento crítico que a prática diária necessita (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A estratégia utilizada para identificação e seleção de estudos foi buscar por publicações indexadas nas bases de dados: Portal de Periódicos da Capes, Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (Scielo), National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e literatura cinza (Google Search). Os acessos nas bases de dados para busca de estudos ocorreram no período de 2018 a 2020.

Para seleção dos artigos, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos de todas as categorias (original, revisão de literatura, relato de caso, dentre outros), com resumo e texto completo disponível para leitura, artigos publicados entre 2008 a 2020 e artigos que tivessem, no título ou texto, as seguintes palavras-chaves: pesquisa clínica, ética, bioética, gestão por processos, gestão de projetos, ferramentas de gerenciamento de riscos, monitoria baseada em riscos, ferramentas de monitoria baseada em risco.

Os critérios utilizados para exclusão dos artigos foram: estudos que não abordassem a temática proposta ou não atendessem os critérios de inclusão, artigos não disponíveis na íntegra.

Dos artigos obtidos foram selecionados 56 para leitura do título e do resumo para verificar quais publicações atendiam aos objetivos propostos neste estudo. As informações foram inseridas em uma matriz ou banco de dados contendo título do artigo, base dados, autor, periódico e temática.

Foram elegíveis, para leitura do texto completo, 25 publicações que abordavam a temática proposta e, incluídos neste estudo, 17 artigos que atendiam aos critérios para análise. Para atender aos demais objetivos deste estudo, foi desenvolvida uma ferramenta para monitoria dos estudos clínicos acadêmicos baseada na análise de riscos. Os elementos chaves que compõem a ferramenta de monitoria baseada em risco (MBR), foram identificados nas publicações selecionadas na revisão integrativa de literatura.

Os conceitos de gestão de projetos e gestão por processos foram utilizados na elaboração da ferramenta MBR para auxiliar na identificação dos processos críticos dos estudos clínicos.

O instrumento utilizado na análise dos riscos cadastrados, em cada subcategoria, foi baseado nas ferramentas de análise de risco recomendadas pelo ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management. O guia para elaboração do plano de monitoria baseado em risco (MBR) foi adaptado para esta ferramenta, conforme os critérios identificados na literatura.

6 RELATÓRIO DE PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

6.1 Título:

SISTEMA JUNO: Ferramenta de Monitoria Baseada em Riscos.

6.2 Descrição do Produto:

O produto da Dissertação desenvolvido neste estudo consiste em uma ferramenta utilizada na monitoria dos estudos clínicos acadêmicos baseada na análise de riscos (Anexo B). Esta ferramenta avalia os riscos do projeto de pesquisa de forma individual para determinar o nível de exposição do estudo a riscos.

A ferramenta é operada via função Microsoft Excel e contempla as fases do projeto de pesquisa (início, planejamento, execução e controle), bem como os processos/atividades correspondentes a cada fase.

Todos os processos/atividades do projeto de pesquisa clínica, listados na ferramenta, estão vinculados a subcategorias que são consideradas variáveis para

identificação dos riscos. Cada processo/atividade do projeto de pesquisa pode ter uma ou mais subcategorias.

Os riscos, identificados em cada subcategoria pelo pesquisador e equipe responsável, serão cadastrados e codificados na ferramenta. Cada risco cadastrado será analisado e classificado como: baixo risco, médio risco ou alto risco.

A ferramenta MBR elaborada avalia o impacto (gravidade) e probabilidade de ocorrência dos riscos e, para isto, utiliza uma nomenclatura pré-definida e uma pontuação equivalente que será atribuída a cada risco.

Os riscos avaliados individualmente recebem uma pontuação final denominada *Score* de Risco (SR) que determina a classificação de cada risco. O cálculo do *Score* de Risco e classificação final dos riscos são inseridos na ferramenta MBR, automaticamente, e se baseiam nos valores atribuídos ao impacto e probabilidade de ocorrência.

Os riscos analisados na ferramenta MBR são automaticamente inseridos em um mapa térmico que distribui, cada um deles, conforme a sua classificação e a etapa do projeto de pesquisa em que estão relacionados.

O mapa térmico da ferramenta MBR apresenta o status de cada risco, de forma rápida e objetiva, para auxiliar pesquisadores e equipe responsável na definição das fases do projeto de pesquisa que tem mais pontos críticos.

Além de analisar e classificar os riscos, a ferramenta elaborada permite que o pesquisador e/ou equipe responsável defina quais riscos serão mitigados e possui campo específico para descrição das ações de controle ou contingência.

A ferramenta MBR dispõe de *Dashboard* de Controle para demonstrar graficamente a distribuição geral dos riscos por classificação e por fase do projeto de pesquisa (categoria). O *Dashboard* de Controle também possibilita verificação e monitoramento do nível de exposição de todo ciclo do estudo utilizando indicadores chaves de risco (KRI's).

A análise dos riscos por processo/atividade e fase do projeto de pesquisa, bem como o nível de exposição do estudo a riscos, subsidiam a elaboração de um plano de monitoramento.

Na ferramenta MBR desenvolvida, alguns critérios para orientar a elaboração de um plano de monitoramento foram incluídos: frequência de monitoramento local, frequência de monitoramento centralizado, documentos analisados, dentre outros. O plano de monitoria será elaborado e descrito pelo pesquisador ou equipe responsável e será baseado nos riscos e no nível de exposição do estudo.

6.3 Aplicabilidade:

A ferramenta MBR, desenvolvida neste estudo, será aplicada aos estudos clínicos acadêmicos de fomento público. E será flexível e personalizável à complexidade, características do estudo e necessidade do pesquisador.

Esta ferramenta MBR será utilizada para monitoramento baseado na análise de riscos e exposição a riscos dos estudos clínicos acadêmicos contribuindo para identificação precoce dos pontos críticos, evitando falhas que possam comprometer a segurança dos participantes e credibilidade do estudo.

A aplicação da ferramenta permite também que os pesquisadores ou equipe responsável implementem estratégias de controle ou contingência para mitigação dos riscos.

6.4 Inserção Social:

O monitoramento da pesquisa clínica acadêmica utiliza estratégias otimizadas, não padronizadas e menos apropriadas, em virtude do modelo de financiamento dos estudos e pela escassez de metodologias eficazes que orientem esta prática.

