

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Pós-Graduação: Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica

Dissertação de Mestrado Profissional

**APLICABILIDADE DA MATRIZ RACI NO CENÁRIO DA
UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA**

LUIS JUNIOR FINATTO

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lorentz Oliveira-Freitas

Porto Alegre, 2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: MESTRADO PROFISSIONAL EM
PESQUISA CLÍNICA**

**APLICABILIDADE DA MATRIZ RACI NO CENÁRIO DA
UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA**

Autor: Luis Junior Finatto

Orientador: Profa. Dra. Vera Lorentz Oliveira-Freitas

*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

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação: Mestrado Profissionalizante em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e aprovada em Nível de Mestrado Profissionalizante no dia 02 de Maio de 2018 por Banca Examinadora constituída por:

Prof^a. Dra. Letícia Strehl (UFRGS)

Prof^a. Dra. Maria Antonieta Pereira de Moraes (IC/FUC)

Prof^a. Dra. Taiane Alves Vieira (HCPA)

Prof^a. Dra. Vera Lorentz Oliveira-Freitas (HCPA)

CIP - Catalogação na Publicação

FINATTO, LUIS JUNIOR
APLICABILIDADE DA MATRIZ RACI NO CENÁRIO DA
UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA / LUIS JUNIOR FINATTO. -
- 2018.
140 f.
Orientadora: Vera Lorentz Oliveira-Freitas.

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, 2018.

1. Ensaio Clínicos. 2. Ferramentas de Gestão. 3.
Matriz de Responsabilidades. 4. Gestão da Qualidade
. 5. Pesquisa Clínica. I. Oliveira-Freitas, Vera
Lorentz, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Izaura Gomes Lopes Finatto e Luiz Francisco Finatto e avó paterna Sabina Maria Finatto (*in memoriam*), pelo incentivo ao crescimento pessoal e pela coragem transmitida.

AGRADECIMENTOS

A professora *Vera Lorentz Oliveira-Freitas* pela orientação, sendo responsável por meu acolhimento no desenvolvimento deste trabalho, como uma oportunidade única de crescimento, desenvolvimento profissional e acadêmico. Durante a trajetória deste curso seu apoio e espírito jovial, foram essenciais para que este trabalho fosse desenvolvido.

Ao *Dr. Gustavo Wissmann Neto* a minha gratidão pela orientação inicial na criação deste trabalho e pela concepção da ideia central, cujo fruto é o resultado deste trabalho. Sua orientação sempre muito presente e amizade foram muito importantes para a tomada das decisões referentes a realização deste trabalho.

A *Empresa Brasileira de Serviços Hospitalar (EBSERH)*, pela oportunidade oferecida de aperfeiçoamento e educação continuada como forma de investimento na geração de recursos humanos com maior senso crítico e qualificados ao fomento da pesquisa clínica nas diversas unidades hospitalares da rede.

A equipe da *Coordenação do Mestrado Profissionalizante em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)*, pelo apoio acadêmico e pela seleção da equipe de professores de alto nível, que puderam nos repassar grandes lições teóricas e práticas no desenvolvimento da pesquisa clínica.

A equipe da *Unidade de Pesquisa Clínica e a Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário de Santa Maria*, que foram responsáveis diretos pela minha participação neste curso de mestrado profissionalizante, como uma ferramenta de qualificação, para que através do ensino e da troca de conhecimentos, pudesse auxiliar transmitindo novos conhecimentos sedimentados durante o curso.

Enfim a todos *amigos, colegas e familiares* que de alguma maneira puderam colaborar para que eu pudesse desenvolver minhas atividades referentes ao presente programa de mestrado, incentivando e auxiliando nos momentos de deslocamento e ausência, assim como no apoio moral e pessoal nos momentos de dificuldade.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Conceitos de Pesquisa Clínica	14
2.2 Fases da Pesquisa Clínica.....	16
2.3 O Desenvolvimento Histórico da Pesquisa Clínica	22
2.4 O Cenário da Pesquisa Clínica no Brasil	27
2.5 Considerações sobre o trabalho em equipe	37
2.6 O uso de matrizes em ambientes organizacionais.....	44
3 JUSTIFICATIVA.....	48
4 OBJETIVOS.....	50
4.1 Objetivo Geral.....	50
4.2 Objetivos Específicos	50
5 MÉTODOS	51
5.1 Local do estudo	51
5.2 Considerações Éticas	52
5.3 Desenho do estudo	53
5.4 Cronograma de execução das atividades	59
6 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	60
6.1 Descrição do produto	60
6.2 Aplicabilidade do produto	60
6.3 Inserção social	61
7 RESULTADOS.....	62
8 DISCUSSÃO	63
9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
ANEXO I – Descrição da Matriz de Responsabilidades RACI.....	74
ANEXO II – Check-list de atividades envolvidas ao ensaio clínico.....	75
ANEXO III – Matriz RACI proposta ao estudo clínico CREDIBLE.....	98
ANEXO IV – Artigo para submissão a Clinical and Biomedical Research	107
ANEXO V – Produto desenvolvido – Mestrado Profissionalizante	122

RESUMO

Introdução: A pesquisa clínica é uma etapa avançada na concepção de novas estratégias terapêuticas. É realizada de forma sistemática em seres humanos. Somente depois de vencida esta etapa é que um produto em investigação poderá ser aprovado por entidades regulatórias e, posteriormente, incorporado à prática clínica. As matrizes de responsabilidades têm se mostrado ferramentas promissoras no gerenciamento de recursos humanos, especialmente quando se trabalha com equipes multiprofissionais inconstantes, muitas vezes transitórias, na execução de atividades críticas.

Objetivo: Adaptar e testar a aplicabilidade de uma ferramenta de gestão aliada à pesquisa clínica ao contexto da Unidade de Pesquisa Clínica Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Propor estratégias que visam a fortalecer a equipe de pesquisa, dentre elas elaborar um guia de referências rápidas dedicado a estruturação de uma equipe de pesquisa.

Métodos: O projeto foi efetuado através da adaptação da matriz de responsabilidades RACI como ferramenta de gestão de recursos humanos em um estudo clínico multicêntrico. Aos colaboradores foram atribuídas responsabilidades de acordo com as siglas R (Responsável), A (Autoridade), C (Consultado), I (Informado), sobre a efetivação das etapas envolvidas na execução do projeto de pesquisa em questão.

Resultados: A adaptação da ferramenta ao contexto da unidade de pesquisa clínica do HUSM demonstrou ser útil na gestão racional de recursos humanos. A matriz de responsabilidades trouxe como resultados o dimensionamento da equipe e a necessidade de treinamentos específicos aos novos integrantes da equipe. A sua aplicação trouxe como resultado a elaboração de um guia de referências rápidas destinado à equipe de pesquisa clínica.

Conclusões: A utilização da matriz RACI na UPC/HUSM trouxe impacto positivo no gerenciamento de recursos humanos vinculados ao estudo clínico. A ferramenta adaptada também apontou os recursos de infraestrutura necessários ao estudo clínico. A matriz RACI demonstrou-se uma ferramenta versátil na condução de estudos clínicos, pesquisas acadêmicas, ou demais projetos executados na unidade.

Palavras-chave: Ensaios clínicos, Técnicas de Planejamento, Matriz RACI.

ABSTRACT

Introduction: Clinical research is an advanced stage in the design of new therapeutic strategies. It is performed in a systematic way in humans. Only after this stage has passed can a product under investigation be approved by regulatory agencies and subsequently incorporated into clinical practice. Responsibility matrices have been shown to be promising tools for human resource management, especially when working with unstable, often transient, multi-professional teams in the execution of critical activities.

Objective: Adapt and test the applicability of a management tool allied to clinical research to the context of the Clinical Research Unit Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). To propose strategies that aim to strengthen the research team, among them, to prepare a quick reference guide dedicated to the structuring of a research team.

Methods: The project was carried out by adapting the RACI responsibilities matrix as a human resources management tool in a multicenter clinical study. The collaborators were assigned responsibilities according to the acronyms R (Responsible), A (Authority), C (Consulted), I (Informed), on the implementation of the steps involved in the execution of the research project in question.

Results: The adaptation of the tool to the context of the HUSM clinical research unit has proved to be useful in the rational management of human resources. The responsibilities matrix brought results as a team dimension and the need for specific trainings to the new team members. Its application has resulted in the development of a quick reference guide for the clinical research team.

Conclusions: The use of the RACI matrix in UPC / HUSM has had a positive impact on human resource management linked to the clinical study. The adapted tool also pointed out the infrastructure resources needed for clinical study. The RACI matrix has proven to be a versatile tool in the conduct of clinical studies, academic research, or other projects executed in the unit.

Keywords: Clinical Trials, Planning Techniques, RACI Matrix

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUES

ABRACRO – Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa

AGHU – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

AI – Avaliação inicial

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APACHE II – Avaliação da Fisiologia Aguda e da Saúde Crônica II

AVC – Acidente vascular cerebral

BAT – Melhor tratamento disponível

CEP – Comitê de ética em pesquisa

CIM – Concentração inibitória mínima

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CONEP – Conselho Nacional de Ética em Pesquisa

CPIS – Parâmetros do escore clínico de infecção pulmonar

CrCl – Clearance de creatinina

CRM – Gestão de Recursos de Tripulação

CRO – Contract Research Organization

DCE – Depuração de creatinina estimada

EAS – Evento adverso sério

EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

ECG – Eletrocardiograma

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

E-CRF – Formulário de relato de caso eletrônico

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

EOT – Final do tratamento com a intervenção (máximo 21 dias)

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

FUP – Acompanhamento do final do tratamento

GCS – Escala de coma de Glasgow

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HD – Hemodiálise

HUSM – Hospital Universitário de Santa Maria

ICH-GCP – International Conference on Harmonization – Good Clinical Practice

ICS – Infecção de corrente sanguínea

ITU – Infecção do trato urinário

IVRS/IWRS – Sistema interativo de resposta por web ou voz

JCI – Joint Commission International

MCT – Ministério da Ciência e Tecnologia

MedRA – Dicionário médico para Atividades Regulatórias

MPPC – Mestrado Profissionalizante em Pesquisa Clínica

MS – Ministério da Saúde

ORPC – Organização Representativa de Pesquisa Clínica

P.I – Médico investigador principal

PACS – Pneumonia associada a cuidados de saúde

PAH – Pneumonia adquirida no ambiente hospitalar

PAV – Pneumonia associada à ventilação mecânica

PK/PD – Parâmetros de farmacocinética/farmacodinâmica

RACI – Responsável, Autoridade, Consultado, Informado

RNPC – Rede Nacional de Pesquisa Clínica

SF – Solução fisiológica a 0,9%

SOFA – Avaliação sequencial de falência de órgãos

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TGFe – Taxa de filtração glomerular estimada

TIBC – Capacidade total de fixação de ferro

TOC – Teste de cura

UPC – Unidade de Pesquisa Clínica

WMA – Associação Médica Mundial

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Descrição das estratégias experimentais utilizadas por James Lind destinado a descoberta do tratamento do escorbuto.....	22
Quadro 2: Ações Estratégicas que visam a implementar a cultura de segurança do paciente com foco nos princípios divulgados pelo <i>Crew Resource Management</i> (CRM).....	38
Quadro 3: Cronograma de atividades relacionadas a confecção da dissertação e do produto vinculado ao Mestrado Profissionalizante em Pesquisa Clínica/HCPA.....	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A Pesquisa Clínica como elo entre a pesquisa aplicada e a tradução destes para a prática da saúde pública.....	15
Figura 2. Fases da pesquisa de novas moléculas e as etapas da pesquisa de medicamentos.....	17
Figura 3: Resumo das principais fases da pesquisa envolvidas no desenvolvimento de novos medicamentos.....	21

1 INTRODUÇÃO

Novas abordagens terapêuticas têm sido constantemente incorporadas à prática clínica, nas diversas intervenções em saúde pública, as quais representam um grande impacto na evolução da medicina, com a inserção comercial de medicamentos mais eficazes e técnicas cirúrgicas mais precisas e pouco invasivas. Para que a evolução nas diversas áreas do conhecimento médico ocorra, são necessários anos de pesquisa, os quais decorrem de pesquisa laboratorial e em seres humanos, até que droga inovadora ou técnica cirúrgica apurada seja incorporada a prática clínica (1).

A realização da pesquisa em seres humanos é uma etapa avançada no desenvolvimento científico, fundamental para que novos conhecimentos sejam gerados e novas intervenções terapêuticas sejam propostas. A pesquisa clínica é uma etapa essencial no desenvolvimento de novas drogas e de práticas terapêuticas, envolvendo realização da pesquisa de maneira sistemática em seres humanos, para responder a testes de segurança e eficácia de produtos em investigação (2). Esta fase da pesquisa de novas drogas é crítica, pois envolvem seres humanos, e a partir da qual novos medicamentos, podem ser aprovados por agências regulatórias, e posteriormente serem incorporados na prática clínica.

Além de atenderem aos critérios de segurança estipulados pelas boas práticas clínicas, a qualidade na realização da pesquisa clínica é um critério importante, para que ela seja conduzida de maneira precisa e segura (3). A garantia da qualidade em ensaios clínicos engloba todas as ações sistemáticas e planejadas e estabelecidas com a finalidade de assegurar que estudo seja bem executado, e que os dados por ele produzidos sejam documentados e relatados em conformidade com as boas práticas clínicas e as exigências regulatórias aplicáveis (4).

De fato, na execução de estudos clínicos em centros dedicados à pesquisa clínica, a garantia da qualidade é de responsabilidade da equipe que operacionaliza os ensaios, incluindo pesquisador principal, coordenadores de estudo, médicos assistentes e demais profissionais envolvidos. Este fato reforça que a execução das atividades por uma equipe interligada e colaborativa, com bom nível de conhecimento técnico sobre o assunto do ensaio que irão desenvolver, estão propensos a obter resultados promissores na condução de estudos clínicos (5).

Conhecidas em outros ambientes organizacionais, as matrizes de responsabilidades podem ser utilizadas como ferramentas de sucesso no gerenciamento de recursos humanos, especialmente onde se trabalham com grande número de colaboradores ou com a execução de atividades críticas. A aplicação de matrizes de responsabilidades tem demonstrado trazer impactos positivos em ambientes corporativos, tais como nas áreas de tecnologias de ponta e tecnologias de informação (6).

Para otimizar a realização das atividades, visando mitigar as falhas de processos e erros atribuídos a atividade humana em pesquisa clínica, é essencial o delineamento das atividades da equipe envolvida na execução de estudos clínicos. Nesse âmbito, as matrizes de responsabilidades podem ser propostas a execução de estudos clínicos, com o intuito de delegar as tarefas designadas pelo protocolo de pesquisa. Através de seu uso é possível dimensionar as atividades a serem realizadas pela equipe que integra o centro de pesquisa, como forma de obter maior produtividade e qualificar a realização das tarefas.

O objetivo deste trabalho foi adaptar e testar a aplicabilidade da matriz de responsabilidades RACI, referente as atividades envolvidas na execução de um protocolo de pesquisa clínica patrocinada, a ser desenvolvido pela equipe de pesquisa clínica do Hospital Universitário de Santa Maria. Baseado nos resultados obtidos pela matriz de responsabilidades no planejamento de um estudo clínico deseja-se propor ferramentas para qualificar a realização da pesquisa clínica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Conceitos de Pesquisa Clínica

A pesquisa clínica busca desenvolver novos métodos de diagnóstico e estratégias terapêuticas através de relação causa/efeito entre um fator em estudo e um desfecho clínico (8). A terminologia pesquisa clínica está relacionada com a realização de estudos experimentais em seres humanos. Existem várias definições para o termo pesquisa clínica na literatura, sendo as terminologias, estudos clínicos e pesquisa clínica, considerados como sinônimos (2). Para fins deste projeto será a terminologia pesquisa clínica como sinônimo de pesquisa em seres humanos.

No Brasil, a resolução vigente n.º 466/12 do CNS define a pesquisa clínica como aquela que é realizada de maneira individual ou coletivamente, e que envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes, incluindo o manejo de informações ou materiais (9). No âmbito dos países latino-americanos a Organização Pan-Americana da Saúde através da publicação do Documento das Américas-Boas Práticas Clínicas (10), define pesquisa clínica:

Um ensaio clínico é um estudo sistemático de medicamentos e/ou especialidades medicinais em voluntários humanos que seguem estritamente as diretrizes do método científico. Seu objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas ao produto investigado e/ou estudar a farmacocinética dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança. (Documento das Américas, 2005, p. 05).

A pesquisa clínica é responsável pela validação e definição de quais tratamentos descobertos, que serão inseridos na prática médica. Quando realizada com o intuito de descobrir novas alternativas terapêuticas (11), é definida como pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) como:

Qualquer investigação conduzida com seres humanos destinados a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais e/ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais e/ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança e eficácia (EMA et al., 2017).

De fato, a realização de ensaios clínicos é o elo entre as descobertas realizadas de maneira experimental em laboratórios de pesquisa aplicada na área da saúde e a inserção na sociedade. Quando a descoberta de uma observação experimental consegue ser transposta e incorporada a prática clínica, geralmente

está associada a um impacto benéfico no contexto social e de saúde pública (12).



Figura 1. A Pesquisa Clínica como elo entre a pesquisa aplicada e a tradução destes para a prática da saúde pública. Fonte adaptada: AZEVEDO, 2013 (2).

2.2 Fases da Pesquisa Clínica

Nas últimas duas décadas notáveis descobertas na área da terapia imunológica e voltada a alvos celulares específicos, focando não somente na doença, mas também no paciente, revolucionaram o tratamento de certos tipos de neoplasias e também de algumas doenças cuja expressão está envolvida com a repressão ou expressão amplificada de genes (2,13). No entanto, mesmo em um cenário de progresso, após várias etapas entre pesquisa aplicada na área da saúde e pesquisa clínica, a cada 10.000 moléculas sintetizadas pela indústria farmacêutica, cerca de 250 chegam a etapa pré-clínica, cerca de apenas 5 chegam a etapa clínica e apenas uma chega a etapa de síntese em larga escala e comercialização (43).

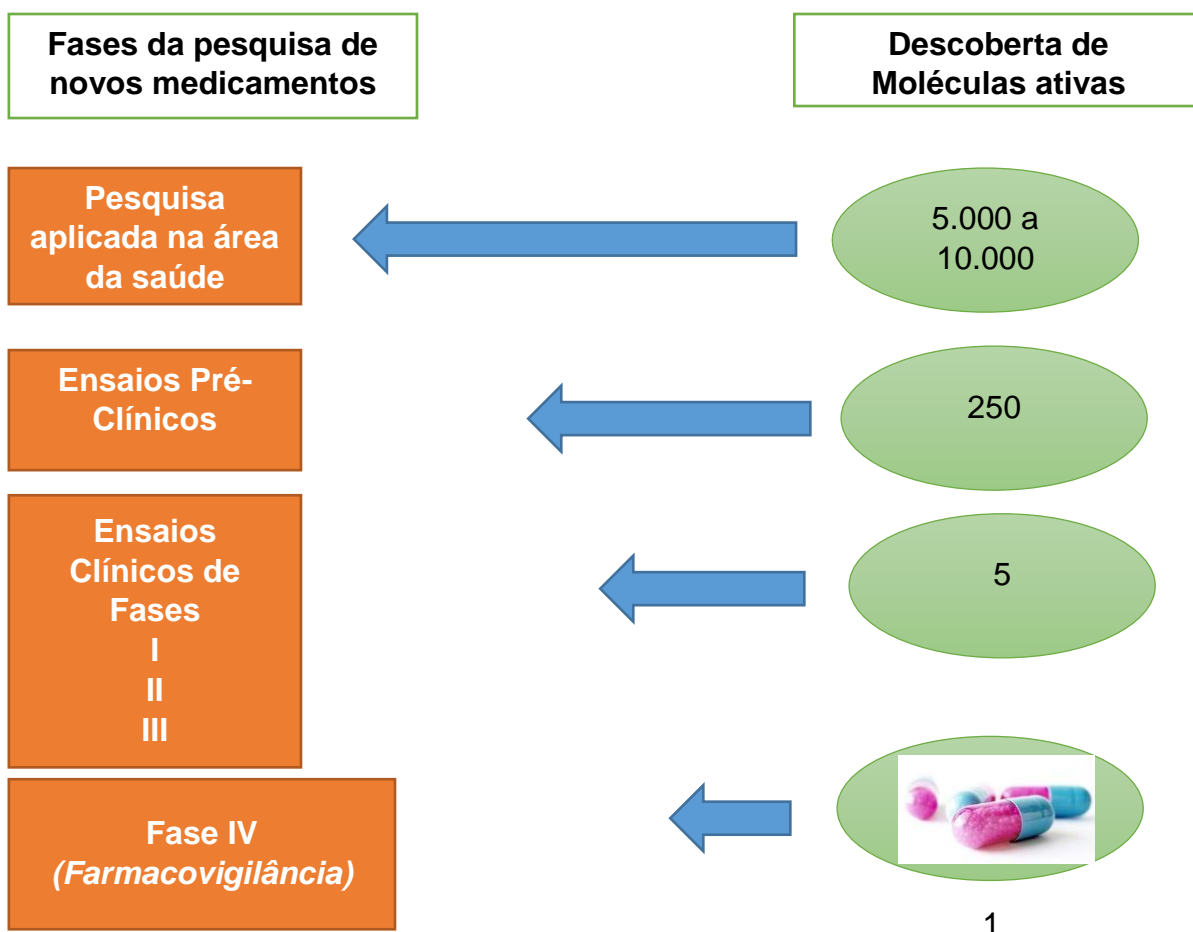


Figura 2: Fases da pesquisa de novas moléculas e as etapas da pesquisa de medicamentos. Fonte adaptada: ZUCHETTI, C; MORRONE F, B. 2012 (13).

As etapas envolvidas na concepção de novos medicamentos, partem desde a caracterização dos alvos moleculares na gênese da doença em estudo, passando pela etapa de síntese química e obtenção de novos princípios ativos, estudos pré-clínicos em modelos animais, e várias fases de pesquisas clínicas em voluntários humanos. Para que uma molécula promissora possa ser transformada em medicamento, deverá ter assegurada sua eficácia terapêutica e atender critérios de segurança aos usuários, comprovados através de testes pré-clínicos e clínicos, antes que o medicamento venha a ser comercializado, em um processo envolve anos de estudos (2).