A abordagem, baseada em riscos, aplicada à ferramenta MBR é adaptável à complexidade dos estudos e auxilia pesquisadores e equipe responsável na condução do projeto de pesquisa, na implementação de um plano de monitoramento eficaz que não exige grandes recursos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestão efetiva dos riscos envolvidos no projeto de pesquisa clínica é um tema de interesse, pois aumenta a qualidade do estudo e evita a exposição do estudo e dos participantes a riscos.

A monitoria baseada em riscos (MBR) melhora a eficiência e a confiabilidade dos estudos, reduz o tempo gasto no monitoramento, reduz a necessidade de visitas frequentes ao centro de pesquisa e diminui o custo associado a esta atividade.

As abordagens adaptadas ao risco, são mais direcionadas e priorizam os procedimentos de monitoramento com base no nível de risco identificando medidas de mitigação para garantia da segurança do participante.

O uso de ferramentas para monitoramento baseado em risco apoia a avaliação dos riscos e fornece orientações para monitorização dos riscos identificados. As ferramentas de monitoria baseada em risco auxiliam na tomada de decisão e evitam impactos negativos do projeto e da sua execução.

Entretanto, as ferramentas para monitoria baseada em risco (MBR), descritas na literatura, não possuem validação e não são consideradas padrão-ouro. As evidências relacionadas à utilização das ferramentas MBR ainda são escassas na literatura e não existem estudos que comparem a eficácia das ferramentas MBR existentes.

A ferramenta MBR desenvolvida neste estudo identifica e avalia os riscos envolvidos em cada etapa do projeto de pesquisa clínica acadêmica, monitoriza a exposição dos estudos a riscos e permite a elaboração de um plano de monitoramento de acordo com a complexidade do estudo.

O monitoramento dos estudos clínicos acadêmicos é menos intensivo devido à limitação de recursos dentre outros fatores. A implantação da MBR em estudos clínicos acadêmicos é dificultada por algumas barreiras como: falta de treinamento, ausência de padronização, diretrizes e regulamentos.

A ausência de uma ferramenta MBR padronizada, capaz de avaliar os riscos do projeto de pesquisa e orientar o plano de monitoramento, é outro obstáculo na implementação desta prática em estudos acadêmicos. Em algumas situações, o plano de monitoramento dos estudos acadêmicos é elaborado a partir de critérios variados e não utiliza abordagens para identificação e análise de riscos.

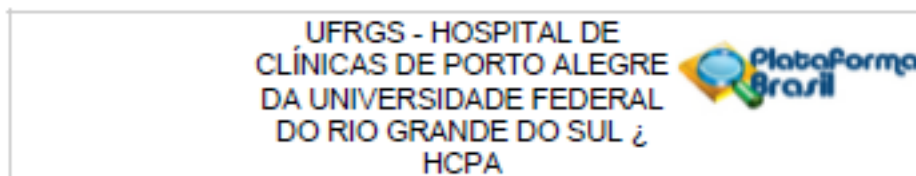
Neste contexto, a monitoria baseada em risco deve ser implementada em estudos clínicos acadêmicos, assim como ferramentas MBR devem ser utilizadas

para avaliar os riscos e subsidiar o plano de monitoramento, de acordo com as características e complexidade do estudo.

Neste estudo foram identificados elementos para elaboração de uma ferramenta MBR. Pretende-se testar a eficácia e o desempenho da ferramenta elaborada utilizando um modelo prático ou prova de conceito (PoC). A avaliação dos resultados obtidos na PoC, para validar a ferramenta MBR em relação aos objetivos propostos, será realizada em segundo momento.

8 ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO CEP



Continuação do Parecer: 3.640.248

Básicas do Projeto	ETO_1354355.pdf	01:10:55		Acelto
Outros	CEP1.docx	03/10/2019 01:09:49	GABRIELA FONTOURA LANA NASCIMENTO DE ALVARENGA	Acelto
Brochura Pesquisa	Brochura2.docx	03/10/2019 00:55:47	GABRIELA FONTOURA LANA NASCIMENTO DE ALVARENGA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.doc	03/10/2019 00:49:40	GABRIELA FONTOURA LANA NASCIMENTO DE ALVARENGA	Acelto
Outros	Delegacao_Funcoes.pdf	08/07/2019 11:39:42	GABRIELA FONTOURA LANA NASCIMENTO DE ALVARENGA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BROCHURA.docx	01/07/2019 19:39:24	GABRIELA FONTOURA LANA NASCIMENTO DE ALVARENGA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	01/07/2019 19:34:55	GABRIELA FONTOURA LANA NASCIMENTO DE ALVARENGA	Acelto
Folha de Rosto	PB.pdf	01/07/2019 19:34:35	GABRIELA FONTOURA LANA NASCIMENTO DE ALVARENGA	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

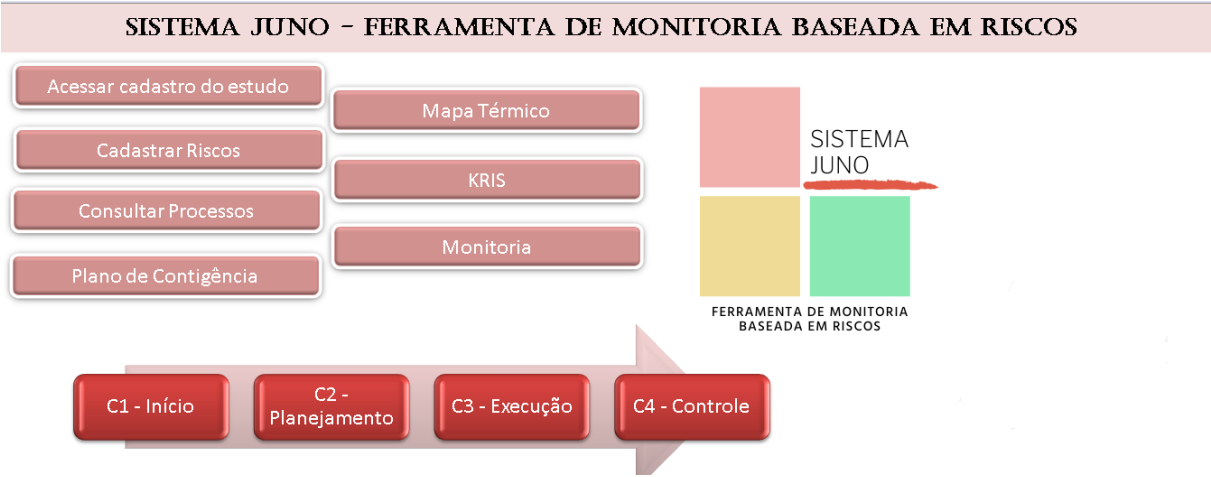
PORTO ALEGRE, 14 de Outubro de 2019

Assinado por:
María Moeillin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2025
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3350-7640 Fax: (51)3350-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Página 05 de 06

ANEXO B – SISTEMA JUNO: Ferramenta de Monitoria Baseada em Riscos



ANEXO C – TABELA DE FERRAMENTAS MBR

Nº	Ferramenta de Avaliação de risco	Categorias de riscos da linha de base avaliado antes de iniciar o julgamento	Classificação de Risco de julgamento (CT)	Recomendado Atividade de monitoramento no local	Recomenda do Monitoramento centralizado atividade	Processo recomendado para revisão sistemática do perfil de risco do estudo
1	Risk analysis form	<p>1. Risco potencial associado à intervenção terapêutica.</p> <p>2. Análise de risco específica do estudo - Indicadores relacionados ao paciente.</p> <p>3. Análise específica do ensaio - Indicadores de robustez Análise específica do ensaio - Indicadores relacionados ao local</p>	<p>É atribuída à CT uma categoria de risco geral com base nos resultados da avaliação de risco da seguinte forma:</p> <p>K3 - risco baixo / comparável:</p> <p>Na fase IV ou IIIb, o IMP refere-se ao seu intervalo licenciado de indicadores. O estudo possui um indicador crítico relacionado ao paciente que pode ser controlado pelo monitoramento no local e pelo menos um indicador de robustez</p> <p>K2- risco intermediário: estudo de fase II ou IIIb, IMP usado para uma nova indicação não licenciada. O estudo não possui um indicador crítico relacionado ao paciente que possa ser controlado pelo monitoramento no local e pelo menos um indicador de robustez</p> <p>K1- alto risco: estudo de fase I. O IMP é usado para indicação não licenciada. O estudo não possui indicadores críticos relacionados ao paciente que possam ser controlados pelo monitoramento no local</p>	<p>Agenda de visitas no local para:</p> <p>K3 - risco baixo / comparável:</p> <p>uma visita anual no local. Visitas no local acionadas são recomendadas se surgirem preocupações através do monitoramento centralizado</p> <p>K2- risco intermediário: visita de prestígio; visitas de iniciação; primeira visita após 1-2 pacientes recrutados; pelo menos três visitas de rotina no local anualmente. Encerre as visitas apenas se necessário.</p> <p>K1- alto risco: visita pré-estudo; visitas de iniciação; primeira visita após a primeira inscrição do paciente; anualmente, pelo menos, 6 visitas de rotina no local e fechar a visita.</p>	<p>Categorias de riscos a serem monitorados centralmente :</p> <p>K3 - risco baixo / comparável: documentação específica do estudo, como alto nível de inconsistências ou dados implausíveis</p> <p>K2 - risco intermediário: monitoramento central próximo - sem diretrizes adicionais.</p> <p>K1- alto risco: monitoramento centralizado próximo - sem diretrizes adicionais.</p>	<p>Recomenda-se o monitoramento por causa para lidar com os riscos que surgem ao longo dos testes, quando irregularidades que excedem um padrão predefinido</p> <p>são detectados limites de tolerância, p. Eventos adversos graves (SAEs) são relatados regularmente com atraso ou incompleto</p>
2	Risk-assessment scale (RAS)	<p>Etapa 1 - identificar o foco do estudo e suas características, como IMP, fase de estudo e técnicas de fisiopatologia</p> <p>2. Etapa 2-</p>	<p>É atribuída ao estudo clínico uma categoria de risco geral com base nos resultados da análise de risco da seguinte forma:</p> <p>A -Baixo risco: Teste de dispositivo médico certificado de baixo</p>	<p>Agenda de visitas no local para</p> <p>Nível de risco A: visita de iniciação se o site não for conhecido; visitas de rotina no local para verificar o</p>	<p>Categorias de riscos a serem monitorados centralmente :</p> <p>Nível de risco A:</p>	<p>Não especificado</p>

		Identificando um ou mais parâmetros que aumentam o risco, isto é, população vulnerável do estudo	<p>risco; ou um IMP fora das indicações licenciadas, juntamente com questionários de estudo simples e intervenção médica minimamente invasiva</p> <p>Risco B-normal: estudo de dispositivo médico certificado ou não certificado de risco baixo / moderado; ou um IMP fora das indicações licenciadas, juntamente com a técnica ou biópsia realizada em um órgão interno e uso de questionário para condições médicas graves</p> <p>C-alto risco: Teste de dispositivo médico certificado moderado / alto; ou um IMP fora das indicações licenciadas que envolvem a generalização de um novo</p> <p>técnica cirúrgica</p> <p>D- risco muito alto: teste de dispositivo médico certificado ou não certificado de risco moderado / alto; ou um IMP fora das indicações licenciadas envolvendo</p> <p>o desenvolvimento de uma nova técnica cirúrgica</p>	<p>gerenciamento da SAE - número de visitas de rotina não especificadas</p> <p>Nível de risco B: visita de iniciação se o site não for conhecido; 1ª visita de rotina no local, quando 10% dos pacientes são recrutados; visitas acionadas adicionais se</p> <p>questões identificadas</p> <p>Nível de risco C: visita de iniciação se o site não for conhecido; pelo menos 1 visita anual aos locais de estudo e outra visita quando forem atingidos níveis predeterminados de recrutamento; visitas acionadas adicionais se problemas identificados e site</p> <p>visita de encerramento</p> <p>Nível de risco D: não especificado</p>	<p>verificação da adequação dos recursos no local do investigador; iniciação do estudo; verificação da CRF, processo de consentimento, detecção de</p> <p>SAEs não declarados; fechamento administrativo do local de estudo</p> <p>Nível de risco B: verificação da adequação dos recursos no local do investigador; iniciação do estudo; fechamento administrativo do local do estudo; detecção de SAEs não relatados</p> <p>Nível de risco C: verificação da adequação dos recursos no local do investigador; iniciação do estudo; detecção de SAEs não relatados e verificação de CRF</p> <p>Nível de risco D: não especificado</p>	
3	Risk classification method	1. Riscos à segurança do participante em relação ao PIM	É atribuído ao CT uma categoria de risco geral baseada principalmente no risco associado ao	Agenda de visitas no local para: Tipo A: nenhum requisito para	Categorias de riscos a serem monitorados centralmente	A avaliação de riscos e os planos de monitoramento associados devem ser mantidos sob revisão