Mesmo transcorrido o tempo envolvido no desenvolvimento do medicamento, qualquer evento adverso significativo em estudos clínicos de fase III ou IV podem interromper parcial ou completamente o estudo ou ainda a impedir a comercialização do medicamento (2,12). Vários são os motivos para que novas drogas descobertas em etapas laboratoriais não possam ser utilizadas, tais como: dificuldade de síntese química ou biológica em larga escala, toxicidade demasiada manifestada em etapas pré-clínicas, perda da eficácia terapêutica após testes *in vivo*, ou ainda alto custo para síntese ou obtenção da droga que inviabiliza sua comercialização (13). Por isso, para que um princípio ativo em estudo chegue a ser um medicamento comercializado em larga escala, diversas etapas de pesquisa e anos de estudo são necessárias. (2,12).

A etapa pré-clínica compreende aquela na qual após a síntese do novo princípio ativo, são realizados vários estudos *in vitro* e em modelos animais, visando a traçar o perfil de ação da nova molécula. Nessa fase são realizados estudos dos alvos moleculares da droga, a sua interação farmacodinâmica com esses alvos, e a determinação do perfil farmacocinético da molécula em modelos animais (2).

Em estudos pré-clínicos também são realizadas análises referentes aos dados toxicológicos da nova molécula, visando a estabelecer os critérios de segurança e a ocorrência de potenciais efeitos desfavoráveis relacionados ao princípio ativo (13). A etapa pré-clínica pode durar de três a seis anos, fase na qual após a realização de testes bastante rigorosos, cerca de apenas 5 em cada 250 moléculas passam para a fase clínica (43).

Recentemente foi concebido a realização de estudos clínicos de fase 0, os quais se tratam de projetos-piloto que visam a realizar testes prévios de um produto em investigação, antes de sua inserção em estudos clínicos de fase I. Seu objetivo é

realizar a avaliação farmacodinâmica do produto em investigação e validar seu seguimento para estudos de fase I, utilizando doses sub-terapêuticas, mas farmacologicamente ativas (12).

Estes estudos são realizados apenas em algumas áreas (tais como oncologia), em princípio não possuem objetivos terapêuticos, envolvem um número menor de participantes de pesquisa (em geral, 10 a 15 pacientes), já que o objetivo principal é comprovar o conceito de validade do novo medicamento. Esses estudos também têm como foco a confirmação em etapas precoces da factibilidade de estudos em fases mais adiantadas, economizando tempo e recursos financeiros (12).

Os estudos clínicos de fase I são os primeiros estudos em grande escala com o produto em investigação, realizados em seres humanos (denominados da língua inglesa: *first in man*) (12). Na grande maioria dos estudos são utilizados voluntários sadios (exceção nas áreas da infectologia, oncologia e genética) com o objetivo de determinar a dose segura, sem causar toxicidade e identificar efeitos colaterais relacionados a dose.

Nessa fase o número de participantes de pesquisa é pequeno (entre 20 a 100), sendo realizadas análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas, para determinar o caminho da droga e a sua interação com o alvo molecular no organismo humano (13,14). Estes estudos são de curta duração, levando em torno de seis meses para serem realizados. Sendo aprovados nos estudos de fase I através dos critérios de dose e segurança, o produto em investigação passa para estudos de fase II (12).

Os estudos clínicos de fase II são caracterizados por testar a nova droga em relação à eficácia terapêutica e segurança em participantes de pesquisa com a presença da enfermidade alvo molecular da droga (denominado da língua inglesa: *proof of concept*) (12). São ensaios iniciais de investigação clínica do efeito do tratamento, sendo consideradas investigações em pequena escala sobre a efetividade terapêutica e segurança da nova droga, com a realização do monitoramento minucioso de cada participante de pesquisa (13, 14).

Os estudos clínicos de fase II ainda podem ser subdivididos em IIa e IIb. Dentro desta subdivisão os estudos clínicos de fase IIa são caracterizados por serem os primeiros estudos de efetividade clínica, em um número limitado de participantes de pesquisa portadores da enfermidade alvo, por um período de tempo

relativamente curto, com objetivo de estabelecer a efetividade clínica do produto em investigação. Uma vez comprovada a efetividade do produto em investigação, passam-se a estudos clínicos de fase IIb, o qual é caracterizado por envolver um número maior de participantes de pesquisa com o objetivo de estabelecer a dose terapêutica apropriada (41).

Os estudos clínicos de fase II são de pequeno e médio porte com uma população restrita, algo em torno de 100 a 200 participantes, podendo chegar a no máximo a 500 participantes, dependendo do tipo e da complexidade do estudo. Ocasionalmente alguns estudos de farmacocinética podem ser realizados nesta etapa para confirmar dados complementares. Os estudos de fase II têm duração prevista um pouco maior, sendo seu período de duração de cerca 12 a 24 meses. Após resultados preliminares favoráveis os testes com a nova droga pode passar para a próxima fase (12, 14).

Após a nova droga ter demonstrado relativa efetividade é necessário compará-la com o(s) tratamento(s) padrão disponível para a mesma doença de base, através de um ensaio clínico randomizado (ECR), com número suficientemente grande de participantes de pesquisa (12). Os estudos clínicos de fase III (denominado da língua inglesa: *pivotal studies*) são caracterizados pela avaliação da nova intervenção em larga escala. O objetivo nessa fase do estudo é testar efetividade e segurança da nova droga com uma dose previamente estabelecida, em um número relativamente grande de participantes de pesquisa que apresentam a doença ou condição de base, visando a gerar dados estatisticamente significativos a respeito do produto em investigação (14).

Nesta fase ocorre a inclusão de grupos maiores de participantes de pesquisa, variando de 1000 a 5000, dependendo da especialidade, podendo chegar até 10.000 participantes. Nessa fase os eventos adversos são monitorados com extrema cautela, visando a coletar o máximo de informações a respeito da segurança sobre do produto em investigação. Também são realizadas avaliações da efetividade através da razão risco/benefício, visto que com o número maior de participantes de pesquisa, é possível ponderar a medida da intervenção (12).

Os estudos clínicos de fase III podem ser subdivididos em IIIa e IIIb. Os estudos clínicos de fase IIIa são caracterizados pela avaliação da efetividade clínica em larga escala do produto em investigação (antes de sua submissão regulamentar). Em contraponto os estudos clínicos de fase IIIb são conduzidos quando já houver a

solicitação da submissão e avaliação regulamentar do produto em investigação junto as entidades sanitárias. Estudos clínicos de fase IIIb são conduzidos com o objetivo de avaliar pontos complementares ao produto em investigação, tais como a extensão da indicação (indicações complementares), obter dados complementares a respeito da segurança e ainda estender seu uso aos participantes de pesquisa (42).

Estudos de fase III geralmente são de longa duração podendo variar de 1 a 5 anos, ou até mais, dependendo área de concentração, sendo esta também a etapa clínica que mais envolve demanda de recursos financeiros (2). Exploram-se nesta fase adicionalmente o perfil das reações adversas mais comuns e/ou frequentes, assim como algumas características especiais do novo medicamento, as interações com outras drogas, e a presença de fatores modificadores da resposta terapêutica esperada. Nessa fase também podem ser estabelecidas os melhores intervalos posológicos e o tempo ideal de infusão das drogas intravenosas (2,14).

Pela necessidade de testar a nova droga ou intervenção em um grande número de participantes de pesquisa, os ensaios clínicos de fase III, constituem a grande maioria dos ensaios clínicos multicêntricos internacionais. Grande parte desses estudos tratam-se de ensaios clínicos multicêntricos internacionais, promovidos por grandes indústrias farmacêuticas de grande porte. A internacionalização deste tipo de estudo tem como objetivo testar o produto em investigação em populações com características fisiológicas e demográficas diferenciadas, observando possíveis modificações nos resultados dos ensaios clínicos, que a termo são realizados seguindo um mesmo protocolo de pesquisa (12, 17).

A internacionalização deste tipo de estudo clínico traz como benefício a possibilidade de validar os resultados do produto em investigação para diferentes populações ao redor do mundo, expandindo assim a utilização do potencial medicamento de forma global. Somente após finalizarem os ensaios clínicos de fase III e a análise minuciosa dos dados obtidos destes ensaios, sendo estes favoráveis, ocorre a liberação para comercialização do medicamento pelo FDA nos Estados Unidos e pela ANVISA no Brasil (2,13).

Passando a ser liberados e amplamente comercializados, os novos medicamentos passam para estudos de fase IV, denominada de vigilância pós-comercialização (denominados da língua inglesa: *post marketing surveillance*), ou ainda por muitos autores *farmacovigilância* (12). Nesta fase existe ampla utilização

do novo medicamento por milhares de pessoas, e são abordadas questões referentes ao monitoramento de aparecimento de efeitos adversos relacionados ao uso da droga, assim como estudos de longo prazo em larga escala, tais como de morbidade e mortalidade, são adicionalmente realizados (15). Esta fase ajuda a delinear informações adicionais, que incluem riscos, benefícios e uso adequado do tratamento (14).

Em estudos clínicos de fase IV as observações de efeitos adversos geralmente ocorrem por relatos voluntários efetuados por pacientes ou por profissionais da saúde. Esses relatos são veiculados as autoridades sanitárias de cada país, e também ao departamento de farmacovigilância das indústrias farmacêuticas, para que sejam atualizadas as informações referentes ao medicamento (12).

Dependendo do tipo de reações relatadas, de sua intensidade e frequência, a ocorrência de efeitos adversos podem limitar o uso do medicamento, ou ainda por ventura ocasionar a sua retirada do mercado pelas autoridades sanitárias. Para isso a realização de estudos clínicos de fase IV têm grande relevância, pois, ao expor uma população maior ao medicamento, efeitos adversos ainda não relatados ou previstos nas várias etapas anteriores são manifestados (2,16).

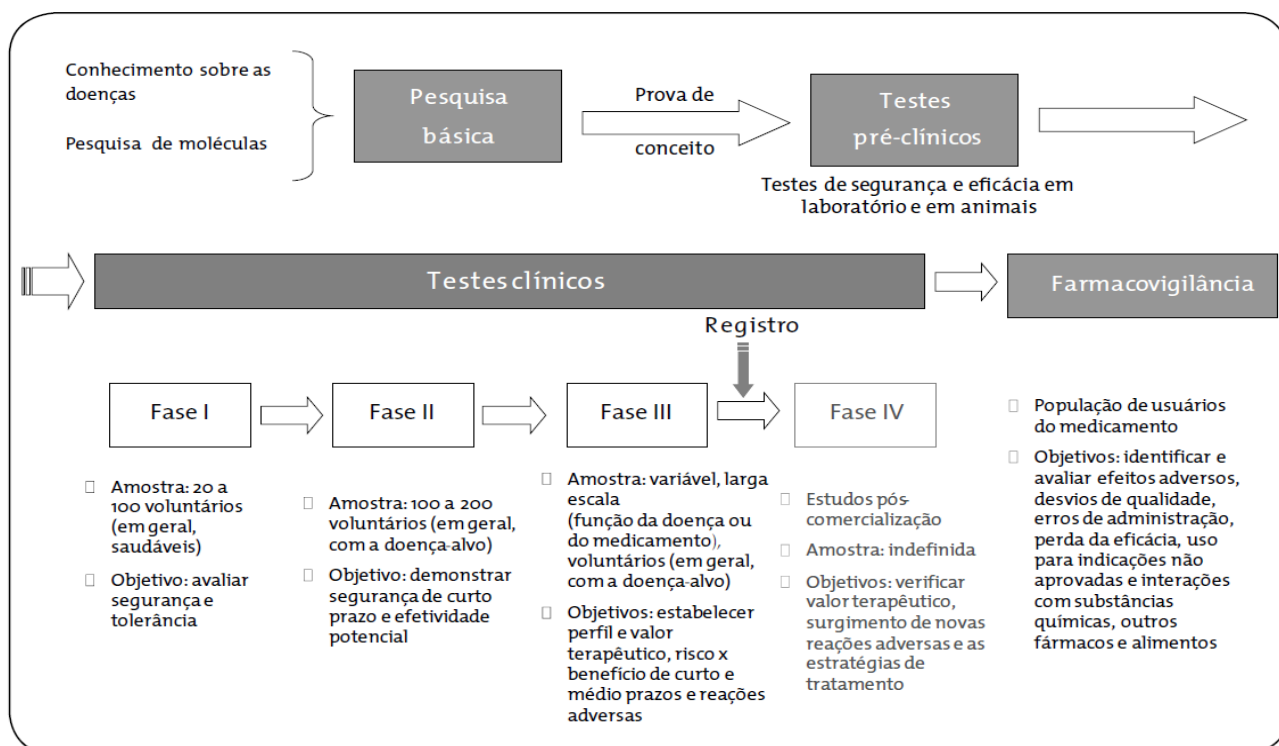


Figura 3: Resumo das principais fases da pesquisa envolvidas no desenvolvimento

de novos medicamentos. Fonte: Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafio. GOMES, R. D. P. 2012 (17).

2.3 O Desenvolvimento Histórico da Pesquisa Clínica

A prática da medicina e a pesquisa em seres humanos têm suas origens no início das civilizações. O conhecimento nas áreas médicas é descrito desde a civilização egípcia, cerca de 2500 – 3000 A.C. Tais registros também foram observados na medicina chinesa por volta de 2700 A.C. Em passagens bíblicas já havia a descrição de procedimentos de abordagens científicas, tais como passagens do antigo testamento da civilização hebraica foram descritos modelos experimentais que remontam a base da pesquisa clínica, os quais demonstraram estratégias comparando dieta com vegetais àquela com vinho e gordura, estabelecendo um paralelo entre dieta e saúde (12).

No entanto, o primeiro registro documentado de pesquisa em seres humanos, realizado de forma sistemática, foi descrito pelo médico James Lind na segunda metade do século XVIII. Neste experimento o médico escocês integrante da Marinha Real britânica, conduziu um estudo controlado com base na teoria de formulada por William Harvey, de que frutas cítricas teriam efeito benéfico sobre o tratamento do escorbuto. Na ocasião, o médico selecionou doze marinheiros com escorbuto clássico e os dividiu em seis grupos de dois. A todos era fornecida a mesma dieta, com diferença na adição de diferentes tipos de intervenção aos grupos, listados abaixo (18).

Quadro 1: Descrição das estratégias experimentais utilizadas por James Lind destinado a descoberta do tratamento do escorbuto. Fonte adaptada: LIND, J. 1772 (18).

Grupo	Intervenção	Cura
1	Ácido sulfúrico diluído	0/2
2	Vinagre	0/2
3	Água do mar	0/2
4	Frutas cítricas	2/2
5	Água de cereais	0/2
6	Sidra	0/2

Ao grupo de marinheiros em que foi adicionado como componentes frutas cítricas, observou-se uma melhora em relação aos outros grupos, confirmado a hipótese de que frutas cítricas ajudavam na cura do escorbuto. Mesmo que realizado com número pequeno de sujeitos e cujo resultado não poderia ser considerado estatisticamente significativo, este experimento serviu como modelo para os estudos controlados que são realizados de maneira sistemática atualmente. Por seu escopo este experimento pode ser considerado pioneiro na utilização da metodologia científica para a comprovação de teorias e berço da pesquisa clínica moderna (19).

No início do século XIX, nasce a ciência farmacêutica cujo desenvolvimento está intrinsecamente ligado ao desenvolvimento da pesquisa clínica. Em 1817 foi registrado o isolamento da primeira molécula química, obtida a partir de extratos de papoula (*Papaverum somniferum*), da substância posteriormente denominada morfina, a qual é muito utilizada até hoje no manejo da dor. Em 1824, Emmanuel Merck (1794 – 1855) estabelece a primeira linha de produção industrial de fármacos com a fundação da *E. Merck*. A partir daí surgem outras empresas como Schering AG, Eli Lilly, Glaxo (*Allen & Hanbury e Duncan Flockart*), Abbott, Parke-Davis (subsidiária de Werner Lambert), *Searle, Sharp & Dohme* (depois da segunda guerra *Merck, Sharp & Dohme*) (20).

No final do século XIX e início do século XX, com a comprovação de teorias a respeito da gênese das doenças infectocontagiosas, em que muitas das doenças eram causadas por germes e transmitidas por meio de vetores, houve a mudança nos paradigmas e busca por novos tratamentos. Algumas destas pesquisas foram muito marcantes para o desenvolvimento da pesquisa clínica. O desenvolvimento ao nível laboratorial de hormônios, tais como a insulina e descoberta da penicilina, impulsionaram a aplicação de métodos estatísticos de análise para a validar a metodologia experimental (19).

Paralelamente à comprovação de teorias a respeito da gênese das doenças e dos potenciais tratamentos, a experimentação em seres humanos abre caminho para a discussão dos princípios de questões bioéticas em pesquisa clínica. No período em que as descobertas médicas eram baseadas na experimentação não havia a formalização da pesquisa clínica como existe nos dias atuais e as pesquisas realizadas em seres humanos na maioria das vezes eram executadas sem que fossem observados os requisitos básicos de integridade e segurança aos participantes de pesquisa.

Historicamente diversos fatos comprovam que nos séculos passados não haviam preocupações éticas com a integridade dos indivíduos que participavam de pesquisa nas áreas médicas (12). Em um relato do final do século XIX, o norueguês *Gerhard Armauer Hansen* (1841 – 1912), sem a devida aclamação médica decidiu inocular os prováveis bacilos da lepra em humanos, incluindo enfermeiras e pacientes, sem obter a sua permissão prévia. Um dos pacientes processou Hansen que foi julgado e absolvido visto que a corte ressaltou a importância da pesquisa para a sociedade, o que culminou com a descoberta do agente etiológico da doença, respectivamente denominado *Mycobacterium leprae* (20).

Nesta época os estudos com febre-amarela impulsionaram a relevância do processo de obtenção do termo de consentimento informado para a realização de pesquisa em seres humanos. Em um desses estudos, o pesquisador Walter Reed demonstrou em seres humanos voluntários que o mosquito era o vetor da febre-amarela. Para tanto o pesquisador adotou o termo de consentimento assinado com todos os participantes de pesquisa, datando assim o primeiro registro de obtenção de consentimento na realização da pesquisa clínica (20).

No início do século XX, os blocos de países capitalistas dominantes iniciaram investimentos governamentais e privados na pesquisa biomédica e na indústria farmacêutica, fatores esses que contribuíram para o progresso da medicina. Nesse período também houve a aplicação de notáveis recursos financeiros e intelectuais ao desenvolvimento e expansão das escolas médicas na Europa e nos Estados Unidos. Nesse processo o desenvolvimento da pesquisa em seres humanos passa a ser ligado com a educação médica e dessa forma a pesquisa clínica passa a ter uma relação mais íntima com o processo de ensino e prática da medicina (19).

Assim a maioria dos pesquisadores era composta por médicos que utilizavam intervenções experimentais em casos específicos. A pesquisa clínica como parte da ciência teve seu crescimento ordenado, juntamente com a evolução da indústria farmacêutica. De maneira geral, foi durante o período que compreende a Segunda Guerra Mundial (1939 – 1945) em que os setores de pesquisa e desenvolvimento de drogas ganharam destaque, através do impulso da indústria farmacêutica na busca por novas drogas, o que fortaleceu o desenvolvimento da pesquisa em seres humanos (19, 20).

Sem que houvessem quaisquer determinações relevantes ao nível mundial em relação às questões abrangentes aos aspectos regulatórios da pesquisa em seres humanos, durante esse período muitos experimentos ultrapassaram as barreiras do que poderia ser humano. Muitas das pesquisas eram realizadas utilizando prisioneiros sem qualquer tipo de consentimento para testes de medicamentos e a realização de procedimentos médicos sem qualquer embasamento científico. Assim, após o término da Segunda Guerra Mundial e a abertura dos arquivos que revelaram esses experimentos a comunidade política e científica internacional passou a se preocupar com as questões éticas do desenvolvimento científico (12).

Ao final de 1945 os responsáveis por esses crimes foram levados a julgamento na cidade de Nuremberg e no ano seguinte muitos deles foram condenados. Em razão dos crimes cometidos durante a Segunda Guerra Mundial, em 1947 muitos processos foram abertos contra as pessoas que cometeram ou que colaboraram para a execução desses crimes, incluindo médicos que realizavam experimentos nos campos de concentração. Apurou-se que muitos experimentos realizados nesse período, com objetivos supostamente lícitos levaram os prisioneiros a incapacidade permanente, esterilização ou morte (12).

Em razão das questões bioéticas levantadas, ainda no ano de 1947 foi elaborado um código com as premissas éticas em pesquisa com seres humanos, denominado *Código de Nuremberg*. Este documento preconiza que experimentos envolvendo seres humanos só podem ser realizados com o consentimento expresso do participante de pesquisa e cujos objetivos devem ser claramente descritos e avaliados em detrimento do bem-estar dos sujeitos de pesquisa. Esse foi o primeiro documento reconhecido internacionalmente voltado à proteção dos indivíduos de pesquisa, tornando absolutamente essencial a voluntariedade em participar e/ou continuar em estudos (12).

Com intuito de proteger os participantes de pesquisa foi redigida e divulgada em junho de 1964 a Declaração de Helsinque pela Associação Médica Mundial (WMA). Este documento é um marco como conjunto de princípios éticos que regem a pesquisa em seres humanos (22). No entanto, mesmo após a divulgação do Código de Nuremberg e da publicação da Declaração de Helsinque, foram relatados estudos em que os princípios éticos não foram devidamente observados, ganhando

conhecimento da comunidade internacional, tais como o *Caso de Tuskegee* e o *Caso de Willowbrook*, ambos ocorridos nos EUA (12, 22).

Somente após a descoberta destes desvios de conduta ética é que a comunidade científica internacional identificou a necessidade de haver uma regulamentação maior para a realização da pesquisa em seres humanos. Assim muitas das normas bioéticas envolvendo o ser humano como centro da pesquisa foram redigidas em resposta aos abusos ocorridos no passado (23). Com o intuito de assegurar a integridade dos seres humanos participantes de pesquisas, a comunidade científica internacional elencou a necessidade de elaborar de instruções normativas norteando as questões éticas que envolvem a pesquisa em seres humanos (10, 23). Consolida-se então, uma era caracterizada pela busca e concepção por medicamentos cada vez mais eficazes e rentáveis, observando sobretudo a segurança e bem-estar de participantes de pesquisa (19).