		<p>2. Fase do julgamento</p> <p>3. Perfil de segurança do IMP</p> <p>4. Riscos para os participantes do procedimento clínico especificado no protocolo</p> <p>5. Riscos de proteção de dados</p> <p>6. Riscos para a confiabilidade dos resultados do estudo</p>	<p>PIM:</p> <p>Tipo A: Não superior ao risco de atendimento médico padrão</p> <p>Tipo B: um pouco maior que o risco de atendimento médico padrão</p> <p>Tipo C: notavelmente maior que o risco de atendimento médico padrão</p>	<p>visitas programadas no local. Visitas no local acionadas são recomendadas se surgirem preocupações através de monitoramento</p> <p>Tipo B: visitas desencadeadas por falta de retorno de dados ou preocupações com aderência ao protocolo e nível incomum de eventos adversos graves (SAE)</p> <p>Tipo C: monitoramento intenso programado no local (quantidade não especificada)</p>	<p>:</p> <p>Tipo A: aderência ao protocolo e qualidade dos dados</p> <p>Tipo B: qualidade dos dados de segurança e pontualidade ; adesão ao protocolo e qualidade dos dados de teste</p> <p>Tipo C: qualidade dos dados de segurança e pontualidade ; adesão ao protocolo e qualidade dos dados de teste</p>	<p>durante o estudo e modificados conforme necessário, se surgirem riscos imprevistos</p>
4	Risk Assessment Tool (RAT)	<p>1. Organização e governança do estudo</p> <p>2. Treinamento (equipe)</p> <p>3. Direitos e segurança dos sujeitos do estudo</p> <p>4. Dados (proteção / validação)</p> <p>5. Procedimentos de protocolo</p> <p>6. Medicamento do Estudo / IMP</p> <p>7. Relatório de Segurança (Farmacovigilância)</p> <p>8. Impacto (viga)</p> <p>9. Outros</p>	<p>Cada categoria de risco é classificada independentemente com base na gravidade (escala 1-3) e na probabilidade (escala 1-3) dos riscos dentro de cada categoria.</p> <p>Por exemplo, ao avaliar o risco Categoria 6 - Medicamento em Estudo / IMP: os riscos associados ao manuseio do medicamento em estudo são classificados na probabilidade de resultado negativo emergir e em sua gravidade</p>	<p>Categorias de riscos a serem mitigados pelo monitoramento no local:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organização e governança do estudo • Funcionários em treino) • Direitos e segurança geral do sujeito do estudo • Procedimento de protocolo • Medicamento em estudo / IMP • Impacto dos resultados do estudo 	<p>Categorias de riscos a serem monitorados centralmente :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dados - proteção de dados • Procedimento de protocolo através do formulário de relatório clínico eletrônico (eCRF) • Gestão da segurança 	<p>A ser considerado com base nos resultados de cada visita de rotina ao local</p>

5	TORPEDO-CF: Risk analysis form	<p>1. Riscos para pacientes / Riscos para a equipe de pesquisa (direito e segurança)</p> <p>2. Riscos do estudo (conclusão e confiabilidade)</p> <p>3. Riscos Organizacionais</p>	<p>É atribuída à CT uma categoria de risco geral com base nos resultados da análise de risco da seguinte forma:</p> <p>Baixo risco: o CT tem uma pontuação de risco $\leq 33\%$</p> <p>Risco moderado: o CT tem uma pontuação de risco de ≥ 34 a $\leq 67\%$</p> <p>Alto risco: o CT tem uma pontuação de risco de ≥ 68 a $\leq 100\%$</p>	<p>Exemplo dado para o estudo TORPEDO-CF de baixo risco.</p> <p>Agenda de visitas no local para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • visita à luz verde • Visitas acionadas • Visita de encerramento do estudo 	<p>Exemplo dado para o estudo TORPEDO-CF de baixo risco.</p> <p>Programação o contínua do monitoramento central:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formulários de consentimento • Recrutamento de pacientes • Desvios de protocolo • Ausência de dados primários de resultado • Eventos adversos (EA) • Formulários de relato de caso • Processo de entrada de dados 	<p>A frequência e a revisão do monitoramento do estudo devem ser alteradas durante o estudo se forem identificados problemas que exijam ação imediata</p>
6	Risk assessment for risk-adapted monitoring	<p>1. Risco potencial de intervenção terapêutica em comparação ao padrão de atendimento médico</p> <p>2. Potencial indicador crítico relacionado ao participante do estudo</p> <p>3. Indicadores relacionados à robustez - "endpoints primários rígidos" e / ou procedimento simples de ensaio</p>	<p>É atribuída à CT uma categoria de risco geral com base nos resultados da análise de risco da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco: o IMP é autorizado na Suíça e o teste possui pelo menos um indicador de robustez • Risco intermediário: o IMP é autorizado na Suíça e o estudo não tem indicador de robustez • Alto risco: PIM não autorizado na Suíça e o 	<p>Agenda de visitas no local para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudo de baixo risco: visita pré-julgamento; visita anual de monitoramento para revisar <p>Arquivo mestre (TMF) e Arquivos de sites (SF) e visita de encerramento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudo de risco intermediário: visita pré-julgamento; 1-3 	<p>Categorias de riscos a serem monitorados centralmente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudo de baixo risco: iniciação do site e verificações de consistência (conformidade e do protocolo; Formulários de Relato de Caso (CRFs) 	<p>Uma avaliação de risco adicional é necessária se o estudo sofrer alterações substanciais</p>

		clínico	teste não tem indicador de robustez	visitas ao local de monitoramento anualmente para revisar TMF e SF e encerrar a visita • Estudo de alto risco: visita pré-julgamento; visitas de iniciação ao site; 2-8 visitas ao local de monitoramento anualmente para revisar o TMF e SF e encerrar a visita	e informações dos participantes da pesquisa clínica) • Estudo de risco intermediário: iniciação do site e verificações de consistência • Avaliação de alto risco: verificações de consistência	
7	Masonic Cancer Centre (MCC) Risk Assessment	<p>1. Fase do estudo (fase I ou II ou estudo piloto)</p> <p>2. Toxicidade conhecida do IMP</p> <p>3. Toxicidade desconhecida do IMP</p> <p>4. Origem dos agentes, dispositivos ou processos de avaliação</p> <p>5. O estudo envolve um pedido de investigação de novos medicamentos (IND) e ou uma isenção de dispositivo de investigação (IDE)</p> <p>6. Complexidade dos processos envolvidos no estudo, ou seja, administração do IMP</p> <p>7. Experiência do pesquisador principal</p>	<p>É atribuída à CT uma categoria de risco geral com base nos resultados da análise de risco da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco: nenhum risco identificado durante a avaliação de risco • Risco moderado: um dos seguintes riscos está presente - teste piloto ou fase II - o PI concluiu <2 ensaios concluídos - os procedimentos do teste são complexos • Alto risco: um dos seguintes riscos está presente: <ul style="list-style-type: none"> - Fase I de julgamento - Toxicidade desconhecida do IMP - IMP alto conhecido <p>toxicidade</p> <p>- Novo medicamento</p> <p>Aplicativo (IND) ou uma Isenção de Dispositivo de Investigação (IDE)</p>	<p>Agenda de visitas no local para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudo de baixo risco: revisão anual do Data Safety Monitoring Committee (DSMC) • Estudo de risco moderado: Monitoramento duas vezes por ano pelo monitor de teste e pelo DSMC • Avaliação de alto risco: Monitoramento duas vezes ao ano por monitoração de teste e visitas DSMC estranhas 	Não discutido	<p>Para estudos com altas matrículas (meta de recrutamento > 100 indivíduos), recomenda-se 100% de SDV para os 50 primeiros indivíduos recrutados. Se nenhum problema surgir, o Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados (DSMC) poderá subsequentemente permitir ao SDV</p> <p>o monitoramento a ser realizada apenas em 10% dos dados do sujeito durante o período de recrutamento restante</p>

8	Risk Assessment Categorization Tool (RACT)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Segurança relacionada ao IMP 2. Fase de estudo 3. Complexidade do estudo, isto é, não. dos locais de estudo 4. População do estudo 5. Tecnologia 6. Coleta de dados / fonte CRF 7. Pontos finais 8. Experiência organizacional 9. Produto sob investigação / medicamento em estudo 10. Logística IMP / cadeia de suprimentos 11. Cegamento 12. Complexidade operacional 13. Geografia dos locais de estudo <p>Outros riscos</p>	<p>Cada categoria de risco é classificada independentemente com base em sua probabilidade de ocorrência (1-3), quão detectável é o risco (1-3) e seu impacto (1-.3)</p> <p>A pontuação geral de risco para cada uma das 13 (+1) categorias de risco é calculada e, dependendo do valor, as categorias de risco são classificadas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco • Risco médio • Alto risco 	<p>Categorias de riscos a serem mitigados pelo monitoramento no local:</p> <ul style="list-style-type: none"> • riscos de segurança • fase de estudo <p>Complexidade</p> <ul style="list-style-type: none"> • População sujeita • Coleta de dados - fonte CRF • Pontos finais • experiência organizacional • Logística IMP / cadeia de suprimentos • Cegamento • Complexidade operacional • Geografia dos locais de estudo 	<p>Categorias de riscos a serem mitigados pelo monitoramento no local:</p> <ul style="list-style-type: none"> • riscos de segurança • fase de estudo • Complexidade • População sujeita • Coleta de dados - fonte CRF • Pontos finais • experiência organizacional • Logística IMP / cadeia de suprimentos • Cegamento • Complexidade operacional • Geografia dos locais de estudo 	<p>O perfil de risco do estudo deve ser reavaliado sempre que o protocolo for alterado</p>
9	Bioclinica Compass RBM	<p>A ferramenta possui 46 perguntas padrão de avaliação de risco (KRIs), que são de natureza quantitativa e qualitativa. Além disso, as KRIs podem ser adicionadas ao sistema exigido pelo estudo.</p>	<p>Um índice geral de qualidade do site é calculado pelo Compass com base na atribuição e na ponderação dos KRIs</p>	<p>A ferramenta suporta o processo de monitoramento no local, rotineiro e acionado, é exclusivo para cada tentativa e é determinado pelos KRIs da avaliação, SOPS do estudo e plano de negócios da equipe de estudo. Não é possível inserir manualmente os problemas capturados</p>	<p>A ferramenta oferece suporte ao monitoramento centralizado - o processo é exclusivo para cada tentativa e é determinado pelos KRIs da avaliação, SOPS do estudo e plano de negócios da equipe de</p>	<p>O Compass realiza avaliações mensais de risco de dados de ensaios eletrônicos armazenados centralmente, usando o algoritmo incorporado, que avalia o desempenho dos locais de estudo em relação aos KRIs. As preocupações de risco subsequentes são sinalizadas e a ação apropriada é solicitada por meio de notificação na tela ou por e-mail.</p>

				durante a instalação no software Compass	estudo.	
10	DATATRAK Unified Experience	O risco pode ser pré-determinado no desenho do estudo, selecionando os formulários que requerem ou não SDV, Revisão de dados ou Assinatura eletrônica. O risco também pode ser calculado com base em uma Pontuação do usuário com patente pendente que avalia a qualidade da entrada de dados do usuário do site para determinar quanta revisão é necessária. O sistema também suporta risco percentual dinâmico	Cada categoria de risco é classificada independentemente. O DATATRAK Unified A experiência avalia o risco com base nas informações fornecidas pelos dados do estudo, como o formulário do caso do participante e também a atividade da equipe de monitoramento para determinar os fatores de risco para cada estudo individual que deve ser mitigado durante o monitoramento.	O DATATRAK Unified Experience possui uma função de gerenciamento de dados que fornece a capacidade de inserir e rastrear eventos manuais que foram identificados durante o trabalho	A ferramenta suporta o monitoramento centralizado avaliando os atributos de dados recebidos e para determinar perfis de risco futuros.	O software fornece análise em tempo real para avaliar os riscos e determinar a abordagem apropriada baseada em riscos. Os riscos incluem a atividade da equipe do local e do ensaio clínico. No entanto, atualmente, o sistema não suporta sinalização proativa com base em alterações no perfil de risco
11	ICONIK	Os riscos são identificados usando várias análises e visualizações para identificar tendências e sinais	Não divulgado - informações protegidas sob Contrato de dados de confidencialidade (CDA)	A ferramenta não oferece suporte ao monitoramento no local - o monitoramento no local é suportado pelo software ICON gratuito denominado ECAT (Error Capture and Action Tool)	Ferramenta suporta monitoramento centralizado	Não divulgado
12	JMP* Clinical	Os riscos são medidos usando os indicadores de risco do TransCelerate (28) e organizados por diferentes domínios e critérios personalizados do Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) (55). Os riscos são medidos usando uma versão editada dos indicadores de risco do TransCelerate	Cada categoria de risco é classificada independentemente. O risco não é avaliado no nível do ensaio clínico. O objetivo é identificar os locais em um ensaio clínico com desempenho abaixo do esperado. Cada categoria de risco é classificada independentemente como: • Baixo risco • Risco médio	Ferramenta suporta monitoramento de rotina e acionado no local	Ferramenta suporta monitoramento centralizado	Não divulgado