A realização de estudos clínicos cresceu vertiginosamente e além do progresso científico, mudanças fundamentais nos aspectos éticos, legais e sociais, determinaram uma nova relação do pesquisador com os sujeitos de pesquisa. Essa visão foi incorporada no avanço científico e perdura com sucesso no processo de desenvolvimento de estudos clínicos por indústrias farmacêuticas (19). Hoje não se concebe a realização de estudos clínicos sem a devida observação dos aspectos regulatórios, realizada mediante a análise minuciosa de protocolos de estudos clínicos, de forma a assegurar os direitos dos participantes de pesquisa (12).

A busca por necessidades terapêuticas para o tratamento de doenças crônico-degenerativas, atualmente é base da pesquisa aprofundada em desenvolvimento de fármacos, cujo objetivo é trazer relativo impacto social ao passo de expressivo retorno financeiro as indústrias farmacêuticas. O público cada vez mais presente que passa a discutir as questões envolvendo a acesso aos estudos clínicos e as questões de segurança em pesquisa. Observa-se também a crescente necessidade de pesquisa que realmente gerem algum tipo de impacto sobre a saúde pública e de forma acessível à população (19).

2.4 O Cenário da Pesquisa Clínica no Brasil

Com os mercados norte-americanos e europeus tendo atingido seu ponto de seu ponto máximo na captação de participantes para inserir em ensaios clínicos, foram necessárias lançar novas estratégias para solucionar a problemática. A busca de áreas geográficas em que a realização da pesquisa clínica não estivesse saturada, foi uma das estratégias encontradas para a realização de ensaios clínicos multicêntricos que abrangesse um grande número de participantes de pesquisa (2). Além do maior potencial de inserção de participantes de pesquisa, a realização de ensaios multicêntricos internacionais trouxe a possibilidade de validar os resultados dos ensaios clínicos para populações com características bastante heterogêneas, trazendo resultados mais representativos e robustos a respeito do produto em investigação (12, 13).

Desta forma a realização de ensaios clínicos patrocinados por indústrias farmacêuticas em locais ainda não tradicionais, como países da Europa Central e oriental, países asiáticos e América Latina, aumentou consideravelmente a partir da década de 1980. Com uma população maior que a dos EUA e da Europa Ocidental, a América Latina tornou-se um local potencialmente atrativo para a realização de ensaios clínicos, principalmente dispor de uma população com formação étnica bastante heterogênea, e por disponibilizar centros com potencial para desenvolvimento de ensaios clínicos (2, 25). Segundo ABRACRO (2017) em um cenário de retração comercial em razão da crise enfrentada entre anos de 2012 a 2016, os países latino-americanos continuam sendo alvo de expressivo percentual de ensaios clínicos internacionais.

A Argentina, o Brasil e o México constituem os países latino-americanos que centralizam a maior parte dos hospitais e centros de pesquisa onde são realizados ensaios multicêntricos. Isso se deve em parte, a existência de marcos regulatórios compatíveis com as normas internacionais para a aprovação ética e sanitária de estudos clínicos internacionais (2). Estes países também concentram um número considerável de centros qualificados, que podem desenvolver os ensaios clínicos observando os critérios internacionais de qualidade. Alguns destes centros de pesquisa clínica estão ligados a grandes hospitais e universidades, onde se reúnem recursos humanos com *expertise* necessária ao desenvolvimento das atividades (12,13).

A inclusão do Brasil em ensaios multicêntricos internacionais teve maior representatividade a partir da década de 80. Com o aumento da demanda de ensaios clínicos em nosso país, no ano de 1988 foi dado o primeiro passo para regulamentar a realização da pesquisa clínica em nosso país com a Resolução n.º 01 do Conselho Nacional de Saúde, que, porém, trouxe pouco impacto na realização das atividades inerentes a pesquisa clínica (2).

Somente no ano de 1996 com a publicação de RDC n.º 196 de 10 de outubro de 1996 e suas complementares, bem como o estabelecimento da criação de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), a legislação brasileira com relação à pesquisa clínica começou a se consolidar, aumentando a credibilidade da realização da pesquisa clínica em nosso país (25). A existência de legislações inerentes a realização da pesquisa clínica e o reconhecimento de patentes, tornou o Brasil atrativo para as indústrias farmacêuticas multinacionais desenvolverem aqui parte de seus ensaios clínicos.

Desde então, o Brasil vem participando de forma crescente em estudos clínicos seja com foco no desenvolvimento de novos fármacos, testes com finalidade diagnóstica ou dispositivos médicos. No contexto da América Latina, nosso país tem ocupado uma das posições de liderança, contribuindo de forma exponencial no desenvolvimento de ensaios clínicos ao nível regional. Diversos são os fatores que podem ser atribuídos a expansão da realização de ensaios clínicos em nosso país (2).

O Brasil possui uma vasta extensão territorial e uma grande diversidade populacional, contando com população estimada de 207,7 milhões de habitantes em 2017, ou seja, dispõe de uma população muito grande, que necessita de tratamento médico apropriado (26). Além disso, pela formação cultural e étnica muito heterogênea, em um mesmo país reunimos características genéticas peculiares, o que torna atrativo a inserção de nosso país em estudos clínicos multicêntricos internacionais, a fim de realizar a validação dos resultados em nossa população e de outros países com contexto semelhante ao Brasil (13).

A partir da publicação de lei n.º 9787 de 10 de fevereiro de 1999, que estabelece a regulamentação para a produção e comercialização de medicamentos genéricos, houve o estímulo da produção nacional de medicamentos, com o intuito de proporcionar o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional, assim como da universalização ao acesso aos medicamentos (27). Desde então o parque

industrial farmacêutico nacional encontra-se em desenvolvimento, sendo que além de ensaios clínicos internacionais, indústrias farmacêuticas nacionais desejam conduzir ensaios clínicos de não-inferioridade comparando aos medicamentos de referência, passo básico na concepção e desenvolvimento de medicamentos genéricos (20).

Outro fator atrativo para o desenvolvimento de pesquisas clínicas, é a presença de um sistema público de saúde, visto pela indústria farmacêutica como uma estratégia de enriquecimento e expansão de seus estudos. Centros de pesquisa ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS) tem maior potencial de captação e inserção de participantes de pesquisa em estudos clínicos, assim como de fazer o seguimento adequado desses participantes durante as várias fases da pesquisa clínica (13).

Um número considerável de centros que desenvolvem ensaios clínicos de forma institucionalizada está em hospitais públicos de grande porte. A presença de centros dedicados a pesquisa clínica ligados ao SUS, também pode ser vista como aliada ao desenvolvimento e expansão das atividades assistenciais ao oferecer a população local o acesso a novas modalidades terapêuticas de maneira gratuita, gerando impacto social benéfico em seu contexto regional.

Uma das razões para que nosso país seja elencado como foco para a realização de estudos clínicos internacionais, é a distribuição mundial das doenças. Em nosso país existe altas taxas de incidência de doenças bastante prevalentes nos países desenvolvidos, fator este que reforça a aplicabilidade das intervenções descobertas pelas indústrias farmacêuticas multinacionais através da realização de ensaios clínicos em nosso país (12, 13, 26).

Outro ponto positivo elencado é a alta taxa de recrutamento e inserção de participantes de pesquisa nos ensaios clínicos, associados com baixos índices de perda dos participantes de pesquisa durante o decorrer dos ensaios clínicos, o que corrobora com o fato de que dispomos de centros qualificados para a realização de ensaios clínicos (13).

De acordo com Zuccheti e Morrone (2012) cerca de 100 mil brasileiros participaram de estudos clínicos no período entre 2000 e 2010, e que no período citado cerca de 800 estudos clínicos foram sendo conduzidos com o intuito de desenvolver de novos medicamentos (28). Este número é relativamente pequeno, quando comparado aos dos países desenvolvidos, que ainda concentram cerca de

60% do percentual de todos os estudos clínicos registrados na plataforma *Clinical Trials*. De qualquer maneira, é possível notar a evolução da pesquisa clínica em números pois, nosso país que está entre os 20 países que concentram maior número de estudos clínicos ao nível mundial (17).

Pesquisa e inovação são passos importantes para o desenvolvimento econômico de muitas áreas tecnológicas. A realização de estudos clínicos nos diversos centros nacionais é de fato o elo entre as descobertas na grande área da saúde no âmbito internacional e a sua inserção no contexto nacional e regional (2). Esse fato reforça a afirmativa de que a realização da pesquisa clínica não tem importância somente no cenário econômico nacional, mas também traz impacto positivo no contexto social.

Cerca de 550 instituições e centros médicos de pesquisa no Brasil estão aptos para desenvolver ensaios clínicos. A disponibilidade de centros clínicos com capacidade de conduzir estudos clínicos com excelência, contando com pesquisadores renomados é apontado como um dos fatores de sucesso, que tem atraído investimentos em pesquisa clínica por empresas multinacionais. Esse fator expressa a capacidade que nosso país dispõe para abrigar mais investimentos em pesquisa clínica, a partir de indústrias farmacêuticas estrangeiras e nacionais (28).

No entanto, é notável a disparidade existente com relação à realização da pesquisa clínica no Brasil. Apesar de nosso país participar de forma significativa na realização de pesquisas clínicas em um contexto geral, existe um desequilíbrio regional na distribuição dos centros de pesquisa clínica, havendo uma concentração predominante nas regiões Sudeste e Sul. Em parte, este fator pode ser explicado pelo fato de serem as regiões que economicamente concentram maior parte de renda e de parques tecnológicos, assim como instituições de ensino superior (25, 26).

Segundo dados referentes aos períodos de 2005 a 2009, as cidades brasileiras que mais possuíam centros de pesquisa clínica eram São Paulo (SP) com 37 centros, Porto Alegre (RS) com 13 centros, Rio de Janeiro com 10 centros, Belo Horizonte com 10 centros, Campinas com 10 centros e Curitiba com 7 centros. Estes dados corroboram com que as regiões sudeste e sul concentram a maioria dos centros locais de pesquisa clínica, sobretudo em suas capitais e a maior parte dos ensaios clínicos multicêntricos. Além disso soma-se o fato que de grande parte dos ensaios clínicos em nosso país são captados por um número restrito de centros de

pesquisa, reconhecidos por sua excelência, amplificando a questão da distribuição irregular da pesquisa no Brasil (26).

De acordo com dados do Ministério da Saúde (2012), a fundação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) em 2005 com a iniciativa dos Ministérios da Saúde (MS) e da Ciência e Tecnologia (MCT), teve papel estratégico na expansão da pesquisa clínica no âmbito das instituições públicas. Após sua criação houve a incorporação e ampliação da pesquisa clínica em universidades públicas e hospitais de ensino, como uma estratégia de fomentar a realização de estudos clínicos em instituições públicas (29). Além disso, a criação da RNPC teve como estratégias a formação mão de obra especializada com adequado treinamento técnico-científico em Boas Práticas Clínicas, visando a atender à demanda crescente na participação de centros brasileiros em grandes estudos clínicos, bem como na inserção em estudos nacionais (30).

Dessa forma houve a expansão da pesquisa clínica, com a criação de novos centros dedicados à pesquisa clínica e o fomento ao crescimento dos centros de pesquisa já existentes. No ato de fundação da RNPC em 2005, foram selecionados 14 centros de pesquisa por meio de chamada pública para comporem a rede, número este que ampliado posteriormente para 19 centros (30). Atualmente com políticas de inclusão e expansão da pesquisa clínica em hospitais universitários, cerca de 30 centros dedicados a pesquisa clínica, que integram a RNPC. Essas estratégias possibilitaram a expansão da pesquisa clínica de forma institucionalizada no contexto nacional, expandindo a pesquisa clínica para além dos locais tradicionais e amplificando abrangência nacional dos centros de pesquisa (29).

Dessa forma, regiões de nosso país onde a pesquisa clínica ainda não estava bem sedimentada, tais como nordeste e norte foram incorporadas a este contexto, havendo a criação e expansão de diversos centros dedicados a pesquisa clínica. Atualmente estes centros estão em sua grande maioria, concentrados em hospitais de ensino ligados estrategicamente a universidades federais reunindo pesquisas nas mais diversas áreas, sobretudo nas áreas da medicina das doenças tropicais. Devido a esta expansão, a existência de estudos clínicos proporcionou que as populações dessas regiões fossem contempladas com a disponibilidade de novas alternativas terapêuticas, as quais somente poderiam ser oferecidas em regiões distantes, tais como sul e sudeste (29).

O desenvolvimento da pesquisa clínica está diretamente relacionado com a

capacidade tecnológica do país. No Brasil, cerca de 80% dos estudos relacionados ao desenvolvimento de novos medicamentos são realizados pela indústria farmacêutica multinacional. Alguns obstáculos elencados por Calixto e Siqueira (2008), como dificuldades no desenvolvimento nacional de medicamentos estão relacionados ao alto custo envolvido na síntese química ou biológica em larga escala das moléculas ativas, ao grau de dependência da tecnologia de ponta e a pouca experiência na área da inovação tecnológica (31).

Quanto ao número de estudos realizados por fases da pesquisa clínica no Brasil, de acordo com dados extraídos da ANVISA, os ensaios clínicos de fase II e III lideram com cerca de 85% do total de ensaios clínicos realizados no país. De acordo com Zuchetti e Morrone (2012) até 2011, apenas 4% do total de ensaios clínicos registrados na ANVISA eram de fase I, o que reflete a participação ainda insipiente em ensaios clínicos nesta fase. Já os estudos clínicos de fase IV conduzidos após a liberação comercial pelas instâncias regulatórias e sanitárias, até 2011 remontaram percentuais próximos a 10%, fato que possa ser um reflexo da falta de investimentos na execução de estudos de pós-comercialização (12).

A realização de estudos clínicos de fase I está concentrada ao nível global principalmente nos EUA, Japão e Europa, locais onde as tecnologias de ponta estão disponíveis de forma acessível, os quais concentram conhecimentos especializados na área para a realização deste tipo de estudo, e que as instâncias regulatórias permitam a condução deste tipo pesquisa. Embora a duração de estudos de fase I seja relativamente curta, envolve a necessidade de maior conhecimento técnico especializado (17).

Diversos motivos que dificultam a realização de ensaios clínicos de fase I em nosso país, dentre eles a escassez de estruturas hospitalares especializadas para a condução desse tipo de estudo, a falta de experiência das instâncias regulatórias com relação a estes estudos, a necessidade de agilidade na aprovação e realização desse tipo de estudo em espaço de tempo curto, de forma minuciosa observando a qualidade (12). Talvez esse possa ser elencando como um dos entraves relacionados ao desenvolvimento de medicamentos inovadores pela indústria farmacêutica nacional (13).

O Brasil vem participando ativamente em estudos de fase II e principalmente de fase III, havendo cada vez mais interesse por parte dos diversos patrocinadores em centros de pesquisa no país que tenham competência e qualificação para poder

conduzir estudos dessas fases com excelência (2,12). Embora estudos de fase III envolvam um número relativamente grande de participantes, geralmente exibem menor nível de complexidade, e nos quais os protocolos já possuem um delineamento bastante claro, sendo compatível com o nível de desenvolvimento tecnológico de nosso país e com as normativas regulatórias nacionais, diferentemente de estudos de outras fases. De acordo com Gomes e Pimentel (2012) até 2011, estudos de fase III remontaram os principais ensaios clínicos realizados fora dos países com tradição em pesquisa clínica (17).

Os estudos clínicos de fase IV, conduzidos de maneira mais pragmática em ambientes menos controlados, visam principalmente a obtenção de dados complementares, a respeito do produto em investigação, após a sua comercialização. Por terem duração bastante prolongada e por necessitarem de um grande número de participantes, estudos desta fase ainda são conduzidos forma latente em nosso país. Por ser uma etapa condicional no processo de desenvolvimento e comercialização de novos medicamentos, percebe-se que estudos de fase IV ainda são pouco explorados no contexto da pesquisa clínica ao nível nacional, tendo em visto a importância que eles têm na obtenção de informações complementares a respeito do novo medicamento, já que aqui os resultados são extrapolados para uma população muito maior (26, 30).

Com relação à proporção dos estudos clínicos em relação as diversas áreas da medicina observam-se que atualmente há predomínio de ensaios clínicos nas áreas de doenças crônico-generativas, tais como cardiologia, oncologia, hematologia, genética e pneumologia (2, 13). O predomínio mundial de estudos nessas grandes áreas está relacionado ao desenvolvimento social e econômico da população, aliado ao acesso expandido a recursos médicos avançados, o que tem elevado a expectativa de vida geral da população. Em consequência disso, a prevalência mundial de doenças como neoplasias, distúrbios cardiovasculares e metabólicos, e doenças degenerativas têm aumentado significativamente, o que contribuiu para que a pesquisa clínica dedicada a estas áreas também obtivesse crescimento e expansão (12).

Com o desenvolvimento da terapia celular baseada em alvos e marcadores celulares, tem se observado a tendência da pesquisa clínica dedicada ao tratamento de neoplasias sólidas e hematológicas, assim como de distúrbios genéticos e imunológicos. A terapia celular e imunológica teve expressivo impacto científico

principalmente nas últimas duas décadas e tem revolucionado o tratamento de muitos tipos de tumores, assim como de distúrbios genéticos, proporcionando a cura e ganho de qualidade de vida aos portadores dessas doenças. Por esse fato no período compreendido entre 2013 a 2018 a pesquisa clínica dedicada a oncologia e genética ocupa lugares expressivos no contexto da pesquisa clínica no cenário nacional e global (4,12).

No entanto, segundo dados elencados por Azevedo (2013) e Gomes (2012) ainda existem alguns fatores que limitam ou ainda dificultam a execução de estudos clínicos em nosso país. Um ponto considerado crítico é o tempo demandado para aprovar os protocolos pelas entidades regulatórias. Enquanto em países desenvolvidos como França, Estados Unidos e Canadá o tempo de aprovação para execução de um protocolo é de 3 a 4 meses, em nosso país este tempo leva em média de 10 a 14 meses, podendo em algumas circunstâncias ser superior a dezoito meses, o que torna o processo de aprovação um dos mais demorados e dispendiosos do mundo (2, 17).

Fatores atrelados ao elevado tempo de aprovação de protocolos de pesquisa clínica estão relacionados ao excesso de burocracia, e a necessidade de aprovação em diversas instâncias éticas, tais como as entidades regulatórias do país de origem, à CONEP no âmbito nacional e ao CEP local (12). A demora na aprovação da execução de um protocolo está ligada a desistência de indústrias farmacêuticas multinacionais em investirem na execução da pesquisa clínica em nosso país. Segundo dados literários, da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, no ano de 2013, nosso país perdeu mais de 112 estudos clínicos nas áreas de HIV e oncologia (33).

Mesmo contando com mais 300 mil pesquisadores e 450 comitês de ética, os entraves regulatórios, foram apontados como responsáveis no período que compreende de 2011 a 2017, a perda de um valor superior a 200 milhões de dólares em investimentos em pesquisa clínica. A desistência de indústrias farmacêuticas multinacionais em realizar investimentos em pesquisa clínica em nosso país, é associada a um impacto social negativo, ocasionada pela diminuição na oferta de tratamentos inovadores de forma gratuita a população, e também a queda de investimentos trazidos pela pesquisa clínica em instituições públicas como fonte de renda alternativa (31, 32). Esses fatores estiveram ligados a queda do Brasil em sucessivas posições no ranking mundial de países que investem em inovação, no

período de 2011 a 2017 (32).

No entanto, por contar com pesquisadores qualificados com as práticas dominantes nos países desenvolvidos e mesmo com estes entraves o Brasil consegue igualar-se aos demais países em número de participantes de pesquisa, devido ao seu potencial para a inserção de participantes em estudos clínicos e a existência de centros de pesquisa mundialmente reconhecidos por conduzir estudos clínicos com excelência (30). Mudanças nos aspectos regulatórios tem proporcionando a redução no tempo para aprovação de estudos clínicos, apontando que as entidades regulatórias estão trabalhando de maneira mais ágil e menos burocráticas (32).

Outro fator elencado como limitação é que apesar de possuímos centros de pesquisa capazes de conduzir protocolos com qualidade e excelência em sua execução, estes centros estão concentrados em algumas regiões, e ainda representam um número relativamente pequeno, em relação à dimensão de nosso país (25). Este fator pode ser atribuído a inserção relativamente recente do Brasil na execução de ensaios clínicos multicêntricos, a falta de recursos humanos qualificados e requisitos de infraestrutura adequados para que centros de menor porte possam executar todas as etapas envolvidas nos protocolos de pesquisa. Apesar de existirem pesquisadores renomados em número considerável, o número de profissionais médicos que executam estudos clínicos ainda é baixo, quando comparado ao número de profissionais existentes, o que é reflexo da carência de inserção da pesquisa clínica a formação médica (31).

Para que haja a concepção de novas drogas pela indústria farmacêutica nacional é necessário que sejam observados os fatores que abrangem a realização de ensaios clínicos de fase I, especialmente aos aspectos regulatórios e de infraestrutura necessária a condução deste tipo de ensaio. Encontrar equipes de pesquisa clínica que tenham experiência, assim como centros especializados e com infraestrutura adequada para desenvolver ensaios de fase I é uma limitação encontrada pelas principais indústrias farmacêuticas nacionais (13, 26).

A capacidade que a equipe do centro de pesquisa possui em desenvolver protocolos de pesquisa é um fator muito importante elencado por patrocinadores internacionais no momento de selecionar um centro de pesquisa. É necessário apresentar a comunidade internacional, centros de pesquisa, com equipes competentes, treinadas e com potencial real de recrutamento de participantes de

pesquisa, para que possamos ter uma participação cada vez mais significativa na condução de ensaios clínicos em um cenário mundial (12).

A execução de ensaios clínicos através do cumprimento fidedigno do protocolo de pesquisa e das informações complementares que constam na brochura do investigador é realizada através de uma série de atividades que envolvem etapas complexas, necessitando de atenção e experiência por parte da equipe de pesquisa clínica. A necessidade de qualificação de recursos humanos em condução em processos envolvidos no desenvolvimento da pesquisa clínica é elencada como um requisito que traria impacto positivo na execução da pesquisa clínica no Brasil (12).