		<p>do seguinte modo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complexidade do desenho do estudo • Medicamento em Investigação (PIM) da população de pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto risco 			
13	Targeted Source Data Verification (TSDV)	<p>Os riscos são medidos usando uma versão editada dos indicadores de risco da TransCelerate da seguinte maneira:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complexidade do desenho do estudo • Medicamento em Investigação (IMP) da população de pacientes 	<p>Cada categoria de risco é classificada independentemente como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco • Risco médio • Alto risco 	Ferramenta suporta monitoramento de rotina e acionado no local	Ferramenta suporta monitoramento centralizado	Não divulgado
14	Marvin	O risco é avaliado em cada centro de avaliação pelo gerente de dados, de acordo com o risco definido, e o Marvin (ferramenta RBM) aplica um padrão SDV predefinido	Não - Marvin não atribui classificação de risco, pois a empresa acredita que é muito arriscado para o software atribuir uma categoria de risco - isso é feito manualmente pela equipe de estudo	Marvin aplica um padrão SDV predefinido para monitoramento no local	Ferramenta suporta monitoramento centralizado	Os riscos são reavaliados por meio de um relatório manual e as preocupações com os riscos são notificadas por relatório / email
15	Clinical Trial Management System	Os bancos de dados flexíveis medem o risco usando um questionário de avaliação de risco personalizado para rastrear indicadores de risco em cada tentativa	Cada categoria de risco é classificada independentemente. Os locais de teste recebem um nível de risco individual determinado pelo número de fatores de risco em cada local de teste	Suporta monitoramento acionado no local para mitigar riscos	A ferramenta suporta monitoramento centralizado através da análise em tempo real dos dados dos testes coletados eletronicamente	O sistema realiza análises de risco em tempo real nas análises de subamostras e amostras totais, de acordo com etapas / prazos predefinidos. Se um indicador de risco for notificado, a equipe de teste será alertada por email e alerta do sistema
16	OPRA	O sistema OPRA mede riscos usando algoritmos estatísticos e KRIs adaptáveis	Cada categoria de risco é classificada independentemente. Categoria de risco atribuída a cada KRI e cada local de estudo	Sim - o software guiará as atividades que devem ser executadas durante o monitoramento no	A ferramenta suporta monitoramento centralizado; o software orientará as	O sistema OPRA reavalia o perfil de risco do estudo cada vez que os dados são inseridos no sistema

				local	atividades que devem ser executadas por meio do monitoramento centralizado. Sim - o software guiará as atividades que devem ser executadas durante o monitoramento no local	
17	Early Bird	O processo de avaliação de risco do EarlyBird baseado no RACT e Metric Champion Consortium (MCC) da TransCelerate e avaliação retrospectiva de ensaios já concluídos.	Cada categoria de risco é classificada independentemente. Classificação de risco baseada no RACT e Metric Champion Consortium (MCC) da TransCelerate	Sim - a equipe de ensaios clínicos pode criar um ticket do sistema de gerenciamento de problemas (IMS) e atribuí-lo ao site e aos riscos	A ferramenta suporta monitoramento centralizado. Análise em tempo real para riscos operacionais e no local. Os perfis de risco são ajustados todas as noites. Os riscos no nível do estudo são avaliados trimestralmente ou a cada 6 meses.	As preocupações com riscos são sinalizadas por meio de um IMS (built-in) com lógica de escalação, priorização de problemas, comunicação interna, análise de causa raiz e plano de mitigação.
18	Central Monitoring Platform	A Central Monitoring Platform avalia o risco da linha de base usando KRIs pré-determinados, algoritmo de risco, questionário de avaliação de risco	Cada categoria de risco é classificada independentemente. A categoria de risco é atribuída a cada risco individual e uma pontuação geral de risco é atribuída a um estudo	Sim - ele informa o monitoramento no local, identificando os sites com maior risco e por que esses sites precisam de atenção prioritária no monitoramento. Os problemas identificados durante o monitoramento no local podem ser inseridos manualmente no software	A ferramenta suporta monitoramento centralizado. Os principais indicadores de risco são avaliados usando análise em tempo real ou a cada 1-2 semanas, dependendo da preferência do cliente. A avaliação geral da	As preocupações com riscos são sinalizadas por meio de um sistema de gerenciamento de rastreamento de ações integrado