2.5 Considerações sobre o trabalho em equipe

Em muitos ambientes organizacionais o fator humano é essencial para desenvolvimento das atividades rotineiras. Em muitos desses locais a execução das atividades humanas é parte de um processo crítico, devendo ser realizada por uma equipe bem sintonizada, mitigando a ocorrência de erros. O impacto que o fator humano exerce sobre a execução de atividades críticas foi abordado de maneira mais incisiva na aviação comercial, em resposta a erros atribuídos a atividade humana que foram cruciais na ocorrência de grandes acidentes aéreos (34).

O conceito da execução de atividades em equipe com vistas a prevenir e a minimizar os fatores atrelados ao erro humano, foi introduzido em meados da década de 1970 nos EUA, quando se observou que muitas das falhas ocorridas na aviação comercial, não estavam ligados defeitos mecânicos. Na época, membros do conselho de nacional de segurança no transporte aéreo, após diversos estudos a respeito dos acidentes ocorridos, indagaram que muitas das falhas ocorridas podiam ser prevenidas, e que a ocorrência destas falhas estava atrelada ao fato das tripulações destas aeronaves não utilizarem todos os recursos disponíveis para alcançar operações de voo seguras e eficientes. A falha de comunicação entre tripulação de bordo e equipes de comando de voo, foi elencada como fator crítico para prevenir falhas humanas (36).

A partir dessas observações o conceito de Treinamento de Gestão de Recursos de Tripulação, traduzido do inglês como “*Crew Resource Management (CRM) training*”, foi introduzido em 1979 em um workshop patrocinado pela indústria aeronáutica. Companhias aéreas presentes no evento, comprometidas com programas de treinamento para melhorar aspectos relacionados ao trabalho em equipe nas operações de voo, adotaram os princípios divulgados através do CRM.

Dentre os princípios divulgados pelo CRM destacam-se ações como, a adoção de sistemas efetivos de comunicação, a execução de estudos a respeito do impacto que atitudes e comportamentos humanos tem sobre a segurança em voo, a realização de treinamentos em equipe e de simulações realísticas com todos os pilotos e tripulação voo. Todas essas intervenções têm como foco operacional garantir a qualidade e a segurança prestada pela equipe (35).

O treinamento em equipe é ponto chave para que as integrantes saibam atender com exatidão as atividades organizacionais. Os princípios divulgados pela CRM aplicado a aviação comercial, incluem o processo de tomada de decisões efetuados em equipe, da figura do líder em saber conduzir a equipe em executar as atividades, e a capacidade do ser humano em saber lidar com situações de emergência ou de stress. Outro ponto destacado é o fato de como as limitações do ser humano podem interferir na condução de processos críticos, sendo elencados que fatores como stress, cansaço, excesso de carga de trabalho, estão diretamente ligados com a ocorrência de falhas operacionais (35).

Cada membro da equipe é responsável pela execução de tarefas específicas, que conjuntamente são parte de uma atividade desempenhada por uma equipe, a fim de atingir uma meta ou resultado. O líder é o membro da equipe responsável por motivar e planejar as atividades da equipe, sendo o membro atuante capaz de encorajar a execução das atividades. Este deve ser capaz de reconhecer os potenciais de cada componente da equipe, saber trabalhar com as dificuldades e limitações dos mesmos e estabelecer uma comunicação eficaz entre os membros da equipe. Falhas de comunicação e de interação efetiva entre líder e equipe podem resultar em graves falhas (34, 35).

Em um paralelo se observarmos uma equipe de tripulação de bordo de aeronaves e uma equipe multidisciplinar de trabalho em assistência à saúde, podemos afirmar que ambas compartilham princípios muito semelhantes. Ambas as equipes trabalham em um ambiente onde a execução das atividades é realizada de maneira organizada e executada sob a coordenação de um líder. Ambas desempenham atividades críticas, nos quais falhas de comunicação efetiva entre os componentes da equipe, podem resultar em graves danos aos passageiros ou aos pacientes (36).

A execução de atividades em ambientes relacionados a assistência à saúde em instituições hospitalares envolvem a execução de tarefas complexas por uma equipe multidisciplinar, para que o atendimento aos pacientes possa ser realizado de maneira integral, efetiva e segura. Nesses ambientes o fator humano é crítico na execução de tarefas e processos, os quais representam impacto direto sobre a assistência ao paciente. Vários pontos que tangem a gestão de recursos humanos podem ser abordados e trabalhados com a cultura de segurança do paciente e a mitigar a falha em estabelecimentos de saúde (36).

A ocorrência de erros atribuídos a atividade humana em ambientes hospitalares está muito bem documentada, estando relacionada com a quebra consecutiva de barreiras ou fatores de prevenção de erros. Não são incomuns relatos de erros atribuídos a atividade humana em ambientes de assistência à saúde que colocam em risco a segurança de pacientes. Dependendo da magnitude dos erros ocorridos, estes podem ocasionar desde leves desconfortos aos pacientes ou até mesmo colocar em risco a vida dos mesmos, podendo inclusive ocasionar seu óbito (37).

Tendo em vista a importância da prevenção de erros em ambientes de assistência à saúde, em meados dos anos 2000 várias iniciativas começaram a ser desenvolvidas nos EUA, examinando o impacto do treinamento em equipe com foco nas intervenções ligadas a assistência à saúde. Diversos estudos foram realizados baseados na aplicação dos princípios das ferramentas de gestão de recursos de tripulação (CRM), com o objetivo de medir o impacto do treinamento de recursos humanos para trabalhar em equipe e o desenvolvimento das habilidades de interação multiprofissional, como fatores atrelados a mitigar a ocorrência do erro relacionado a atividade humana (34, 37).

Aplicados a grande área da saúde, os princípios de segurança na aviação comercial, estabelecidos através do CRM, propiciaram ao desenvolvimento de várias ações estratégicas visando ao trabalho multidisciplinar com foco na cultura de segurança do paciente (37). Essas ações estão elencadas no quadro 2.

Quadro 2: Ações estratégicas que visam a implementar a cultura de segurança do paciente com foco nos princípios divulgados pelo *Crew Resource Management (CRM)*.

Ações Estratégicas tendo como foco segurança do paciente
Estabelecer medidas que promovam a percepção do nível de segurança do paciente pela equipe assistencial.
Formular estratégias para relatar a frequência e magnitude dos erros ocorridos, e como estes são reportados por membros da equipe.
Estabelecer o papel do líder de equipe na promoção de ações estratégicas sobre os demais membros da equipe.
Elaborar e propagar atitudes que visam aos profissionais a trabalhar ativamente na cultura de segurança do paciente.
Elaborar ações estratégicas relacionadas a comunicação efetiva sobre a ocorrência de erros, evitando que estes ocorram novamente.
Estabelecer a cultura não punitiva a respeito dos erros ocorridos, trabalhando a ocorrência de erros como uma estratégia de reflexão e aprendizado.
Trabalhar com as equipes sobre como o stress e o cansaço podem afetar a segurança do paciente, atuando como fatores negativos sob os membros da equipe.
Instituir o papel dos gestores nas instituições hospitalares em difundir atitudes que priorizam a cultura de segurança contínua do paciente.
Evitar que a segurança do paciente seja prejudicada como resultado da perda de informações ocasionadas durante a transferência entre as unidades hospitalares.

Fonte adaptada: MARSHALL, D. A; MANUS, D. A, 2007 (37).

A aplicação destas ações estratégicas está associada a obtenção de resultados promissores em unidades críticas e na execução de procedimentos hospitalares de alto risco. Este fato é reforçado por autoridades responsáveis estabelecer normas de segurança do paciente, as quais sugerem que treinamentos em equipe sejam eficazes para reduzir significativamente o erro humano em ambientes hospitalares. A capacitação contínua de recursos humanos para a

realização de atividades em grupo sob o comando de um líder, assim como o trabalho em cima da ocorrência de erros visando a estabelecer estratégias não-punitivas de correção, demonstraram-se importantes ferramentas que otimizam a cultura de segurança do paciente (37).

O treinamento em equipe também é recomendado pela *Joint Commission International* (JCI), órgão internacional responsável pela acreditação hospitalar, trabalhando a segurança dos pacientes e qualidade dos cuidados à saúde. Ao trabalhar com diferentes níveis de acreditação com base em padrões internacionais de qualidade, as instituições acreditadas pela JCI desenvolvem seus trabalhos com foco na segurança do paciente e na qualidade da assistência prestada, divulgado a cultura do trabalho em equipe como importante fator que impacta na segurança do paciente (37).

Ao mesmo tempo, em que atividades realizadas em equipe trazem como benefício a segurança na execução de atividades críticas no processo de assistência à saúde, a cultura de segurança do paciente reflete na qualidade da assistência prestada. Prezar pela segurança do paciente com base na realização de atividades em grupo, deve ser um dos focos primordiais nas atividades ligadas a assistência (34), sendo um método perfeitamente adequado para a execução das atividades envolvidas na execução de estudos clínicos, uma vez que em ambos os casos trabalham-se na realização de tarefas críticas.

Conforme os princípios divulgados pelo ICH-GCP, os patrocinadores e as equipes de pesquisa clínica, deverão garantir a segurança e a integridade dos participantes de pesquisa. A pesquisa clínica por se tratar de um ambiente no qual ainda se desconhecem todos os potenciais efeitos decorrentes da droga em estudo, os procedimentos que envolvem a execução dos estudos clínicos devem ser criticamente observados, para que todo e qualquer potencial evento adverso que possa colocar em risco a segurança dos participantes de pesquisa possa ser devidamente identificado e retratado pela equipe de pesquisa clínica (2).

A qualificação dos integrantes dos centros de pesquisa clínica é fundamental, para que estes desenvolvam aptidão para conduzir e auxiliar no desenvolvimento de ensaios clínicos, seguindo as boas práticas clínicas e normas nacionais e internacionais atreladas a pesquisa. A equipe de pesquisa clínica conta basicamente com uma estrutura de recursos humanos com profissionais médicos, coordenadores de estudos clínicos, enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de

laboratório, dentre outros profissionais das mais diversas áreas (13).

Em relação ao cumprimento de protocolos de pesquisa clínica, os quais envolvem a realização de diversas atividades, nas etapas regulatórias, assistenciais e financeiras, cada profissional assume papel ativo na realização de uma ou mais atividades em dimensão ao estudo clínico, sob a supervisão de um investigador principal. A integração desta equipe é essencial para que as atividades sejam realizadas de maneira coordenada e em consonância com o protocolo do estudo clínico, assegurando assim os critérios de segurança e qualidade em pesquisa (12).

Demonstra-se assim que os princípios de trabalho em equipe divulgados pelo CRM também podem ser aplicados ao contexto da pesquisa clínica, cenário onde a execução do trabalho em equipe é crítica para a obtenção dos resultados. O líder é a pessoa que tem conhecimento aprofundado sobre o tema abordado, lidando com a condução do processo de forma a estabelecer as atividades dos colaboradores e os laços de comunicação entre eles. No cenário da pesquisa clínica, o investigador principal é quem toma o papel de liderança, assumindo e responsabilizando-se sobre as atividades que deve realizar ou que deve delegar para seus colaboradores (35).

Dentre a equipe de pesquisa clínica, os coordenadores de estudo desempenham um papel bastante ativo na condução de estudos clínicos, sendo muitas vezes delegados pelo investigador principal a responder por toda parte logística do estudo. Esses profissionais possuem formação nas mais diversas áreas da saúde, tais como enfermagem, farmácia, biomedicina e nutrição sendo responsabilizados pela efetivação de parte dos processos regulatórios, financeiros e de estruturação da equipe de pesquisa. O papel do coordenador de estudos clínicos é bastante abrangente, devendo este profissional possuir amplo conhecimento das boas práticas clínicas, sobre as legislações nacionais pertinentes e as normativas internacionais que abrangem a realização da pesquisa clínica (19).

Os demais integrantes dos centros de pesquisa clínica são responsáveis por executar uma ou mais atividades vinculadas aos estudos clínicos em vigência, de acordo com o que foi delegado pelo investigador principal no ato de início do estudo. Figuram como integrantes desta equipe, os subinvestigadores, sendo estes médicos de formação, os quais são delegados pelo investigador principal a realizar o acompanhamento clínico dos participantes de pesquisa, os técnicos de laboratórios responsáveis pela coleta e processamento de amostras biológicas, os farmacêuticos

que se responsabilizam pela cadeia logística do medicamento em pesquisa, a equipe de enfermagem responsável por assessorar nos processos de infusão dos medicamentos em pesquisa, e ainda outros profissionais que por ventura estão envolvidos nas etapas dos estudos (4, 19).

A busca constante por centros de pesquisa clínica com acesso a grande número de pacientes com potencial de participar em estudos clínicos é o foco de estudos multicêntricos internacionais. Centros que contam com equipes multiprofissionais capacitadas e comprometidas, além de médicos dedicados exclusivamente a pesquisa clínica e a sob liderança de investigadores que desempenham papel ativo na condução de estudos clínicos, tem maior probabilidade de participarem forma mais equitativa em ensaios clínicos. A presença destes critérios é determinante na seleção dos centros capacitados a desenvolverem os estudos clínicos, pois, indicam seu potencial para recrutar participantes de pesquisa e desenvolver os ensaios clínicos cumprindo critérios de agilidade e qualidade (12).

2.6 O uso de matrizes em ambientes organizacionais

Após a seleção dos centros de pesquisa que é realizada através da observação dos critérios que estes centros apresentam para cumprir as atividades inerentes ao protocolo de pesquisa, iniciam-se as atividades referentes ao projeto de pesquisa. O cumprimento de um protocolo de pesquisa clínica em ensaios multicêntricos internacionais patrocinados tem como marco inicial o momento em que houver assinatura de um contrato bilateral entre pesquisadores e indústrias farmacêuticas ou ainda entre pesquisadores e uma firma terceirizada pela indústria para esta finalidade (12), denominada do inglês *Contract Research Organization* (CRO), cuja tradução significa Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC).

Neste momento a equipe de pesquisa clínica passa a cumprir um contrato de prestação de serviço ao patrocinador, desenvolvendo um projeto de pesquisa em consonância com a ideia central do protocolo de pesquisa e aos termos constantes no contrato. De ambos os lados há o desejo de que este contrato seja cumprido através da efetivação do protocolo de pesquisa, envolvendo recrutamento de participantes de pesquisa, a execução das atividades descritas no protocolo e observando as boas práticas clínicas (12). Desejam também que ao final do projeto através do esforço coletivo, os objetivos propostos inicialmente sejam contemplados e os resultados sejam alcançados com sucesso (38).

Voltado ao contexto da gestão de projetos, estes podem ser definidos como um esforço temporário empreendido para criar um produto, serviço ou resultado exclusivo, ou ainda efetuar uma mudança estrutural, em processos, em recursos humanos ou ainda no estilo de uma organização. Os projetos criam produtos, serviços ou resultados únicos, envolvendo esforço contínuo, desempenhado através de um processo repetitivo que segue os procedimentos de uma organização. Seu término é alcançado quando os objetivos iniciais foram contemplados ou quando estes objetivos não podem ser alcançados, ou de alguma forma deixam de ser necessários ou necessitam ser modificados (38).

A execução do projeto pode envolver diversas pessoas de uma equipe de recursos humanos destinados ao cumprimento das atividades. Dependendo do escopo do projeto as atividades podem ser novas para os membros da equipe de trabalho, o que poderá exigir um planejamento mais dedicado do que outra tarefa

executada rotineiramente. A equipe de recursos humanos envolvidos no projeto consiste em pessoas com papéis e responsabilidades designadas para conduzir o mesmo. A administração dos recursos humanos destinado à execução do projeto incluem os processos que organizam, gerenciam e guiam a equipe do projeto (38).

Os membros de uma equipe podem contar com conjuntos de habilidades e competências variadas, atuar em regime de tempo integral ou parcial ou ainda serem acrescentados ou removidos da equipe à medida que o projeto progride. Mobilizar a equipe do projeto é o processo que consiste na confirmação da disponibilidade dos recursos humanos adequados e na construção de uma equipe necessária para terminar as atividades previstas no script do projeto. O principal benefício desse processo consiste em esboçar e orientar a seleção da equipe e designar responsabilidades, a fim de se obter uma equipe de sucesso (39).

O gerenciamento de recursos humanos é usado para determinar e identificar pessoas com as habilidades necessárias para o sucesso do projeto. Este processo consiste na identificação e documentação de papéis dos profissionais envolvidos, de suas responsabilidades, das habilidades necessárias para cumprir as atividades e do estabelecimento das relações hierárquicas dentro do projeto. Embora os papéis e as responsabilidades específicas para os membros da equipe do projeto sejam designados, o envolvimento de todos esses membros no planejamento do projeto e na tomada de decisões pode ser benéfico. A participação dos membros da equipe durante o planejamento agrega seus conhecimentos ao processo e fortalece o compromisso com o projeto (38).

No entanto, mesmo havendo a existência um plano de gerenciamento de recursos humanos adequados ao projeto, observa-se que após haver grande esforço por parte da equipe de recursos humanos, os resultados almejados são por vezes minimamente atingidos, ou ainda não podem ser contemplados de forma integral. Embora existam detalhes que apontam os motivos para que os projetos não consigam ser atingidos completamente, muitos compartilham de pontos chave em comum, tais como expectativas pouco claras sobre os resultados esperados, falta de clareza com relação às atividades dos colaboradores e a falta de propriedade sobre o ciclo de vida dos projetos (6).

Em um cenário onde as tecnologias de ponta estão sendo incorporadas de maneira cada vez mais equitativa em diversas áreas do conhecimento nos processos de trabalho ou rotinas diárias, observa-se o incremento na complexidade

dos serviços a serem prestados, culminando com a execução de atividades em níveis crescentes de criticidade. Essas demandas exigem um nível padrão organizacional hierarquizado, onde os colaboradores desempenham atividades críticas e semicríticas em consonância com suas habilidades, sendo imprescindível relativo conhecimento sobre o tema a ser tratado, o delineamento preciso de quais das atividades a serão executadas por esses colaboradores, e a quem deve ser reportado a respeito de sua execução (6, 39).

Ferramentas e técnicas administrativas podem ser utilizadas no gerenciamento de recursos humanos para desempenhar atividades críticas, nas quais são elencadas as responsabilidades destinadas aos membros da equipe de trabalho (38). Estes métodos são utilizados com o objetivo de garantir que cada pacote de atividades tenha um responsável definido, e que todos os membros da equipe compreendam claramente quais são seus papéis e responsabilidades. As matrizes de responsabilidades são modelos deste tipo de ferramenta, as quais demonstram ser capazes de realizar a divisão hierárquica das atividades (6).

Essas ferramentas são utilizadas com o intuito de ilustrar as conexões existentes entre os níveis hierárquicos existentes em uma equipe designada a cumprir um projeto e alocar os colaboradores a realização de uma ou mais tarefas. Na matriz de responsabilidades são utilizadas estratégias racionais de gerir recursos humanos, tais como a criação de papéis, responsabilidades e níveis de autoridade para atividades específicas. A matriz é capaz de mostrar todas as atividades associadas a uma pessoa e todas as pessoas associadas a uma atividade. Isso também assegura que apenas uma pessoa seja responsável por cada tarefa para evitar confusão sobre quem está encarregado ou tem autoridade sobre o trabalho (38).

Esse modelo de gestão é conhecido nas diversas áreas de tecnologias de ponta e inovação, e vem sendo aplicado com boas perspectivas em ambientes onde essas tecnologias necessitam ser incorporadas, tais como na engenharia mecânica, tecnologias de informação e *softwares*. Dados literários têm demonstrado o benefício da aplicação deste modelo na gestão de projetos, em diversas áreas, trazendo como principais benefícios a obtenção de resultados, otimização de processos, e maior produtividade. Cabe ressaltar que por se tratar de uma ferramenta dinâmica, para que funcione bem, deverá ser adaptada ao contexto organizacional (6, 7).

O cenário contextualizado pela pesquisa clínica, é um ambiente onde a inovação em saúde pretende ser inserida, na prática, através da realização de ensaios clínicos randomizados, a respeito de técnicas cirúrgicas, drogas terapeuticamente mais eficazes, e protocolos clínicos de tratamento diferenciados. Trata-se de um cenário complexo, em que se quer avaliar os possíveis benefícios de uma intervenção e onde o simples acaso de não haver uma hierarquia organizacional nas equipes que compõem os centros de pesquisa, torna mais suscetível a ocorrência de falhas ou erros na condução de projetos de pesquisa (5).

Para otimizar os processos, visando a mitigação de possíveis erros, aplicados a uma equipe de pesquisa clínica o delineamento das atividades de cada colaborador da equipe é essencial para execução de um protocolo de pesquisa. Nesse âmbito, diversas matrizes organizacionais e administrativas podem ser aplicadas, com o intuito de determinar as funções, conhecimentos e responsabilidades dos recursos humanos que integram centros de pesquisa clínica. Por ser uma ferramenta dinâmica, é possível adequá-la no delineamento de ensaios clínicos randomizados, aperfeiçoando e racionalizando as competências individuais e da equipe e proporcionando a obtenção de melhores resultados (7, 39).

3 JUSTIFICATIVA

A realização de estudos clínicos é um processo crítico no desenvolvimento do conhecimento científico, por tratar da realização de pesquisas aplicadas em seres humanos, em um cenário que se deseja elucidar os aspectos terapêuticos parcialmente conhecidos, a respeito da nova intervenção. A condução de ensaios clínicos tem como exigência, considerável nível de conhecimento sobre os aspectos técnico-científicos e das disposições legais das equipes responsáveis por sua execução. Também é necessário que as equipes estejam bem estruturadas e que as atividades desenvolvidas pelos colaboradores estejam bem delineadas.

A aplicação de uma matriz de responsabilidades, uma ferramenta utilizada em outras áreas de conhecimento, é útil para na condução de processos críticos, tais como a condução de ensaios clínicos, visto que é capaz de determinar o papel dos colaboradores de um centro de pesquisa que estarão envolvidos na execução das atividades referentes ao estudo clínico, e assim determinar a hierarquia organizacional e respectivamente as atribuições e responsabilidades de cada colaborador. A aplicação desta ferramenta em processos críticos, tem demonstrado trazer resultados positivos ao ciclo vital de projetos de áreas diversas.

A adaptação da matriz RACI ao gerenciamento de projetos de pesquisa clínica patrocinada foi originalmente proposta à qualificação na condução de estudos clínicos executados pelo Escritório de Projetos (EP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Trata-se de uma adaptação desenvolvida através do Programa Institucional de Cursos de Capacitação e Aperfeiçoamento Profissional do HCPA. Por esse motivo, deixo meus créditos a ideia central deste projeto de pesquisa a equipe do escritório de projetos/HCPA.

A aplicação da matriz RACI ao contexto do Escritório de Projetos demonstrou trazer impactos positivos com relação à condução de estudos clínicos, tais como maior organização e segurança na execução das atividades, refletindo na ausência de pendências em monitorias efetuadas, maior grau de satisfação da equipe de pesquisa e o reconhecimento por parte dos pesquisadores. Por demonstrar trazer impacto positivo na condução de estudos clínicos deseja-se adaptar ao contexto da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário de Santa Maria (UPC/HUSM), uma unidade relativamente nova e com breve experiência na condução de projetos de pesquisa patrocinada.

Através da adaptação da Matriz RACI ao contexto da UPC/HUSM espera-se obter dados positivos na condução do projeto de pesquisa. A utilização dessa ferramenta de gestão trará a UPC/HUSM maior controle sobre seus processos, com a otimização na gestão da qualidade dos ensaios clínicos conduzidos pela unidade. Com este projeto deseja-se trazer o reconhecimento por parte de pesquisadores e patrocinadores da UPC/HUSM por conduzir estudos clínicos de maneira qualificada, fomentando seu crescimento e expansão.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Testar a aplicabilidade de uma ferramenta de gestão em um estudo clínico adaptado a equipe de pesquisa do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), como ferramenta de gerenciamento de recursos humanos envolvidos na realização de um estudo clínico.

4.2 Objetivos Específicos

- Delinear as atividades de cada integrante da equipe de projetos, diante de cada uma das etapas envolvidas no estudo clínico.
- Elaborar um guia de referências rápidas, destinado a uma equipe de pesquisa clínica em formação.

5 MÉTODOS

5.1 Local do estudo

O Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) caracteriza-se como sendo um hospital terciário. É referência em assistência à saúde especializada na região central do estado do Rio Grande do Sul. Tem por finalidade a formação profissional, desenvolvendo o ensino, a pesquisa e a extensão, na área da saúde, por meio da assistência à comunidade.

Atualmente, é o maior hospital público que atende exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na região central do estado do Rio Grande do Sul, abrangendo uma população de 1,2 milhões de habitantes, oferecendo 403 leitos de internação para a população de 45 municípios da Região Centro-Oeste do Rio Grande do Sul. Vinculado, academicamente, à Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), sedia inúmeras atividades como campo do ensino, de pesquisa e de extensão. É o maior hospital de ensino do interior do estado, atuando como campo de ensino para os cursos de graduação, pós-graduação e residência médica, oferecidos pela UFSM.

Especialmente nos últimos quatro anos, o HUSM vem passando por expansões, especialmente após a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) ter firmado contrato de gestão com a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), em 17 de dezembro de 2013. Com a reestruturação da rede hospitalar, várias áreas foram redimensionadas e, com isso, foi criada a Unidade de Pesquisa Clínica (UPC). A UPC foi implantada no ano de 2014 sendo uma unidade relativamente nova, estando ainda em fase de desenvolvimento e captação de estudos clínicos.

No atual contexto a UPC/HUSM está ligada hierarquicamente a Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP). No ano de 2017 a unidade contava o quadro de recursos humanos fixos da unidade: um médico infectologista e chefe da unidade, que também atua como investigador principal em estudos da área da infectologia, duas enfermeiras que atuam como coordenadoras dos estudos clínicos conduzidos na unidade, uma contadora que desempenha as atividades vinculadas a parte financeira dos estudos clínicos, e uma secretária responsável por assessorar os demais membros da equipe. Além disso, a UPC/HUSM conta com outros

profissionais (farmacêuticos, enfermeiras, contadores) que estão ligados ao cumprimento dos protocolos de pesquisa executados pela unidade. Em sua totalidade no período a unidade contava com um total de 9 colaboradores, entre fixos e temporários.

Com relação aos estudos clínicos executados pela UPC/HUSM, temos de um total de 4 estudos clínicos já finalizados, e 5 ainda em execução. Estes dados consideram o período de 2013 a 2017. Com relação à área de concentração dos estudos conduzidos na área de infectologia (5), endocrinologia (1), gastroenterologia (1), psiquiatria (2). Além disso, a equipe fixa que integra a UPC/HUSM é responsável por efetivar a análise documental, avaliação ética e tramitação de projetos de pesquisa acadêmicos conduzidos no âmbito do hospital. Como parte de suas atividades acadêmicas também a UPC/HUSM atualmente também é responsável por assessorar na condução de projetos de pesquisas clínicas acadêmicas (2), vinculados ao programa de pós-graduação em enfermagem.

Conforme já mencionado anteriormente, neste estudo utilizou-se uma ferramenta já adotada pela equipe do escritório de projetos do CPC/HCPA, a qual foi adaptada ao contexto atual da UPC do Hospital Universitário de Santa Maria. Ao aliar-se ferramenta de gestão da qualidade à condução de estudos clínicos, deseja-se ampliar o potencial de captação e condução de estudos clínicos, revertendo em conhecimento e inovação para a instituição hospitalar, o que deverá refletir no contexto regional.

5.2 Considerações Éticas

Por entender que os sujeitos aos quais serão propostos a utilização da ferramenta utilizada neste projeto, o mesmo foi submetido a análise ética e científica, respectivamente nos locais onde foi desenhado e executado. O projeto foi registrado na plataforma Brasil e submetido à apreciação em 06 de junho de 2017 ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA vinculado à UFRGS sob n.º CAAE 69440117.1.000.5327, sendo aprovado para que pudesse ser executado em 12 de setembro de 2017.

Concomitante o projeto destinado à confecção desta dissertação foi submetido à Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob n.º170471 em 01 de setembro de 2017, sendo aprovado em 19 de setembro de

2017. Por fim o projeto também foi submetido para análise pela Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) do Hospital Universitário de Santa Maria sob número 138/2017 em 19/10/2017, sendo aprovado após a análise do comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em 09 de novembro de 2017.

5.3 Desenho do estudo

Ferramentas de Busca Bibliográfica

Na construção de projeto utilizaram-se como ferramentas de busca de referências bibliográficas que pudessem embasar o tema proposto na literatura. A busca foi realizada com o objetivo de identificar estudos sobre temas envolvidos no desenvolvimento de projetos e que tivessem relação com a pesquisa clínica, respectivamente: ferramentas de desenvolvimento de projetos, pesquisa clínica e cultura de segurança de pacientes.

A busca foi efetuada sem restrição de período e tipo de estudo, porém, limitadas aos idiomas, português, inglês e espanhol. As bases de dados utilizadas foram: PUBMED, SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO e WEB OF SCIENCE. Ressalta-se que algumas limitações na busca de dados foram encontradas com relação à busca de artigos acadêmicos a respeito da pesquisa clínica no contexto nacional. Grande parte dos artigos buscados com referências a pesquisa clínica referenciava a estudos clínicos propriamente ditos, que por sua vez não contextualiza este trabalho.

Metodologia

O método descrito como pesquisa-ação, baseia-se na avaliação contínua de processos, com o intuito identificar potenciais problemas em um processo ou rotina (pesquisa), estabelecendo a proposta de modelos para a resolução dos mesmos ou ainda de estratégias que visam planejar uma melhor prática (ação). Com o objetivo de identificar e avaliar as práticas usuais, e planejar melhores técnicas ou modelos de gestão através da proposição de um método, com o objetivo de avaliar seu impacto, este projeto adaptou uma ferramenta organizacional na concepção e condução de um projeto de pesquisa clínica.

Ferramenta

O projeto de pesquisa foi efetuado mediante a construção e proposta de aplicação de uma matriz organizacional, que atribui competências e responsabilidades sobre os membros da equipe de pesquisa clínica do Hospital Universitário de Santa Maria. A ferramenta utilizada será a matriz RACI, na qual são definidas responsabilidades, R, A, C e I atribuídas aos recursos humanos envolvidos no desenvolvimento de um projeto de pesquisa clínica. A descrição completa da matriz está no anexo I e a sua proposta de aplicação encontram-se no anexo III.

A matriz foi elaborada como proposta para aplicação em um ensaio clínico patrocinado multicêntrico internacional de fase III, sob nome fantasia CREDIBLE. O mesmo será desenvolvido pelos colaboradores da unidade de pesquisa clínica do Hospital Universitário de Santa Maria. A proposta para aplicação da ferramenta, tem por objetivo promover o gerenciamento de recursos humanos destinados ao projeto, trazendo como possíveis benefícios: mitigar falhas de seleção, desvios de protocolo, melhorar tempo para resposta a queries apontadas pela monitoria, levantar as necessidades de capacitação da equipe, aprimorar e trazer maior confiabilidade dos dados obtidos e melhorar as notificações de eventos adversos.

Ressalta-se que a matriz de responsabilidades RACI foi criada para referenciar a execução das atividades relacionadas a execução do estudo clínico CREDIBLE na UPC/HUSM e teve como base as atividades descritas no protocolo de pesquisa. A ferramenta proposta foi desenvolvida com o intuito de dimensionar as atividades inerentes ao projeto de pesquisa, durante a sua execução no centro de pesquisa. Para fins deste estudo a matriz de responsabilidades RACI não considerou etapas pré-estudo (*feasibility*, visita de iniciação, e aspectos regulatórios junto ao CEP institucional) e após a finalização (relatórios de finalização, arquivamento de documentos) do estudo na UPC/HUSM.

Entende-se a importância destas etapas, porém, por entender que a matriz RACI que se aplica melhor a etapa de execução do protocolo. Essa fase envolve a execução de atividades complexas, por diferentes membros integrantes da equipe, em um cenário no qual a mobilização de recursos humanos é maior, necessitando de profissionais com *expertise* em diferentes áreas. Enquanto nas demais etapas (pré e pós-estudo) do estudo clínico na UPC/HUSM a execução das atividades estão mais atreladas a equipe fixa do centro de pesquisa (investigador principal,

coordenadores de estudo), portanto, uma equipe mais restrita, com prévio conhecimento dos aspectos que abrangem a execução de projetos de pesquisa clínica.

No entanto, pela percepção do autor desta dissertação entende-se uma vez aplicada as etapas pré e pós-estudo, a matriz RACI seria capaz de trazer resultados positivos, por se tratar de uma ferramenta dinâmica e adaptável a diversos cenários, porém, em razão da restrição de tempo encontrada para a execução do projeto, a matriz RACI teve sua aplicabilidade restrita a etapa operacional do estudo clínico em questão.

Metodologia utilizada na confecção da matriz RACI

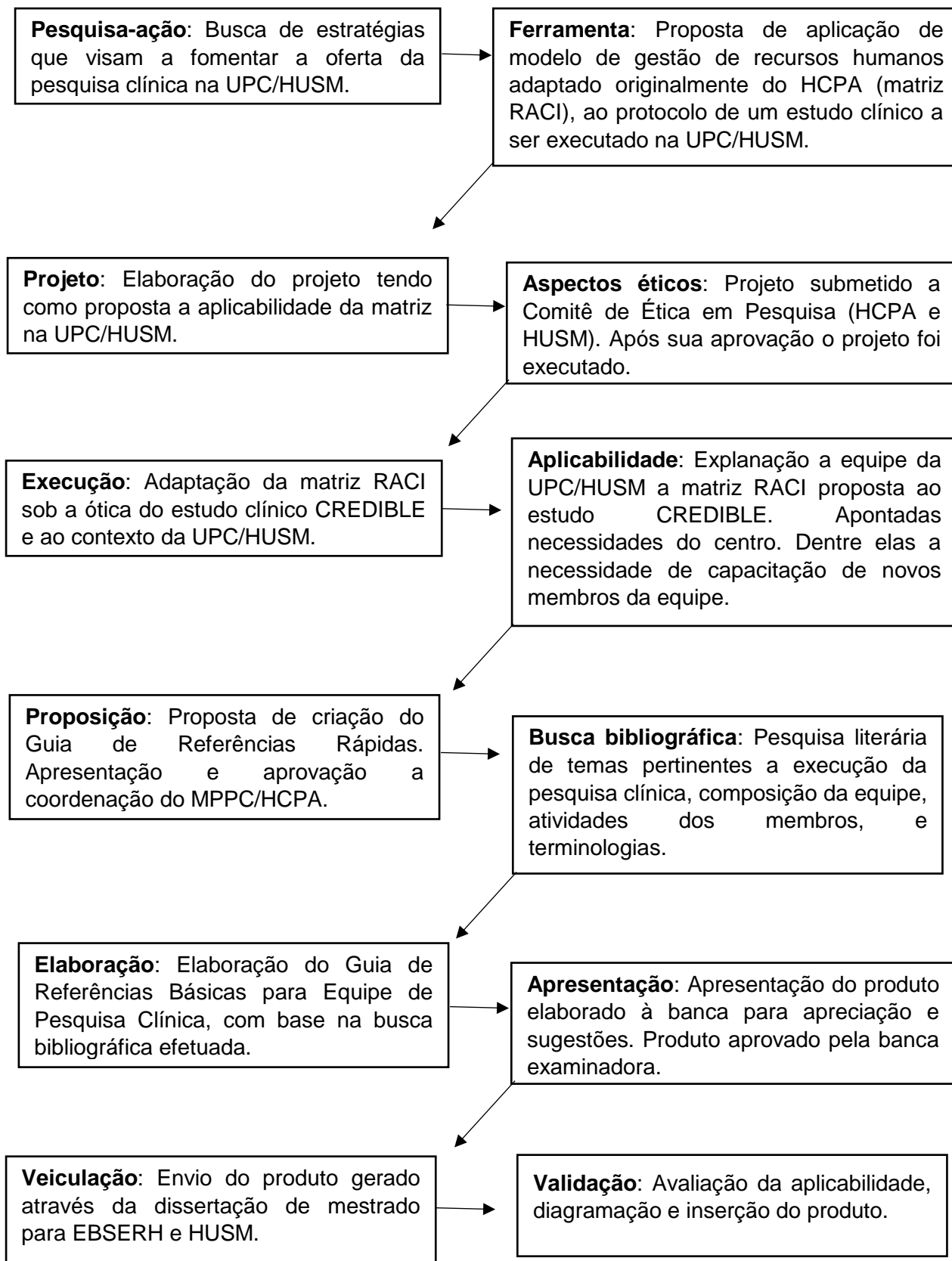
Após a aprovação do projeto em ambas as instituições, realizou-se a adaptação da matriz RACI as atividades atreladas ao protocolo de pesquisa CREDIBLE. A construção da matriz de responsabilidades RACI foi concretizada através do estudo minucioso do protocolo de pesquisa do estudo CREDIBLE. Através desta análise do protocolo de pesquisa em questão, houve a adaptação da matriz de RACI ao contexto da UPC/HUSM (recursos humanos, infraestrutura, logísticos), sendo atribuídas atividades aos colaboradores do projeto de pesquisa em cada etapa de execução do estudo.

Para a adaptação do modelo ao protocolo de pesquisa em questão foram demandas cerca de 2 horas diárias destinadas ao estudo do protocolo e a sua adaptação a realidade da UPC/HUSM. Cerca de 45 dias foram necessários desde o estudo minucioso do protocolo do estudo CREDIBLE, e a sua adaptação a matriz RACI. Nesse período houve também a discussão com membros da equipe da UPC/HUSM, para que definir atividades a serem realizadas no estudo e também a respeito de sua factibilidade na UPC/HUSM.

Metodologia utilizada na confecção do produto

Ao adaptar a matriz de responsabilidades RACI ao contexto da UPC/HUSM, observou-se a necessidade de inserir novos participantes a equipe de pesquisa clínica, essenciais a execução de etapas específicas do estudo CREDIBLE. Essa necessidade foi apontada após breve reunião para explanação da matriz RACI aos integrantes da equipe da UPC/HUSM.

FLUXOGRAMA DE CRIAÇÃO DO GUIA DE REFERÊNCIAS RÁPIDAS



O produto Guia de Referência foi identificado como uma ferramenta básica para auxiliar a formatação de equipes de pesquisa e, além disso, como material de apoio anterior a aplicabilidade da matriz de responsabilidades. A proposta de construção do guia foi avaliada em 30 de novembro de 2017, através de reunião com a equipe inicial do projeto, aluno e orientadora, com a coordenação do MPPC, que aceitou a construção de um manual de orientação para o pesquisador, para os acadêmicos e para a equipe multiprofissional.

A seguir iniciamos a busca de informações sobre o processo de elaboração do manual, que a partir desta data, tornou-se o produto desta dissertação. O primeiro passo para a construção de um manual é a elaboração do projeto de desenvolvimento, o que certamente contribui para a realização de trabalhos de melhor qualidade e nos possibilita também contar com recursos financeiros.

Posteriormente, foi revisado o conhecimento científico existente na literatura especializada sobre o assunto a fim de definir conceitos e tópicos importantes sobre a padronização e distribuição de atividades que, se seguidos, podem contribuir para melhoria de entendimento de tarefas nos serviços prestados e na qualidade dos processos existentes para condução de projetos de pesquisa na área da saúde.

Nesse momento, foi necessário selecionar quais as informações eram realmente importantes para constar no manual, porque ele precisava ser atrativo, objetivo e dar uma orientação significativa sobre o tema que se propõe; precisa ser de fácil compreensão e atender as necessidades específicas para que uma equipe possa desenvolver um projeto de pesquisa e que as pessoas se sintam estimuladas a lê-lo.

Neste contexto, foi identificada a necessidade de tornar o manual menos pesado, diagramar, ilustrar para facilitar o entendimento, por isso, verificou-se a importância de expandir a equipe responsável pela elaboração do manual a fim de definir e qualificar o manual.

A etapa final visa à avaliação do material construído para qualificação e validação. A literatura recomenda que esse processo deva ser realizado em etapas de avaliação: a de profissionais especialistas, a de profissionais / pesquisadores individuais e a de grupos de profissionais da área da pesquisa – que proporcione segurança ao usuário e reconhecimento do valor da equipe multiprofissional.

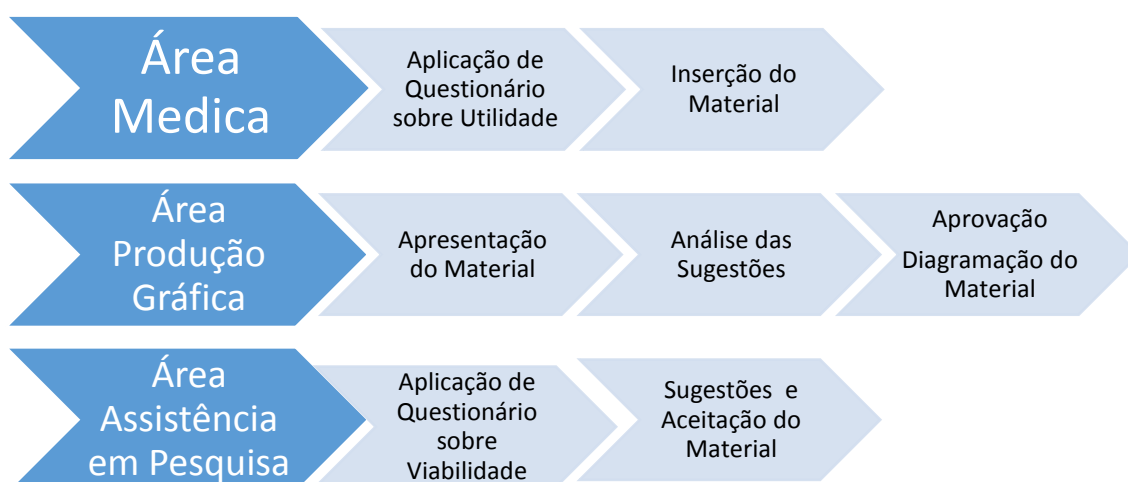
A avaliação por profissionais de diferentes áreas (saúde, educação, relações públicas e letras) é a ocasião em que realmente se pode dizer que o trabalho está

sendo feito em equipe, valorizando as opiniões e enfoques diversos sobre o mesmo tema.

A fim de validar o manual a primeira etapa foi realizada através da apresentação oral do material para a banca examinadora composta por profissionais especialistas, utilizando como critério fundamental possuir mais de cinco anos de experiência na área afim, composta pelas seguintes áreas: Biblioteconomia, Enfermagem e Coordenação de Pesquisa.

Após a aprovação do produto pela banca examinadora, o material será entregue para o serviço de gestão de ensino e pesquisa da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Sugere-se o seguimento da avaliação do manual que compõe a segunda e terceira etapa através da entrega de um questionário que tem por finalidade avaliar o seu conteúdo por área. A composição deste seguimento deverá ter, no mínimo, dois profissionais de cada uma das seguintes áreas: médica, artes plásticas e assistente de pesquisa. Junto com o material será entregue um questionário que tem por finalidade avaliar o seu conteúdo durante um período de tempo definido como suficiente para manuseá-lo (\pm 5 dias) e seguindo o fluxograma abaixo:

FLUXOGRAMA PARA VALIDAÇÃO GUIA DE REFERÊNCIAS RÁPIDAS



5.4 Cronograma de execução das atividades

A ideia central deste projeto foi originalmente proposta em meados de setembro de 2016. Ressalta-se que muitas atividades foram realizadas de forma concomitante, e em consonância com as demandas envolvidas no encadeamento de ideias pelo discente e orientadora. Abaixo seguem arroladas as atividades efetivadas na confecção da dissertação, do produto, e respectivamente o cronograma resumido dos períodos em que as atividades foram executadas na confecção desta dissertação.

Quadro 3: Cronograma de atividades relacionadas a confecção da dissertação e do produto vinculado ao Mestrado Profissionalizante em Pesquisa Clínica/HCPA.