					qualidade dos dados é realizada mensalmente e ou a cada 2-4 meses	
19	Remarque	Remarque RBM avalia o risco da linha de base usando o RACT da TransCelerate	As categorias de risco podem ser atribuídas ao indicador de risco individual ou ao risco geral por categorias, por paciente ou local.	Sim - se uma preocupação de risco for sinalizada, o Remarque RBM pode criar um item de ação que requer monitoramento no local	Ferramenta suporta monitoramento centralizado, riscos identificados são monitorados continuamente usando dados centrais	O sistema oferece suporte à avaliação contínua de riscos e, se uma preocupação for identificada, a Remarque alerta o usuário por meio de algoritmos de aprendizado de máquina e por acionadores programados
20	Acuity	Os riscos são medidos usando o RACT da TransCelerate, mas a Acuity pode incluir riscos adicionais conforme solicitação do cliente	não divulgado	Sim - o sistema pode capturar dados coletados durante o monitoramento no local	O Acuity usa painéis e alertas específicos do site e do site para monitorar pontos de dados críticos em tempo real para revisões agendadas e ad-hoc	O sistema usa algoritmos para reavaliar os perfis de risco do site e o monitoramento de sites focado em tendências preditivas, fornecendo rastreabilidade da avaliação à ação
21	iQROS	O iQROS avalia o risco usando a Análise de efeito do modo de falha (FMEA) e pode incorporar a ferramenta RACT da TransCelerate	As categorias de risco são atribuídas a indicadores de risco individuais e podem ser agregadas ao nível do estudo	Sim - o sistema cria uma lista de ativações de monitoramento que podem ser concluídas via monitoramento no local. Os dados coletados por meio de monitoramento no local podem ser inseridos manualmente no sistema	A ferramenta suporta monitoramento centralizado - o software armazena todos os dados coletados atividade de monitoramento.	O sistema não reavalia o nível de risco. Em vez disso, o status de cada mitigação de risco individual é mostrado e a cabine do nível de risco é atualizada a qualquer momento. Posteriormente, o iQROS irá listar e monitorar as atividades que a equipe do estudo clínico deve executar
22	Clinidata Cloud	O Clinidata Cloud avalia o risco usando um questionário de avaliação de risco, KRIs, algoritmo preditivo de risco de	As categorias de risco são atribuídas a indicadores de risco individuais ou ao nível do estudo	Sim - os monitores no local podem projetar especificamente telas de monitoramento de	A ferramenta suporta monitoramento centralizado, o sistema executa uma	Se as preocupações com riscos forem sinalizadas, o sistema envia alertas móveis em tempo real, como e-mails, para a equipe de teste e essa atividade é

		aprendizado de máquina		risco para inserir suas observações e o sistema então aciona ações de correção se as preocupações de risco forem sinalizadas	reavaliação 100% em tempo real de todos os dados de ensaios clínicos, usando o algoritmo de aprendizado de máquina e mineração	documentada em relatórios programados predefinidos
23	Quality Risk Radar	O Radar de Risco de Qualidade (IQR) abrange uma avaliação holística dos riscos, começando com o protocolo do estudo na fase conceitual, seguido de avaliações regulares do local do estudo, que permitem o monitoramento direcionado	Classificação de risco geral. O QRA calcula o risco por segurança do paciente, bem como a integridade dos dados por local do estudo e por protocolo de estudo. Os níveis de risco adicionais por locais de teste são: risco estrutural, risco processual e detalhes do risco (nível KRI)	O sistema pode sinalizar preocupações de risco que exigem mitigação por meio do monitoramento no local. Atualmente, a adição manual de informações de risco não pode ser inserida no sistema	A ferramenta suporta monitoramento centralizado - o sistema monitora os dados centrais em intervalos regulares para reavaliar o perfil de risco do estudo	Os sinais de risco são atualizados após a reavaliação do risco e exibidos em tempo real nos painéis do sistema. Além disso, as notificações por email podem ser configuradas conforme necessário
24	ERT Insights Cloud	O ERT Insights Cloud permite que os clientes configurem / ponderem KRIs pré-determinados. As avaliações de protocolo são realizadas pelo cliente, e os algoritmos e análises específicos do estudo são desenvolvidos usando o protocolo ou critérios de risco relacionados ao terminal.	As categorias de risco são limitadas ao KRI (principal indicador de risco)	Sim. A ferramenta inclui visita de monitoramento eletrônico relatórios, agendamento e alertas. Os CRAs podem ser notificados da necessidade de uma visita de monitoramento. O sistema é capaz de rastrear que a visita ocorreu, além de integrar informações do relatório de monitoramento novamente no sistema.	As ferramentas Yes fornecem análise de risco em tempo real por meio de monitoramento centralizado	Os indicadores de risco podem ser ponderados com parâmetros temporais para cada site, dependendo da experiência do investigador ou de outras informações contextuais. As pontuações compostas são geradas ponderando os sites e comparando-os uns aos outros.

Fonte: Adaptado Hurley; et al 2016

9 REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, A. Para uma ética em pesquisa fundada nos Direitos Humanos. **Revista Bioética**, Brasília, v.21, nº3, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1983-80422013000300005&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: ago. 2019.

ANSMANN, E B; et al. O futuro do monitoramento em pesquisa clínica: uma abordagem holística ligando com base no risco de monitoramento com os princípios de gestão da qualidade. **GSM German Medical Science**, v.11, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23382708/>. Acesso em: dez. 2019.

BARBOSA, M F. **Manual básico para realização de ensaios clínicos conduzido por um “Investigador-Patrocinador”**: abordagem dos procedimentos por gestão de processos. 2015. 182f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13163>. Acesso em: dez. 2018.

BRASIL. Instrução Normativa nº4, de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**. Brasília, DF, 11 mai 2009. Disponível em https://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf. Acesso em: mar. 2019.

BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Ministério da Saúde**, Brasília, DF, 12 dez. 2012. Disponível em <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: nov. 2018.

Conselho Internacional para Harmonização de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano (ICH). Guia Harmonizado do ICH. **Adendo Integrado ao ICH E6(R1): Guia de Boas Práticas Clínicas. E6(R2)**. 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Guia+de+Boas+Pr%C3%A1ticas+Cl%C3%ADnicas+ICH+E6%28R2%29+-+Traduzido+para+portugu%C3%AAs%2C+vers%C3%A3o+Anvisa+de+Novembro-2019/93e4d18c-7e86-4e71-9283-7740e42d7ff6>. Acesso em: mai. 2019.

CIERVO, J; et al. Um novo sistema de gerenciamento de riscos e problemas para melhorar a produtividade, qualidade e conformidade em ensaios clínicos. **JAMIA Open**. v.2, nº2, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31984356/>. Acesso em: mar. 2020.

DE PAULA, C. P; et al. **Métodos quantitativos para gestão de risco em projetos**: uma revisão da literatura. GEPROS. Gestão da Produção, Operações e Sistemas, v. 14, n. 2, p. 129 – 148, 2019. Disponível em: <https://revista.feb.unesp.br/index.php/gepros/article/view/2210>. Acesso em Mar. 2020

European Medicines Agency. **ICH Guideline Q9 on quality risk management**. Step 5. London: Committee for Human Medicinal Products. 2015. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference->

harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf.
Acesso em: jan. 2020

FDA. Guidance for industry: Oversight of Clinical Investigation – A Risk-Based Approach to Monitoring. Agosto, 2013. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring>. Acesso em: fev. 2019.