Atividades	Início	Fim
Elaboração e correções do projeto	Abril 2017	Agosto 2017
Submissão e aprovação do projeto pelo CEP	Setembro 2017	Novembro 2017
Pesquisa bibliográfica	Agosto 2017	Março 2018
Adaptação do referencial teórico	Agosto 2017	Março 2018
Redação da dissertação	Setembro 2017	Mai 2018
Adaptação da Matriz RACI	Dezembro 2017	Janeiro 2018
Explanação da Matriz RACI à equipe da UPC/HUSM	-----	Fevereiro 2018
Proposta de criação do produto	Outubro 2017	Fevereiro 2018
Elaboração do produto	Janeiro 2018	Abril 2018
Exame Geral de Qualificação do Projeto	-----	Janeiro 2018
Elaboração do artigo	Fevereiro 2018	Março 2018
Submissão à revista <i>Clinical and Biomedical Research</i>	Fevereiro 2018	Março 2018
Exame de Qualificação do Projeto	-----	Janeiro 2018
Apresentação da Dissertação à Banca	-----	Mai 2018

6 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

6.1 Descrição do produto

O produto gerado por esta dissertação trata-se de um manual de referência rápida para consulta destinados a equipe de pesquisa clínica. O material proposto como produto deste programa de mestrado profissional deseja transmitir aos leitores conceitos básicos sobre os temas a respeito da pesquisa clínica de forma prática e sucinta, permitindo ao leitor obter informações básicas no desenvolvimento de ensaios clínicos. Pretende-se que também seja aplicado como uma forma de capacitação prévia àqueles que desejam iniciar atividades na área e um referencial básico para pesquisa rotineira de termos em pesquisa clínica. Através das ferramentas abaixo propostas este trabalho deseja auxiliar a equipe de projetos de pesquisa:

- Descrição sumária das principais fases de execução da pesquisa clínica;
- Padronização de recursos humanos que deve compor uma equipe de pesquisa clínica,
- Descrição sumária das atividades da equipe multiprofissional que compõem um centro de pesquisa;
- Glossário de termos básicos utilizados em pesquisa clínica, com as principais terminologias referentes a execução de ensaios clínicos;

6.2 Aplicabilidade do produto

O produto foi gerado como uma ferramenta de busca de informações básicas relacionadas a estruturação e composição da envolvida equipe em estudos clínicos, podendo ser aplicado como uma ferramenta de busca rápida a equipe de pesquisa clínica em formação. Originalmente desenvolvido para equipes de pesquisa clínica, sob a concepção do HCPA, o produto será veiculado a hospitais da rede EBSEH. No entanto, o mesmo pode ser aplicado como ferramenta de busca de informações básicas a respeito de estudos clínicos por clínicas e hospitais que desejam iniciar suas atividades nesta área.

6.3 Inserção social

O produto gerado pelo trabalho de dissertação será disponibilizado no formato digital (e-book). Ao ser apresentado à gerência de ensino e pesquisa da EBSEH, este produto poderá se inserir ao público por meio de políticas públicas que fomentem a realização da pesquisa clínica em hospitais da rede EBSEH, ou ainda em outras instituições no âmbito nacional, como uma forma de introdução ao tema, e como ferramenta de pesquisa rápida para equipes de pesquisa clínica em formação, ou ainda a recursos humanos que desejam se inserir neste cenário. Por estar no formato digital é um produto de fácil acesso e veiculação.

7 RESULTADOS

Os resultados obtidos através da adaptação e aplicabilidade da matriz RACI estão nos anexos I e II. Os mesmos foram arrolados fora deste tópico, pois, são extensos e trazem informações confidenciais a respeito do estudo clínico CREDIBLE. No entanto, cabe ressaltar que após a apresentação da matriz de responsabilidades RACI a equipe de pesquisa clínica, elencou-se uma série de necessidades. Dentre elas a incorporação de três (3) novos membros a equipe de pesquisa clínica, sendo um (1) microbiologista, um (1) farmacêutico *backup* e um (1) profissional destinado à coleta de amostras biológicas. Além disso, foram apontadas necessidades de recursos logísticos.

No anexo I consta o *check-list* de atividades a serem executadas por membros da equipe, respectivamente em cada uma das etapas de execução do protocolo de pesquisa em questão. No anexo II consta a matriz RACI adaptada ao protocolo de pesquisa CREDIBLE, com a descrição das atividades a serem realizadas e a esquematização hierarquizada em *R (Responsável)*, *A (Autoridade)*, *C (Consultado)*, *I (Informado)*, das atribuições dos membros na execução das atividades para a conclusão do protocolo de pesquisa em questão.

8 DISCUSSÃO

A pesquisa clínica é uma etapa avançada e essencial na descoberta tratamentos inovadores, técnicas cirúrgicas mais precisa, e metodologias diagnósticas acuradas, sendo o elo existente entre as descobertas laboratoriais e a sua oferta para a população (2). A execução de protocolos de pesquisa clínica envolve várias etapas e atividades críticas, uma vez que a pesquisa de novos tratamentos é realizada de forma experimental em seres humanos. Ainda que hajam prováveis benefícios da realização da pesquisa para os sujeitos participantes, ainda se desconhecem todos os potenciais efeitos decorrentes do produto ou técnica em investigação.

Por esse motivo os estudos que visam a testar novas drogas são realizados em ambientes controlados, através de ensaios clínicos randomizados. Em um contexto onde a participação de nosso país vem ocorrendo de forma crescente em estudos clínicos multicêntricos internacionais de fase II e III, a capacidade de centros de pesquisa em captar novos estudos está diretamente ligada a qualidade por eles oferecida (12). A equipe recursos humanos que compõem centros pesquisa clínica é um dos elementos-chave na condução de estudos clínicos, observando critérios de qualidade no cumprimento do protocolo e as boas práticas clínicas.

Os princípios do gerenciamento de equipes na execução de atividades críticas, cujas origens vem da aviação comercial, colocam o fator humano e a execução de atividades de equipe, em evidência como pontos fundamentais na prevenção do erro atrelado a atividade humana. Os princípios divulgados pela aviação comercial, aplicados ao gerenciamento de equipes podem ser facilmente extrapolados para ambientes onde a falha humana pode comprometer a segurança de pessoas ou de processos. Este fato é reforçado pela incorporação destes princípios nas áreas da saúde como foco na segurança do paciente (37).

Em ambientes aonde são executadas atividades críticas e nas quais falhas atribuídas a erros humanos podem comprometer a segurança de outros indivíduos, a execução das atividades sob a liderança de uma pessoa capaz de ordenar e estabelecer a comunicação efetiva com a equipe de trabalho, diminuem a chance de que erros humanos possam ocorrer, ou ainda quando acontecem diminuem o impacto causado por sua ocorrência (34).

Este fato é reforçado por autores que reconhecem que o treinamento para execução de atividades em equipe nas diferentes especialidades médicas, no cenário em que existe a comunicação eficiente entre os membros da equipe é capaz de trazer respostas favoráveis, tais como a melhoria na qualidade da assistência prestada, diminuição na ocorrência de erros médicos, diminuem o stress da equipe, e passam a percepção positiva em relação à satisfação dos pacientes (36).

Atividades executadas por uma equipe organizada e comunicativa minimizam a ocorrência de erros atribuídos a atividade humana. Isto traz impactos positivos, tanto para a equipe, quanto para o usuário, visto que ao mitigar a falha humana, atribui-se qualidade a atividade executada e contribui-se de forma bastante significativa para a segurança do usuário (35). Na gestão de projetos de pesquisa clínica patrocinada a execução de atividades por uma equipe atuante, sob a liderança de investigadores envolvidos é apontado como um dos fatores de sucesso no cumprimento de projetos pesquisa e na qualificação dos centros de pesquisa (12).

Requisitos de infraestrutura e logísticos são importantes na seleção de centros de pesquisa, no entanto, o nível organizacional da equipe de pesquisa clínica tem alto impacto sobre a obtenção de resultados promissores na execução de estudos clínicos. A capacidade que uma equipe de pesquisa tem de recrutar participantes de pesquisa, fazer seu seguimento adequado, sabendo reportar aos patrocinadores e aos CEPs institucionais adequadamente quaisquer eventos adversos, assim como desvio de protocolo que possam ocorrer eventualmente durante a condução de ensaios clínicos, refletem o nível que a equipe de pesquisa tem em absorver novos estudos propostos pelos patrocinadores (12).

A avaliação contínua de processos, com o intuito identificar problemas e potenciais melhorias em um processo ou rotina, permite estabelecer propostas ou modelos estratégicos para planejar uma melhor prática. Com o objetivo de identificar e avaliar as práticas usuais através de um estudo detalhado dos modelos de gestão, a estratégia de pesquisa-ação permite estudar um processo, verificar seus pontos frágeis de forma a planejar e aplicar estratégias que tragam impacto benéfico ao processo. A aplicação deste método permite realizar a avaliação contínua de quão efetivo foi o impacto das estratégias aplicadas de forma pragmática e a partir de sua medida, estabelecer novamente medidas que tragam melhorias ao processo de trabalho (40).

Ferramentas organizacionais, tais como matrizes de responsabilidades demonstram ser úteis no gerenciamento de projetos, uma vez que ao delegar funções e responsabilidades sobre os colaboradores, conseguem determinar claramente as atribuições destes, na condução de projetos de pesquisa. Alguns autores reforçam essa argumentação ao indagar que mesmo após um grande esforço da equipe designada para conduzir o projeto, os resultados esperados não são atingidos em sua integralidade ou ainda deixar de ser concluídos, devido à falta de clareza na execução de atividades e a falta de gerência sobre o ciclo de vida projeto (6, 7).

A divisão hierárquica de uma equipe de projeto é um dos pontos-chave na distribuição das tarefas a serem executadas em um projeto de pesquisa e essencial para que seu ciclo vital se cumpra. Da mesma maneira, profissionais com níveis diferentes níveis de conhecimento, integram uma equipe de pesquisa, efetuando atividades mais ou menos complexas, atreladas a sua formação técnica e as suas competências. No entanto, para que as atividades sejam executadas de maneira concisa é necessário que os profissionais integrantes desta equipe estejam em sintonia a respeito dos conhecimentos básicos referente a execução de estudos clínicos. A qualificação da equipe de projetos é apontada como outro fator atrelado ao sucesso de uma equipe no desenvolvimento de projetos de pesquisa clínica (5, 17).

Ligados aos objetivos dessa dissertação a matriz RACI, se demonstrou como uma ferramenta útil na identificação e planejamento das reais necessidades envolvidas na condução de um estudo clínico, sendo capaz elencar pontos cruciais no processo de trabalho. A construção da matriz como ferramenta proposta para aplicação no projeto de pesquisa clínica patrocinada CREDIBLE, levantou a necessidade de estabelecer os papéis e funções dos colaboradores da equipe de pesquisa clínica, assim como a inserção de novos colaboradores a equipe de pesquisa, responsabilizados por efetivar uma ou mais atividades necessárias ao cumprimento do protocolo do estudo clínico em questão.

A incorporação de colaboradores a equipe de pesquisa clínica é frequente, em razão da demanda necessidade de profissionais de diferentes especialidades no cumprimento das atividades designadas a estudos clínicos de diferentes áreas e especialidades. Esse fato aponta a necessidade de capacitação contínua da equipe que está envolvida na condução de estudos clínicos, para que exista uma relação

harmônica em relação aos níveis de conhecimentos básicos envolvidos na execução de estudos clínicos, de forma que possam executar as atividades de maneira qualificada, atingindo os objetivos propostos pelo projeto e observando os princípios de boas práticas clínicas.

A proposta formulada pela utilização da matriz RACI, levantou a necessidade de capacitação dos integrantes que estavam se inserido na equipe designada a cumprir o projeto, com relação aos termos básicos em pesquisa clínica. Em razão da necessidade identificada se propôs como produto deste programa de mestrado a elaboração de um guia de referências rápidas, destinado a equipe de pesquisa clínica.

Este produto pretende se inserir na capacitação de equipes de pesquisa clínica em estruturação, através da identificação dos papéis de cada profissional dentro da execução de ensaios clínicos e de conceitos básicos em pesquisa clínica. Sua utilização pretende inserir como forma de busca rápida de informações e de livre acesso pode ser útil na base conceitual na estruturação da equipe de recursos humanos destinados à pesquisa clínica.

9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A condução de ensaios clínicos multicêntricos envolve execução de várias etapas e procedimentos, que compreendem o cumprimento de um protocolo de pesquisa. Essas atividades são desempenhadas através da execução de tarefas de diferentes níveis de complexidade por uma equipe multidisciplinar, sob a supervisão de um investigador principal, o qual possui expertise na área de conhecimento de realização da pesquisa. Para que as atividades sejam realizadas de maneira harmônica, observando os critérios de qualidade no cumprimento das atividades e as boas práticas clínicas a equipe de pesquisa deve seguir um organograma de atividades e trabalhar através da comunicação efetiva.

Observando a qualidade na condução de projetos de pesquisa clínica, ferramentas de gestão de recursos humanos, tais como gráficos matriciais podem ser utilizados na concepção e execução de protocolos de pesquisa. Essas estratégias podem assegurar que os integrantes da equipe sejam devidamente responsabilizados pela execução das atividades, trazendo maior produtividade a equipe e possibilitando o alcance dos resultados almejados. A matriz RACI construída como proposta de ferramenta de gestão de recursos humanos aplicado a protocolo clínico CREDIBLE demonstrou trazer impactos positivos, visto que foi capaz de dimensionar a real necessidade de recursos humanos para a execução do protocolo.

Além disso, demonstrou-se como uma ferramenta útil no planejamento de projetos de pesquisa, pois, foi capaz de dimensionar a necessidade de recursos físicos, financeiros, diagnóstico e logísticos necessários destinados ao cumprimento do protocolo de pesquisa em questão. Ao trazer a real dimensão dos recursos que devem ser alocados para a execução de um projeto de pesquisa, muito antes de sua execução, a matriz RACI demonstrou-se que pode ser utilizada como uma aliada na execução de pesquisas acadêmicas, ou por fim de quaisquer projetos nos quais a obtenção de resultados é fundamental para o ciclo vital do projeto.

Cabe ressaltar que a principal limitação encontrada no desenvolvimento deste estudo foi o curto espaço de tempo de existente entre a proposta para aplicação da matriz RACI ao estudo CREDIBLE (o estudo clínico está previsto para decorrer no ano de 2018) e o cronograma de defesa deste programa de mestrado. Em razão desta limitação é importante destacar que o projeto inicialmente proposto

teve que ser adaptado para que pudesse ser concluído. Inicialmente os resultados propostos pela utilização da matriz RACI após a finalização do protocolo de pesquisa trariam dados mais robustos a respeito da aplicação da matriz RACI, os quais seriam tabulados e mensurados através do uso de indicadores de qualidade em pesquisa clínica.

No entanto, os dados observados nas etapas de planejamento e organização, foram capazes de demonstrar que a matriz RACI trouxe impacto positivo como ferramenta de construção e gerenciamento da equipe de pesquisa. Em resposta aos apontamentos levantados através da utilização da ferramenta, identificou-se a necessidade de capacitação de recursos humanos que estavam ingressando no estudo clínico em questão, a respeito das atribuições de uma equipe multiprofissional em pesquisa clínica e dos termos básicos referentes a pesquisa clínica, visando a proporcionar um nível de conhecimento harmônico entre os membros da equipe.

Como resultado dessa busca, foi elaborado um guia de referências rápidas em pesquisa clínica, como produto deste programa de mestrado, o qual será direcionado a equipes de pesquisa clínica, que desejam utilizar como fonte busca rápida de informações a respeito das necessidades envolvidas na estruturação e formação da equipe de recursos humanos que compõem a equipe, e também como uma ferramenta busca rápida de termos utilizados em pesquisa clínica.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SUNG NS, CROWLEY WF, GENEL M, SALBER P, SANDY L, SHERWOOD LM, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. JAMA. 2003; 289 (10): 1278-1287.
2. AZEVEDO. D, C, V. Desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer: uma estratégia inovadora para fortalecer a condução de estudos clínicos. Dissertação de mestrado em Saúde Pública – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rio de Janeiro 2012.
3. BRANDÃO, E. et. al. Utilização de indicadores da qualidade no ambulatório do Serviço de Referência Nacional em Filarioses. Revista ACRED - ISSN 2237-5643. v. 5, n. 10, 2015.
4. HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. Introdução à Pesquisa Clínica. Material elaborado pela Diretoria de Pesquisa Clínica do Hospital Sírio-Libanês, 2013.
5. LOUSANA, G; ACCETURI, C. Gestão de um centro de pesquisa como fator de sucesso. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.
6. COSTELLO, T. RACI – Getting Projects “Unstuck”. Publicada em IEEE Computer Society. 2012.
7. KHAN, P.M; QURAIHI, K.A. Impact of RACI on delivery and outcomes of software development projects. Proc. 4th International Conference on Advanced Computing and Communication Technologies (ACCT). 2014. Página 178-184.
8. CUCE NOBRE, M.R; BERNARDO, W.M; JATENE, F.B; A prática clínica baseada em evidências. Parte I – Questões clínicas bem construídas. Revista da Associação Médica Brasileira. 2003. 49(4): pg. 445-449.
9. BRASIL. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Ministério da Saúde; Conselho Nacional de Saúde, dez 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html

10. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. IV Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. República Dominicana, 2005.
11. European Medicines Agency. EMEA. [acesso em 2017 setembro 10]. Disponível em: www.ema.europa.eu
12. KOPEL, R, B. Manual do centro de Pesquisa. Série pesquisa clínica. São Paulo: Dendrix, 2010.
13. ZUCHETTI, C. MORRONE, F, B. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2012; 32(3): 340-347.
14. ESCOSTEGUY, C.C; Tópicos metodológicos e estatísticos em ensaios clínicos controlados randomizados. Arquivos Brasileiros de Cardiologia.1999; Volume 72, nº 02: 139-143.
15. MENDES, M. C. P; PINHEIRO, R. O; AVELAR, K. E. S; TEIXEIRA, J. L; SILVA, G. M. S. História da farmacovigilância no Brasil. Revista Brasileira de Farmácia. 2008; Volume 89 (3): 246-251.
16. HULLEY, S. B; CUMMINGS, S. R; BROWNER, W. S; GRADY, D. G; NEWMAN, T. B. Delineando a pesquisa clínica. 4ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2015.
17. GOMES, R. D. P; PIMENTEL, V. P; LANDIM, A. B; PIERONI, J. P. Ensaos clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. BNDES Setorial. 2012;(36):45–84.
18. LIND J. A treatise on the scurvy: in three parts. Containing an inquiry into the nature, causes, and cure, of that disease [Internet]. 3rd. ed. London: Crowder; 1772 [acesso 2017 out 18]. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=hytFAAAAcAAJ&hl=pt-BR>.
19. CARAMORI, C. A. A institucionalização da Pesquisa Clínica na Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Texto apresentando à faculdade de medicina de Botucatu, UNESP, para a obtenção do título de livre docente, na Disciplina de “Pesquisa Clínica – Princípios e práticas”. Botucatu: 2013.
20. OLIVEIRA, G. G; HUSSEINI-de-OLIVEIRA, A. S; BONFIM, J. R. A. O desenvolvimento da terapêutica. In Oliveira G.G.Ensaos clínicos princípios e

- prática. Brasília Ministério da Saúde, ANVISA; 2006. cap. 1, p. 24-43.
21. FINLÂNDIA. Declaração de Helsinque, junho de 1964. Princípios éticos para as pesquisas médicas em seres humanos adotada pela 18ª Assembleia Médica Mundial. Associação Médica Mundial. Disponível em: <www.ufca.edu.br/portal/documentos-online/legislacao-27/cep/874--660/file>. Acessado em 17 out. 2017
 22. GOLDIN J. O Caso Tuskegee: quando a ciência se torna eticamente inadequada. O Caso Tuskegee quando a ciência se torna [Internet]. 1999;(1932). Available from: http://clarissabottega.com/Arquivos/Bioetica/caso_tuskegee.pdf
 23. Manual para execução de Boas Práticas Clínicas. Versão harmonizada tripartide (USA, Europa e Japão) elaborada pela Conferência Internacional de Harmonização. Janeiro, 1997.
 24. GALLIN, J. I. A historical perspective on clinical research. In: Gallin JI, Frederick PO. Principles and practice of clinical research. 2a. ed. Amsterdam: Elsevier, Academic Press; 2007. chap.1, p.1-13.
 25. RODRIGUES, D; KESSELRING, G. Clinical trials in Brazil. The Monitor. 2008; 22 (2):75-8.
 26. Clinical Trial Magnifier. Pesquisa clínica no Brasil - estado atual frente ao mercado mundial. Acessado em 25 de Outubro de 2017. Disponível em: <http://ctmagnifier>.
 27. BRASIL. Lei Nº 9787 de 10 de Fevereiro de 1999. Altera a Lei 6.360, de 23 de Setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Ministério da Saúde Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm. [Acesso em 2017 Out 29].
 28. Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa. Panorama do setor. [Acessado em 2018 janeiro 24]. Disponível: <http://abracro.org.br/pt-br/panorama-do-setor>

29. BRASIL. Rede Nacional de Pesquisa Clínica. Ministério da Saúde (MS), Secretaria da Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 108 p.
30. DAINESI, S. M; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. Revista Associação Médica Brasileira. 2012; 58(1):2-6
31. CALIXTO, J. B; SIQUEIRA, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. Gazeta médica. Bahia 2008;78(Suplemento1):98-106.
32. Pharmaphorum. Accelerating clinical research in Brazil. [Acessado em 2018 janeiro 24]. Disponível em: <https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/accelerating-clinical-research-brazil/>
33. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Pesquisa Clínica segue sem lei de regulamentação. [Acesso em 2018, janeiro 25]. Disponível em: <https://www.sbec.org.br/noticias/item/934-pesquisa-clinica-no-brasil-segue-sem-lei-de-regulamentacao>
34. CHAKRABORTI C, BOONYASAI RT, WRIGHT SM, KERN DE. A systematic review of teamwork training interventions in medical student and resident education. J Gen Intern Med. 2008;23(6):846–53.
35. TISSOT, I. Fatores humanos na aviação civil. Cart Segurança Operacional - 1ª Edição [Internet]. 2010;5–6. Available from: http://www2.anac.gov.br/arquivos/carta/carta_seguranca_14_05_2010.pdf
36. MUSSON, D. M; HELMREICH, R. L. Team training and management in Health care: Current issues and future directions. Harvard Health Policy Review. Vol. 5, No. 1, Spring 2004
37. MARSHALL, D. A; MANUS, D. A. A Team training program using human factors to enhance patient safety. Foundation THE AORN. AORN Journal. Volume 86, Nº 06 , Dezembro 2007.
38. PROJECT MANAGEMENT INSTITUTE. Um guia do conhecimento em gerenciamento de projetos (Guia PMBOK) / [Texto e tradução]. 5ª Edição. São Paulo: Saraiva, 2014.

39. YING, L; LIJUN, X. Configuration Management Process Design and Implementation. International Colloquium on Computing, Communication, Control, and Management Configuration. 2009;4–7.
40. TRIPP, D. Pesquisa-ação: uma introdução metodológica. Educação e Pesquisa. 2005;31(3):443-66
41. Roche farmacêutica. Ensaio clínico – profissionais da saúde. [Acesso em 2018, maio 06]. Disponível em: <https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/fases-dos-ensaios-clinicos/>
42. BORGES M. Ensaio Clínico em Medicamentos. Rev Port Cir [Internet]. 2013;(24):57–64. Available from: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-69182013000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
43. Drug Discovery and development: Understanding the R&D process [Internet]. 2007. [acesso em 2012 jan 23]. Disponível em: www.innovation.org

ANEXO I – Descrição da Matriz de Responsabilidades RACI

RESPONSÁVEL (<i>Responsible – R</i>)	A pessoa que é designada para a execução do trabalho. Em geral, é uma pessoa responsável por gerenciar a execução da atividade e que tenha perfil de liderança para gerenciar o projeto.
AUTORIDADE (<i>Accountable – A</i>)	Autoridade para aprovar. Trata-se de apenas uma pessoa, a responsável pelo trabalho. É o responsável pelo aceite formal da tarefa ou produto entregue. Este pode delegar a função para outros profissionais, entretanto ele é quem se responsabiliza pelo trabalho.
CONSULTADO (<i>Consulted – C</i>)	Precisa ser consultado – consultor da tarefa. São pessoas com maior “ <i>know how</i> ” sobre determinados assuntos, responsáveis por fornecerem informações úteis para a conclusão da tarefa.
INFORMADO (<i>Informed – I</i>)	Precisa ser informado. São colaboradores informados sobre o progresso e status da tarefa. A comunicação com ele será de mão única (não precisam estar envolvidos no processo de tomada de decisão).

ANEXO II – Check-list de atividades envolvidas ao ensaio clínico

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE S -649266 (Cefiderocol) Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM		
VISITA 1 – TRIAGEM (Dia -02 até o mesmo dia antes da randomização)		
Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Recebimento e armazenamento de S-649266</i>	Recebimento do produto em investigação para armazenamento e utilização no ensaio clínico. Os frascos-ampola de S-649266 serão armazenados em local estreito resistente à luz a uma temperatura de 2°C a 8°C e devem ser protegidos da luz. O farmacêutico do centro será responsável por manter precisas as seguintes informações: recebimento e condições de estoque de S-649266, data de recebimento e condições de estoque, data de recebimento, quando e como o S-649266 é dispensado para cada paciente. Os registros de contagem de S-649266 devem estar disponíveis para a monitoria.	Farmacêutico
<i>Culturas microbiológicas Diagnóstico rápido para a presença de uma carbapenemase</i>	Pode ser realizado através de métodos de cultura rotineiros identificando o padrão de sensibilidade, com padrão de resistência a carbapenêmicos, fornecidos pelo laboratório de microbiologia local (Disco-difusão, E-test, CIM), podendo ser confirmado para a presença de carbapenemase por testes complementares fornecidos pelos patrocinadores.	Microbiologista
<i>Consentimento Livre e Esclarecido</i>	Aplicação do TCLE aos pacientes recrutados, após observados os critérios de inclusão/exclusão. Na ocasião o TCLE fornecido pelo patrocinador ou TCLE adaptado pelo P.I mediante aceite dos patrocinadores poderá ser entregue aos pacientes para análise. A responsabilidade da equipe de expor todos os riscos e benefícios do tratamento de acordo com GPC-ICH, bem como a natureza do estudo, o seu objetivo e os métodos. Este será explicado ao participante de pesquisa, ou ao seu representante legalmente qualificado, se o participante em questão estiver incapacitado.	Médico P.I Coordenadores
<i>Critérios de Inclusão/Exclusão</i>	Elencar com base no protocolo de pesquisa, quais potenciais participantes de pesquisa poderão ser recrutados a serem incluídos no estudo. Havendo o preenchimento de quaisquer um dos critérios de exclusão, o potencial participante não seguirá para dar continuidade ao estudo.	Médico P.I
<i>Dados demográficos</i>	Os dados demográficos deverão ser levantados na linha basal para a entrada no estudo: idade, sexo, etnia, raça, início da infecção, gravidade da infecção e terapias prévias.	Médico S.I
<i>Histórico médico</i>	O histórico médico incluirá quadros clínicos prévios e significativos (tais como câncer, AVC e infarto do miocárdio), qualquer quadro clínico concomitante, histórico cirúrgico, histórico de diagnóstico e histórico do tratamento de infecção atual ou de outras infecções que exigem antibioticoterapia. Todos os participantes de pesquisa deverão ter recebido diagnóstico clínico de infecção bacteriana.	Médico S.I
<i>Exame físico</i>	Um exame físico completo deverá ser realizado na data de triagem. O exame será relevante ao quadro clínico	Médico P.I Médico S.I

	atual do paciente nos pontos de avaliação descritos em protocolo. Nessa avaliação deverão ser obtidos peso e altura. O exame deve ser realizado de acordo com a prática normal do hospital. Achados clinicamente significativos identificados no exame clínico serão registrados como um evento adverso. O peso e a altura serão registrados no E-CRF.	
<i>Escala de coma Glasgow</i>	A escala de coma de Glasgow (GCS) será estimada com base nos critérios: ocular, verbal e motor. O investigador ou o designado calcularão a escala de coma de Glasgow de acordo com o apêndice 5 (descrito em protocolo), registrarão nos documentos-fonte e a usarão para concluir os escores APACHE II e SOFA no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>APACHE II</i>	As medidas e escores do sistema APACHE II serão coletados e usados com um método para estabelecer a gravidade da doença para um determinado participante de pesquisa. O escore APACHE II será registrado E-CRF nesta etapa.	Médico P.I
<i>Escore SOFA</i>	A utilização do escore SOFA é um sistema de classificação para determinar a extensão da função ou da taxa de falha de órgão de um paciente. O escore se baseia em seis classificações diferentes, cada uma para os sistemas, cardiovascular, hepático, de coagulação, renal e neurológico. O investigador ou o colaborador designado coletarão e registrarão os escores SOFA. Será efetuado o registro dos dados obtidos no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>	Os sinais e sintomas gerais de infecção incluindo fadiga calafrios/tremores mal-estar, náuseas ou vômitos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos. Os sinais serão avaliados de maneira similar nas avaliações subsequentes e qualquer outro novo sinal que possa ocorrer no decorrer do estudo será registrado. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Estado de oxigenação</i>	Se aplica a pacientes que estão recebendo tratamento de inalação de oxigênio, o estado de oxigenação do sujeito, incluindo PaO ₂ , PaCO ₂ , FiO ₂ e saturação de O ₂ será determinado como relevante por oximetria de pulso ou medida de gasometria arterial. Os valores deverão ser registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>	Sinais e sintomas de PAH, PAV ou PACS como produção de expectoração, agravamento de secreções traqueais, tosse, dispneia (incluindo retrações), dor torácica, sibilância, estertores, roncocal, egofonia, maciez à percussão e ruídos respiratórios brônquicos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos. Qualquer novo sinal ou sintoma de infecção no decorrer do tempo também serão avaliados. Todos os registros deverão ser realizados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>	O escore clínico de infecção pulmonar (CPIS) é um substituto para o diagnóstico e resposta ao tratamento. Parâmetro calculado com base em fórmula constante em protocolo. O escore total será registrado no E-CRF.	Médico P.I
<i>Teste de gravidez</i>	Na etapa de triagem será realizado um teste de gravidez com soro ou urina para mulheres que não estejam na pós-menopausa ou não sejam cirurgicamente estéreis. A positividade sinaliza um critério de exclusão do estudo. Os resultados deverão ser reportados no E-CRF.	Médico P.I
<i>Exames de hematologia, bioquímica</i>	A descrição completa de todos os exames que deverão	Médico P.I

<i>sanguínea e urinálise</i>	ser solicitados está no protocolo, sendo basicamente exames hematológicos, de coagulação sanguínea, função hepática, função renal, enzimas séricas, eletrólitos, glicemia, colesterol e proteínas totais/albumina. Estes exames serão solicitados via AGHU e serão realizados no laboratório do HUSM. Os resultados serão registrados no E-CRF.	
<i>Ferro (Fe), TIBC, saturação de ferro-transferrina e hepcidina</i>	Exames complementares envolvidos com o mecanismo molecular relacionado à droga. As amostras para estes exames serão coletadas e destinadas a laboratório central. Os materiais necessários e informações necessárias ao envio serão fornecidos pelo patrocinador.	Farmacêutico Coordenadores
<i>CrCl do soro Creatinina</i>	A estimativa da depuração da creatinina a partir de amostra sérica será realizada para todos os potenciais participantes na avaliação inicial, sendo parâmetro para ajuste de dose de acordo com cálculo previamente estabelecido em protocolo. Os exames necessários a realização para estimativa do DCE, serão realizados no laboratório local, e registrados no E-CRF.	Médico P.I
<i>Sinais Vitais</i>	A pressão arterial (sistólica/diastólica), a temperatura corporal, a pulsação e a frequência respiratória serão medidas na triagem e em pontos de tempo especificado. Os sinais vitais serão registrados no mínimo três vezes por dia em intervalos igualmente espaçados ao longo de 24 horas enquanto o paciente estiver hospitalizado e recebendo tratamento. A avaliação dos registros será realizada pelo investigador ou sub-investigador.	Coordenadores Médico P.I
<i>Eletrocardiograma de 12 derivações</i>	Será obtido um ECG de 12 derivações na triagem. Os seguintes parâmetros serão registrados: frequência cardíaca, intervalo PR, intervalo RR, duração QRS e intervalo QT. O julgamento de normalidade dos dados poderá ser realizado pelo investigador ou sub-investigador. Os ECGs obtidos no HUSM dentro de 48 horas antes da assinatura do TCLE poderão ser aceitos como linha basal. Todos os dados deverão ser registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para cultura</i>	Amostras clínicas deverão obtidas 48 horas antes do início da terapia, sendo as amostras encaminhadas para laboratório central para identificação. Os exames culturais deverão ter seu registro efetuado no E-CRF. Todos os patógenos isolados serão congelados armazenados e encaminhados para envio a laboratório central.	Microbiologista Coordenadores
<i>Avaliação de evento adverso</i>	Para os devidos fins, um EA pode ser qualquer sinal desfavorável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associados ao produto experimental. Os EAs serão classificados por classes de sistemas de órgãos e através do termo preferido usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedRA). Os EAs devem ser avaliados pela equipe médica e registrados no E-CRF, incluindo a data de início, a data da avaliação do resultado, a gravidade, a seriedade, a relação com o tratamento do estudo, e as ações tomadas.	Médico P.I
<i>Estado vital</i>	Será efetuado registro no E-CRF do estado vital do paciente, que consiste basicamente a sobrevivência ou óbito do participante de pesquisa. Caso seja registrado óbito deverá constar a data e a <i>causa mortis</i> , se o evento ocorrer durante o estudo.	Médico P.I

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE**S -649266 (Cefiderocol)****Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM****RANDOMIZAÇÃO**

Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Randomização dos participantes para um dos braços do estudo (Intervenção x BAT)</i>	Trata-se de um ensaio clínico randomizado e não cego. Os tratamentos serão randomizados para os números de identificação do sujeito em uma proporção 2:1, ou seja, para S-649266 e BAT respectivamente. A randomização será realizada pelo sistema IWRS ou IVRS. Depois que o sistema IWRS/IVRS centralizado aceitou e randomizou o paciente para um dos grupos de tratamento, o farmacêutico dispensador preparará a administração do medicamento alocado. Na data de randomização será baseado no ajuste de dose renal de acordo com o ClCr de acordo com a equação de Cockcroft-Gault, com o estabelecimento de dosagem para paciente com disfunção renal.	Farmacêutico
<i>Determinação do BAT</i>	O regime estabelecimento para controle será estabelecido pela equipe do centro como o melhor regime disponível, a ser disponibilizado no centro de localização do estudo. Para efeitos do regime controle (BAT) podem ser utilizados regimes por um esquema combinado de até três antibacterianos contra bactérias produtoras de carbapenemase. Os regimes estabelecidos para o BAT serão individualizados com base nos critérios institucionais para tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos produtores de carbapenemase. Basicamente constituirão de esquemas contendo aminoglicosídeos, polimixinas, gliciliclinas ou da ainda a combinação de carbapenêmicos.	Médico P.I Médico S.I
<i>Considerações sobre a randomização</i>	A randomização realizada por sistema específico fornecido pela CRO será realizada pelo método de minimização estocástica usando o local de infecção, o escore APACHE II e a localização do estudo. Esse método permite minimizar o desequilíbrio entre as características de base dos sujeitos randomizados, visando a trazer maior robustez ao estudo, e evitar vieses.	Toda equipe
<i>Considerações sobre a população a ser randomizada</i>	A população com PAH/PAV/PACS será de aproximadamente 50% dos pacientes randomizados; a ITUc é limitada a não mais do que 30% dos pacientes randomizados e o restante dos pacientes serão incluídos no diagnóstico de ICS/Sepse.	Médico P.I Médico S.I

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE**S -649266 (Cefiderocol)****Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM****TRATAMENTO – DIA 1**

Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Sinais vitais</i>	Consiste da verificação da pressão arterial (sistólica/diastólica), a temperatura corporal, a pulsação e a frequência respiratória serão medidas na triagem e em pontos de tempo especificado. Os sinais vitais serão registrados no mínimo três vezes por dia em intervalos igualmente espaçados ao longo de 24 horas enquanto o paciente estiver hospitalizado e recebendo tratamento.	Coordenadores
<i>Preparação da Intervenção</i>	Este procedimento consiste basicamente da preparação do produto em investigação para infusão em participantes de pesquisa. O preparo da medicação será realizado em capela de fluxo laminar garantindo a integridade da medicação e consiste em reconstituir o conteúdo total do frasco-ampola, e preparar em bolsa de acordo com o ajuste de dosagem de acordo com a função renal. A dosagem preconizada de S-649266 é 2 g com intervalos de 8 horas. A solução reconstituída poderá ser em volume de SF no mínimo 100 mL, podendo ser usados volumes maiores caso haja qualquer evento relacionado a infusão.	Farmacêutico
<i>Preparação do BAT</i>	O será fornecido localmente pelos centros de estudo, sendo determinado pelo investigador para cada diagnóstico de infecção. Após ser determinado o regime do BAT, a preparação será efetuada em capela de fluxo laminar, garantindo a integridade da medicação, de acordo com os protocolos institucionais de preparo e diluição de medicamentos.	Farmacêutico
<i>Administração do tratamento</i>	Os tratamentos com S-649266 serão administrados a cada 8 horas (3 administrações em 24 horas), sendo infundidos em 3 horas. Os tempos de infusão deverão ser devidamente respeitados visando a eficácia do tratamento, uma vez que infusão em intervalos menores, configuram-se como desvios de protocolo e podem comprometer de alguma forma a eficácia do tratamento.	Coordenadores
<i>Administração do controle</i>	O regime de BAT obedecerá aos esquemas ofertados pela instituição. A administração será realizada de acordo com os guias de institucionais de infusão de medicamentos, com base na terapia estabelecida pelo investigador.	Coordenadores
<i>Avaliação de evento adverso</i>	Para os devidos fins, um EA pode ser qualquer sinal desfavorável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associados ao produto experimental. Os EAs serão classificados por classes de sistemas de órgãos e através de termo preferido usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedRA). Os EAs devem ser avaliados pela equipe médica e registrados no E-CRF, incluindo a data de início, a data da avaliação do resultado, a gravidade, a seriedade, a relação com o tratamento do estudo, e as ações tomadas.	Médico P.I
<i>Terapia concomitante</i>	A terapia concomitante consiste em medicamentos que podem ser prescritos em conjunto com S-649266. Como terapias concomitantes podem ser adicionados	

	medicamentos que não possuem ação contra germes gram-negativos, sendo liberada a terapia para infecções suspeitas ou confirmadas causadas por gram-positivos. Os pacientes randomizados para S-649266 podem receber um segundo antibiótico contra um patógeno gram-negativo que não seja baseado em polimixinas, cefalosporinas/carbapenens associados a inibidores de beta-lactamase.	Médico P.I Médico S.I
<i>Estado vital</i>	Será efetuado registro no E-CRF do estado vital do paciente, que consiste basicamente a sobrevivência ou óbito do participante de pesquisa. Caso seja registrado óbito deverá constar a data e a <i>causa mortis</i> , se o evento ocorrer durante o estudo.	Médico P.I

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE**S -649266 (Cefiderocol)****Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM****ATIVIDADES DIÁRIAS - TRATAMENTO**

Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Sinais vitais</i>	Consiste da verificação da pressão arterial (sistólica/diastólica), a temperatura corporal, a pulsação e a frequência respiratória serão medidas na triagem e em pontos de tempo especificado. Os sinais vitais serão registrados no mínimo três vezes por dia em intervalos igualmente espaçados ao longo de 24 horas enquanto o paciente estiver hospitalizado e recebendo tratamento.	Coordenadores
<i>Preparação da Intervenção</i>	Este procedimento consiste basicamente da preparação do produto em investigação para infusão em participantes de pesquisa. O preparo da medicação será realizado em capela de fluxo laminar garantindo a integridade da medicação e consiste em reconstituir o conteúdo total do frasco-ampola, e preparar em bolsa de acordo com o ajuste de dosagem de acordo com a função renal. A dosagem preconizada de S-649266 é 2 g com intervalos de 8 horas. A solução reconstituída poderá ser em volume de SF no mínimo 100 mL, podendo ser usados volumes maiores caso haja qualquer evento relacionado a infusão.	Farmacêutico
<i>Preparo do BAT</i>	O será fornecido localmente pelos centros de estudo, sendo determinado pelo investigador para cada diagnóstico de infecção. Após ser determinado o regime do BAT, a preparação será efetuada em capela de fluxo laminar, garantindo a integridade da medicação, de acordo com os protocolos institucionais de preparo e diluição de medicamentos.	Farmacêutico
<i>Administração do tratamento</i>	Os tratamentos com S-649266 serão administrados a cada 8 horas (3 administrações em 24 horas), sendo infundidos em 3 horas. Os tempos de infusão deverão ser devidamente respeitados visando a eficácia do tratamento, uma vez que infusão em intervalos menores, configuram-se como desvios de protocolo e podem comprometer de alguma forma a eficácia do tratamento.	Coordenadores
<i>Administração do controle</i>	O regime de BAT obedecerá aos esquemas ofertados pela instituição. A administração será realizada de acordo com os guias de institucionais de infusão de medicamentos, com base na terapia estabelecida pelo investigador.	Coordenadores
<i>Terapia concomitante</i>	A terapia concomitante consiste em medicamentos que podem ser prescritos em conjunto com S-649266. Como terapias concomitantes podem ser adicionados terapias que não possuem ação contra germes gram-negativos, sendo liberada a terapia para infecções suspeitas ou confirmadas causadas por gram-positivos. Os pacientes randomizados para S-649266 podem receber um segundo antibiótico contra um patógeno gram-negativo que não seja baseado em polimixinas, cefalosporinas/carbapenens associados a inibidores de beta-lactamase	Médico P.I Médico S.I
<i>Hospitalização</i>	Consiste basicamente em informar a fonte de internação (residencial, clínica, em instalação de cuidados especializados, em unidade de internação intensiva) tipo de internação (eletiva, urgente, emergente), principal local de tratamento, data do início do tratamento.	Médico P.I

<p><i>Ajuste de dose considerando a função renal</i></p>	<p>O regime de dose proposto do S-649266 para o tratamento de infecções sérias ou com risco de morte é 2g com intervalos de 8 horas em uma infusão de 3 horas. O ajuste pela função renal com base no grau de comprometimento, com base na TGFe. A função renal avaliada na AI para determinar se houve alterações na mesma como resultado do tratamento. O principal objetivo disso é garantir que os níveis do medicamento se mantenham em um intervalo seguro e terapêutico. Se a função renal se alterar durante o tratamento será necessário um ajuste de dose conforme o descrito em protocolo.</p>	<p>Médico P.I Médico S.I Farmacêutico</p>
<p><i>Reposição na hemodiálise</i></p>	<p>O S-649266 é filtrado na hemodiálise, portanto uma dose suplementar de 0,75 g que deverá ser administrada após a conclusão da HD intermitente em infusão por 3 horas. Se a dose suplementar se sobrepuer à próxima dose regular, o investigador pode ignorar a próxima dose com intervalo de 12 horas ou a dose suplementar para evitar uma exposição excessiva e complexidade da operação clínica. Recomenda-se que nos dias em que houver diálise a próxima dose seja realizada após a diálise.</p>	<p>Médico P.I Farmacêutico</p>