GOLDIM, J R. Página de Bioética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. **Risco**, 2001. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/risco.htm>. Acesso em: jul.2020.

GOLDIM, J R. Risco e Equipolência. In: **Ética em Pesquisa: Reflexões**, Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003, P.19-22. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=HeX-aMzXKykC&printsec=frontcover&source=gbs_summary_r&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false. Acesso em: jul.2020.

GOLDIM, J R. Avaliação do Projeto de Pesquisa: aspectos científicos, legais, regulatórios e éticos. **Revista HCPA**, 2006, v.26, nº1. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/avalpes.pdf>. Acesso em: jul.2020.

HIGA, A; et al. Risk-Based Monitoring Approach to Ensure the Quality of Clinical Study Data and Enable Effective Monitoring. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, V.54, 139–143, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008243/>. Acesso em: fev. 2020.

HURLEY, C; et al. Risk Based Monitoring (RBM) tools for clinical trials: A Systematic Review **Contemporary Clinical Trials**, v.51(1), 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27641969/>. Acesso em: jun. 2019.

HURLEY, C; et al. Barreiras e Facilitadores Percebidos para o Monitoramento Baseado em Risco em Ensaio Clínicos Acadêmicos: um estudo de métodos mistos. **Trials**, v.18, nº1, 2017. Disponível em: <https://gale.ez372.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?&id=GALE|A509101318&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w>. Acesso em: jul.2020.

JAGUSTE, V S. Monitoramento baseado em risco: revisão das percepções atuais e em direção à implementação efetiva. **Perspect Clin Res**, 10 (2), p.57-61, 2019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008070/>. Acesso em: mar. 2020.

JOURNOT, V; et al. Validation of a risk-assessment scale and a risk-adapted monitoring plan for academic clinical research studies - Day Pre-Optimon study. **Contemporary Clinical Trials**. v.32, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20951234/>. Acesso em: abr. 2020.

LIMA, J S; et al. Pesquisa Clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. **Revista da SOCERJ**; Rio de Janeiro, v.16, nº4, 2003. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2003_04/a2003_v16_n04_art01.pdf. Acesso em: mar. 2019.

MANASCO, P K; et al. Risk-Based Versus Source Data Verification: pilot study compares a risk-based monitoring and remote trial management method with traditional on-site source

data verification. **Applied Clinical Trials**, v.27, nº11, 2018. Disponível em: <https://go-gale.ez372.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?id=GALE%7CA566112394&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w>. Acesso em: jul.2020.

MANASCO, P K. Risk-Based Monitoring: Barriers to Adoption: examining the barriers, challenges, and outcomes to determine the effectiveness of different RBM implementation approaches. **Applied Clinical Trials**, v.27, nº12, 2018. Disponível em: <https://go-gale.ez372.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?&id=GALE|A568839626&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w>. Acesso em: jul.2020.

MOLLOY, S F; HENLEY P. Monitorando ensaios clínicos: um guia prático. **Tropical Medicine & International Health: A European Journal**, v.21, nº12, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27631784/>. Acesso em: mai. 2020.

NIEDERHAUSERN, B V; et al. Geração de evidências sobre uma abordagem de monitoramento baseado em risco no ambiente acadêmico – lições aprendidas. **BMC Medical Research Methodology** v.17 nº26, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28193170/>. Acesso em: abr. 2020

OLIVEIRA, M G; et al. Uso da análise dos modos de falha e seus efeitos (FMEA) como ferramenta para mapear os riscos em um estudo clínico. **Revista Visa em Debate: sociedade, ciência & tecnologia**. Rio de Janeiro, v.6, nº2, 2018. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1024>. Acesso em: out. 2018.

OLIVEIRA, M G D. **A gestão de riscos como uma ferramenta para sucesso de ensaios clínicos**: estudo de caso. 2016. 137f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica). Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/17737>. Acesso em: nov. 2018.

Organização Pan-Americana da Saúde. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. República Dominicana: OMS; 2005. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=353478&_101_type=document. Acesso em: out. 2018.

Project Management Institute – PMI. **Um Guia do Conhecimento em Gerenciamento de Projetos** (Guia PMBOK). Quinta Edição. Pennsylvania: Project Management Institute, Inc. 2013. Disponível em: https://www.academia.edu/11595998/PMBOK_5a_Edicao_Portugues_BR. Acesso em: fev. 2020.

Promoting Translational and Clinical Science: the Critical Role of Medical Schools and Teaching hospitals. **Report of the AAMC's Task Force II on Clinical Reserch**. Association of American Medical Colleges, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1570187/>. Acesso em: nov. 2018.

RATES, C M P; COSTA, M R; PESSALACIA, J D R. Caracterização de riscos em protocolos submetidos a um comitê de ética em pesquisa: análise bioética. **Revista Bioética**, Brasília, v.22, nº3, 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1983-80422014000300013&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: set. 2019.

SILVA, M M da. **Visualização do risco como meio de suporte à tomada de decisão**: uma abordagem da análise de ferramenta de gerenciamento de risco. 2016. 86f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/17950>. Acesso em: out. 2019.

SOBRAL, F R S. **Evolução da Pesquisa Clínica no Brasil**. GGMED/ANVISA. 19 slides, color. Disponível em <https://docplayer.com.br/31116957-Evolucao-da-pesquisa-clinica-no-brasil.html>. Acesso em: mar. 2019.

SOUZA, M T; SILVA, M D; CARVALHO R. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. **Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein**. v.8, nº1. São Paulo. 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082010000100102&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: jan. 2019

VENCATO, M F. Ferramentas para análise e avaliação de riscos no planejamento de projetos de pesquisa e desenvolvimento. **Revista de Gestão e Projetos - GeP**. V. 5, nº2. 2014. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/index.php?journal=gep&page=article&op=view&path%5B%5D=9599&path%5B%5D=4344>. Acesso em: mar. 2020.

ZUCCHETT, C; MORRONE, F B. Perfil da Pesquisa Clínica no Brasil. **Revista Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, Porto Alegre, v.32, nº3, 2012. Disponível em: <https://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/25263>. Acesso em: jan. 2019

WOLLMANN, L; et al. Monitoramento e Avaliação de Eventos Adversos: a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Revista HCPA**, v.27, nº.3, 2007. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/eas08.pdf>. Acesso em: jul.2020.