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE S -649266 Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM		
TRATAMENTO – AVALIAÇÃO INICIAL (AI) – Dia 03 e 04		
Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>	A descrição completa de todos os exames que deverão ser solicitados está no protocolo, sendo basicamente exames hematológicos, de coagulação sanguínea, função hepática, função renal, enzimas séricas, eletrólitos, glicemia, colesterol e proteínas totais/albumina. Estes exames serão solicitados via AGHU e serão realizados no laboratório do HUSM. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>CrCl do soro creatinina</i>	A estimativa da depuração da creatinina a partir de amostra sérica será realizada para todos os potenciais participantes na avaliação inicial, sendo parâmetro para ajuste de dose de acordo com cálculo previamente estabelecido em protocolo. Os exames necessários a realização para estimativa do DCE, serão realizados no laboratório local, e registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>CrCl da creatinina urinária</i>	Para pacientes com TGFe ≥ 90 mL/mim/1,72 m ² na linha basal, amostras de urina serão coletadas em um intervalo de 2 horas ou de até 8 horas. O volume total de urina e a concentração de creatinina na urina serão medidos e registrados no E-CRF. Com base neste critério poderá ser efetuado ajuste conforme fórmulas e tabelas de ajuste de dose na presença de disfunção renal.	Coordenadores
<i>Sinais vitais</i>	A pressão arterial (sistólica/diastólica), a temperatura corporal, a pulsação e a frequência respiratória serão medidas na triagem e em pontos de tempo especificado. Os sinais vitais serão registrados no mínimo três vezes por dia em intervalos igualmente espaçados ao longo de 24 horas enquanto o paciente estiver hospitalizado e recebendo tratamento. A avaliação dos registros será realizada pelo investigador ou sub-investigador.	Coordenadores Médico S.I
<i>ECG de 12 derivações</i>	Será obtido um ECG de 12 derivações na triagem. Os seguintes parâmetros serão registrados: frequência cardíaca, intervalo PR, intervalo RR, duração QRS e intervalo QT. O julgamento de normalidade dos dados poderá ser realizado pelo investigador ou sub-investigador.	Médico S.I
<i>Preparação da Intervenção ou controle</i>	Este procedimento consiste basicamente da preparação do produto em investigação para infusão em participantes de pesquisa. O preparo da medicação será realizado em capela de fluxo laminar garantindo a integridade da medicação e consiste em reconstituir o conteúdo total do frasco-ampola, e preparar em bolsa de acordo com o ajuste de dosagem de acordo com a função renal. A dosagem preconizada de S-649266 é 2 g com intervalos de 8 horas. A solução reconstituída poderá ser em volume de SF no mínimo 100 mL, podendo ser usados volumes maiores caso haja qualquer evento relacionado a infusão. A preparação do BAT obedecerá aos guias e protocolos institucionais.	Farmacêutico
<i>Administração do tratamento</i>	Os tratamentos com S-649266 serão administrados a cada 8 horas (3 administrações em 24 horas), sendo infundidos em 3 horas. Os tempos de infusão deverão ser devidamente respeitados visando a eficácia do tratamento,	Coordenadores

	uma vez que infusão em intervalos menores, configuram-se como desvios de protocolo e podem comprometer de alguma forma a eficácia do tratamento.	
<i>Administração do controle</i>	O regime de BAT obedecerá aos esquemas ofertados pela instituição. A administração será realizada de acordo com os guias de institucionais de infusão de medicamentos, com base na terapia estabelecida pelo investigador.	Coordenadores
<i>Coleta de amostra para PK/PD</i>	Todos os participantes de pesquisa tratados com o S-649266 terão sangue colhido para amostragem PK esparsa das concentrações plasmáticas do medicamento em estudo. A data e a hora real da coleta serão registradas. A amostragem sanguínea para PK ocorrerá no dia 3 (depois de no mínimo 6 doses do medicamento) em quatro pontos no tempo (1) hora antes do início da infusão, (2) 1 hora após o início da infusão, (3) no final da infusão e (4) 1 hora após o término da infusão. A data e a hora da coleta deverão ser registradas no E-CRF.	Farmacêutico
<i>Processamento da amostra para PK/PD</i>	As amostras de sangue serão enviadas para um laboratório bioanalítico designado para a análise da concentração do medicamento. Os procedimentos referentes a coleta, manuseio, rotulagem, armazenamento e envio de amostras devem obedecer ao descrito em protocolos e anexos. Os materiais para envio de amostras serão fornecidos pela CRO.	Coordenadores
<i>Resultado clínico</i>	O resultado clínico deverá ser avaliado investigador principal de acordo com os critérios de infecção por sítio. Os resultados podem ser reportados como cura clínica, falha clínica de acordo com a avaliação médica dos quadros infecciosos, de acordo com os critérios de avaliação pré-estabelecidos na linha basal, e a comparação após o 3º dia de terapia. O resultado também pode ser indeterminado caso haja a perda do acompanhamento, de modo que a avaliação não possa ser feita.	Médico P.I
<i>Tecidos ou fluidos para culturas microbiológicas</i>	Amostras clínicas deverão ser obtidas nessa avaliação. As amostras encaminhadas para laboratório central para identificação. Os exames culturais deverão ter seu registro efetuado no E-CRF. Todos os patógenos isolados serão congelados armazenados e encaminhados para envio a laboratório central.	Microbiologista Coordenadores
<i>Resultado microbiológico</i>	Os resultados microbiológicos serão realizados na avaliação inicial, com base nos resultados nas culturas obtidas nas linhas basais, de acordo com os critérios estabelecidos para cada sítio infeccioso. Os resultados podem indicar a erradicação do germe ou falha do tratamento, indicando a recorrência do germe. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico P.I
<i>Avaliação de evento adverso</i>	Para os devidos fins, um EA pode ser qualquer sinal desfavorável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associados ao produto experimental. Os EAs serão classificados por classes de sistemas de órgãos e através de termo preferido usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedRA). Os EAs devem ser avaliados pela equipe médica e registrados no E-CRF, incluindo a data de início, a data da avaliação do resultado, a gravidade, a seriedade, a relação com o tratamento do estudo, e as ações tomadas.	Médico P.I
<i>Terapia concomitante</i>	A terapia concomitante consiste outros medicamentos que podem ser prescritos em conjunto com S-649266. Como	Médico P.I Médico S.I

	terapias concomitantes podem ser adicionados medicamentos que não possuem ação contra germes gram-negativos, sendo liberada a terapia para infecções suspeitas ou confirmadas causadas por gram-positivos. Os pacientes randomizados para S-649266 podem receber um segundo antibiótico contra um patógeno gram-negativo que não seja baseado em polimixinas, cefalosporinas/carbapenens associados a inibidores de beta-lactamase.	
<i>Estado vital</i>	Será efetuado registro no E-CRF do estado vital do paciente, que consiste basicamente a sobrevivência ou óbito do participante de pesquisa. Caso seja registrado óbito deverá constar a data e a <i>causa mortis</i> , se o evento ocorrer durante o estudo.	Médico P.I

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE		
S -649266 (Cefiderocol)		
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM		
TRATAMENTO – DIA 14		
(Considerar se o tratamento for superior a 14 dias)		
Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Exame físico</i>	O exame será relevante ao quadro clínico atual do paciente nos pontos de avaliação descritos em protocolo. O exame deve ser realizado de acordo com a prática normal do hospital. Achados clinicamente significativos identificados no exame clínico serão registrados como um evento adverso. O peso e a altura serão registrados no E-CRF.	Médico S.I Médico S.I
<i>Escala do coma Glasgow</i>	A escala de coma de Glasgow (GCS) será estimada com base nos critérios: ocular, verbal e motor. O investigador ou o designado calcularão a escala de coma de Glasgow de acordo com o apêndice 5 (descrito em protocolo), registrarão no documentos-fonte e a usarão para concluir os escores APACHE II e SOFA no E-CRF.	Médico S.I
<i>Escore SOFA</i>	A utilização do escore SOFA é um sistema de classificação para determinar a extensão da função ou da taxa de falha de órgão de um paciente. O escore se baseia em seis classificações diferentes, cada uma para os sistemas, cardiovascular, hepático, de coagulação, renal e neurológico. O investigador ou o colaborador designado coletarão e registrarão os escores SOFA. Será efetuado o registro dos dados obtidos no E-CRF.	Médico S.I
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>	Os sinais e sintomas gerais de infecção incluindo fadiga calafrios/tremores mal-estar, náuseas ou vômitos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos e comparados os com sinais obtidos no décimo quarto dia de terapia. Os sinais serão avaliados de maneira similar entre as avaliações e qualquer outro novo sinal que possa ocorrer no decorrer do estudo será registrado. Resultados serão registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Estado de oxigenação</i>	Se aplica a pacientes que estão recebendo tratamento de inalação de oxigênio, o estado de oxigenação do sujeito, incluindo PaO ₂ , PaCO ₂ , FiO ₂ e saturação de O ₂ será determinado como relevante por oximetria de pulso ou medida de gasometria arterial. Os valores deverão ser registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>	Sinais e sintomas de PAH, PAV ou PACS como produção de expectoração, agravamento de secreções traqueais, tosse, dispneia (incluindo retrações), dor torácica, sibilância, estertores, roncosp, egofonia, maciez à percussão e ruídos respiratórios brônquicos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos, serão novamente avaliados. Qualquer novo sinal ou sintoma de infecção no decorrer do tempo também serão avaliados. Todos os registros deverão ser realizados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>	O escore clínico de infecção pulmonar (CPIS) é um substituto para o diagnóstico e resposta ao tratamento. Parâmetro calculado com base em fórmula constante em protocolo. O escore total será registrado no E-CRF.	Médico S.I

<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>	A descrição completa de todos os exames que deverão ser solicitados está no protocolo, sendo basicamente exames hematológicos, de coagulação sanguínea, função hepática, função renal, enzimas séricas, eletrólitos, glicemia, colesterol e proteínas totais/albumina. Estes exames serão solicitados via AGHU e serão realizados no laboratório do HUSM. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Sinais vitais</i>	A pressão arterial (sistólica/diastólica), a temperatura corporal, a pulsação e a frequência respiratória serão medidas na triagem e em pontos de tempo especificado. Os sinais vitais serão registrados no mínimo três vezes por dia em intervalos igualmente espaçados ao longo de 24 horas enquanto o paciente estiver hospitalizado e recebendo tratamento. A avaliação dos registros será feita pelo investigador ou subinvestigador.	Coordenadores Médico S.I
<i>Preparação da intervenção ou controle</i>	Este procedimento consiste basicamente da preparação do produto em investigação para infusão em participantes de pesquisa. O preparo da medicação será realizado em capela de fluxo laminar garantindo a sua integridade e consiste em reconstituir o conteúdo total do frasco-ampola, e preparar em bolsa de acordo com o ajuste de dosagem de acordo com a função renal. A dosagem preconizada de S-649266 é 2 g com intervalos de 8 horas. A solução reconstituída poderá ser em volume de SF no mínimo 100 mL, podendo ser usados volumes maiores caso haja qualquer evento relacionado a infusão.	Farmacêutico
<i>Administração do medicamento</i>	Os tratamentos com S-649266 serão administrados a cada 8 horas (3 administrações em 24 horas), sendo infundidos em 3 horas. Os tempos de infusão deverão ser devidamente respeitados visando a eficácia do tratamento, uma vez que infusão em intervalo menor, configuram-se como desvios de protocolo e podem comprometer de alguma forma a eficácia do tratamento.	Coordenadores
<i>Administração do controle</i>	O regime de BAT obedecerá aos esquemas ofertados pela instituição. A administração será realizada de acordo com os guias de institucionais de infusão de medicamentos, e com base na terapia estabelecida pelo investigador.	Coordenadores
<i>Resultado clínico</i>	O resultado clínico deverá ser avaliado investigador principal de acordo com os critérios de infecção por sítio. Os resultados podem ser reportados como cura clínica, falha clínica de acordo com a avaliação médica dos quadros infecciosos, de acordo com os critérios de avaliação pré-estabelecidos na linha basal, e a comparação após o 14º dia de terapia. O resultado também pode ser indeterminado caso haja a perda do acompanhamento.	Médico P.I
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para culturas microbiológicas</i>	Amostras clínicas deverão ser obtidas nessa avaliação. As amostras encaminhadas para laboratório central para identificação. Os exames culturais deverão ter seu registro efetuado no E-CRF. Todos os patógenos isolados serão congelados armazenados e encaminhados para envio a laboratório central.	Microbiologista Coordenadores
<i>Resultados microbiológicos</i>	Os resultados microbiológicos serão realizados nas datas previstas para o final do tratamento e comparados com os culturais obtidos nas linhas basais, de acordo com os critérios estabelecidos para cada sítio infeccioso. Os resultados podem indicar a erradicação do germe ou falha do tratamento, indicando a recorrência da infecção. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico S.I

<i>Avaliação de evento adverso</i>	Para os devidos fins, um EA pode ser qualquer sinal desfavorável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associados ao produto experimental. Os EAs serão classificados por classes de sistemas de órgãos e através de termo preferido usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedRA). Os EAs devem ser avaliados pela equipe médica e registrados no E-CRF, incluindo a data de início, a data da avaliação do resultado, a gravidade, a seriedade, a relação com o tratamento do estudo, e as ações tomadas.	Médico P.I
<i>Terapia concomitante</i>	A terapia concomitante consiste outros medicamentos que podem ser prescritos em conjunto com S-649266. Como terapias concomitantes podem ser adicionados medicamentos que não possuem ação contra germes gram-negativos, sendo liberada a terapia para infecções suspeitas ou confirmadas causadas por gram-positivos. Os pacientes randomizados para S-649266 podem receber um segundo antibiótico contra um patógeno gram-negativo que não seja baseado em polimixinas, cefalosporinas/carbapenens associados a inibidores de beta-lactamase.	Médico P.I Médico S.I
<i>Estado vital</i>	Será efetuado registro no E-CRF do estado vital do paciente, que consiste basicamente a sobrevivência ou óbito do participante de pesquisa. Caso seja registrado óbito deverá constar a data e a <i>causa mortis</i> , se o evento ocorrer durante o estudo.	Médico P.I

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE**S -649266 (Cefiderocol)****Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM****FINAL DO TRATAMENTO (EOT)**

Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Exame físico</i>	Um exame físico completo deverá ser realizado na data de finalização do estudo. O exame será relevante ao quadro clínico atual do paciente na data em que o tratamento intervenção for concluído. O exame deve ser realizado de acordo com a prática normal do hospital. Achados clinicamente significativos identificados no exame clínico serão registrados como um evento adverso. O peso e a altura serão registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Escala de coma de Glasgow</i>	A escala de coma de Glasgow (GCS) será estimada com base nos critérios: ocular, verbal e motor. O investigador ou o designado calcularão a escala de coma de Glasgow de acordo com o apêndice 5 (descrito em protocolo), registrarão nos documentos-fonte e a usarão para concluir os escores APACHE II e SOFA no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Escore SOFA</i>	A utilização do escore SOFA é um sistema de classificação para determinar a extensão da função ou da taxa de falha de órgão de um paciente. O escore se baseia em seis classificações diferentes, cada uma para os sistemas cardiovascular, hepático, de coagulação, renal e neurológico. O investigador ou o colaborador designado coletarão e registrarão os escores SOFA. Será efetuado o registro dos dados obtidos no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>	Os sinais e sintomas gerais de infecção incluindo fadiga calafrios/tremores mal-estar, náuseas ou vômitos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos e comparados com sinais obtidos na linha basal, nas datas de seguimento e ao final do tratamento. Os sinais serão avaliados de maneira similar entre as avaliações e qualquer outro novo sinal que possa ocorrer no decorrer do estudo será registrado. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Estado de oxigenação</i>	Se aplica a pacientes que estão recebendo tratamento de inalação de oxigênio, o estado de oxigenação do sujeito, incluindo PaO ₂ , PaCO ₂ , FiO ₂ e saturação de O ₂ será determinado como relevante por oximetria de pulso ou medida de gasometria arterial. Os valores deverão ser registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>	Sinais e sintomas de PAH, PAV ou PACS como produção de expectoração, agravamento de secreções traqueais, tosse, dispneia (incluindo retrações), dor torácica, sibilância, estertores, roncosp, egofonia, maciez à percussão e ruídos respiratórios brônquicos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos, serão novamente avaliados. Qualquer novo sinal ou sintoma de infecção no decorrer do tempo também deverão ser avaliados. Todos os registros deverão ser realizados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I

<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>	O escore clínico de infecção pulmonar (CPIS) é um substituto para o diagnóstico e resposta ao tratamento. Parâmetro calculado com base em fórmula constante em protocolo. O escore total será registrado no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>	A descrição completa de todos os exames que deverão ser solicitados está no protocolo, sendo basicamente exames hematológicos, de coagulação sanguínea, função hepática, função renal, enzimas séricas, eletrólitos, glicemia, colesterol e proteínas totais/albumina. Estes exames serão solicitados via AGHU e serão realizados no laboratório do HUSM. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Sinais vitais</i>	A pressão arterial (sistólica/diastólica), a temperatura corporal, a pulsação e a frequência respiratória serão medidas na triagem e em pontos de tempo especificado. Os sinais vitais serão registrados no mínimo três vezes por dia em intervalos igualmente espaçados ao longo de 24 horas enquanto o paciente estiver hospitalizado e recebendo tratamento. A avaliação dos registros será realizada pelo investigador ou subinvestigador.	Coordenadores Médico P.I
<i>Administração do medicamento</i>	Os tratamentos com S-649266 serão administrados a cada 8 horas (três administrações em 24 horas), sendo infundidos em 3 horas. Os tempos de infusão deverão ser devidamente respeitados visando a eficácia do tratamento, uma vez que infusão em intervalo menor, configuram-se como desvios de protocolo e podem comprometer de alguma forma a eficácia do tratamento.	Coordenadores
<i>Administração do controle</i>	O regime de BAT obedecerá aos esquemas ofertados pela instituição. A administração será realizada de acordo com os guias de institucionais de infusão de medicamentos, com base na terapia estabelecida pelo investigador.	Coordenadores
<i>Resultado clínico</i>	O resultado clínico deverá ser avaliado investigador principal de acordo com os critérios de infecção por sítio. Os resultados podem ser reportados como cura clínica, falha clínica de acordo com a avaliação médica dos quadros infecciosos, de acordo com os critérios de avaliação pré-estabelecidos na linha basal, e a comparação ao final do tratamento. O resultado também pode ser indeterminado caso haja a perda do acompanhamento, de modo que a avaliação não possa ser feita.	Médico P.I Médico S.I
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para culturas microbiológicas</i>	Amostras clínicas deverão ser obtidas nessa avaliação. As amostras encaminhadas para laboratório central para identificação. Os exames culturais deverão ter seu registro efetuado no E-CRF. Todos os patógenos isolados serão congelados armazenados e encaminhados para envio a laboratório central.	Microbiologista Coordenadores
<i>Resultado microbiológico</i>	Os resultados microbiológicos serão realizados nas datas previstas para o final do tratamento e comparados com os culturais obtidos nas linhas basais, de acordo com os critérios estabelecidos para cada sítio infeccioso. Os resultados podem indicar a erradicação do germe ou falha do tratamento, indicando a recorrência da infecção. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Avaliação de evento adverso</i>	Para os devidos fins, um EA pode ser qualquer sinal desfavorável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associados ao produto experimental. Os EAs serão classificados por classes de sistemas de órgãos e/ou usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedRA). Os EAs	Médico P.I

	devem ser avaliados pela equipe médica e registrados no E-CRF, incluindo a data de início, a data de avaliação do resultado, a gravidade, a seriedade, a relação com o tratamento do estudo, e as ações tomadas.	
<i>Terapia concomitante</i>	A terapia concomitante consiste a medicamentos que foram prescritas em conjunto com S-649266. Os pacientes que permanecerem em unidades de internação na data de 28 dias após o final do tratamento, poderão continuar recebendo outros antibióticos caso seja necessário (caso seja identificado novo foco infeccioso).	Médico P.I Médico S.I
<i>Estado vital</i>	Será efetuado registro no E-CRF do estado vital do paciente, que consiste basicamente a sobrevivência ou óbito do participante de pesquisa. Caso seja registrado óbito, deverá constar a data e a <i>causa mortis</i> , se o evento ocorrer durante o estudo.	Médico P.I

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE		
S -649266 (Cefiderocol)		
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM		
TESTE DE CURA (TOC)		
Sete (7) dias após o final do tratamento (EOT)		
Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Exame físico</i>	Um exame físico relevante ao quadro clínico do paciente deverá ser realizado na data prevista para 7 dias após o término da terapia. O exame deve ser realizado de acordo com a prática normal do hospital. Achados clinicamente significativos identificados no exame clínico serão registrados como evento adverso. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Escala de coma de Glasgow</i>	A escala de coma de Glasgow (GCS) será estimada com base nos critérios: ocular, verbal e motor. O investigador ou o designado calcularão a escala de coma de Glasgow de acordo com o apêndice 5 (descrito em protocolo), registrarão nos documentos-fonte e a usarão para concluir os escores APACHE II e SOFA no E-CRF.	Médico S.I
<i>Escore SOFA</i>	A utilização do escore SOFA é um sistema de classificação para determinar a extensão da função ou da taxa de falha de órgão de um paciente. O escore se baseia em seis classificações diferentes, cada uma para os sistemas cardiovascular, hepático, de coagulação, renal e neurológico. O investigador ou o colaborador designado coletarão e registrarão os escores SOFA. Será efetuado o registro dos dados obtidos no E-CRF.	Médico S.I
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>	Os sinais e sintomas gerais de infecção incluindo fadiga calafrios/tremores mal-estar, náuseas ou vômitos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos e comparados com sinais obtidos na linha basal, nas datas de seguimento e ao final do tratamento. Os sinais serão avaliados de maneira similar entre as avaliações e qualquer outro novo sinal que possa ocorrer no decorrer do estudo deverá ser registrado no E-CRF.	Médico S.I
<i>Estado de oxigenação</i>	Se aplica a pacientes que estão recebendo tratamento de inalação de oxigênio, o estado de oxigenação do sujeito, incluindo PaO ₂ , PaCO ₂ , FiO ₂ e saturação de O ₂ será determinado como relevante por oximetria de pulso ou medida de gasometria arterial. Os valores deverão ser registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>	Sinais e sintomas de PAH, PAV ou PACS como produção de expectoração, agravamento de secreções traqueais, tosse, dispneia (incluindo retrações), dor torácica, sibilância, estertores, roncosp, egofonia, maciez à percussão e ruídos respiratórios brônquicos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos, serão novamente avaliados. Qualquer novo sinal ou sintoma de infecção no decorrer do tempo também serão avaliados. Todos os registros deverão ser realizados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>	O escore clínico de infecção pulmonar (CPIS) é um substituto para o diagnóstico e resposta ao tratamento. Parâmetro calculado com base em fórmula constante em protocolo. O escore total será registrado no E-CRF.	Médico S.I

<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>	A descrição completa de todos os exames que deverão ser solicitados está no protocolo, sendo basicamente exames hematológicos, de coagulação sanguínea, função hepática, função renal, enzimas séricas, eletrólitos, glicemia, colesterol e proteínas totais/albumina. Estes exames serão solicitados via AGHU e serão realizados no laboratório do HUSM. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Ferro (Fe), TIBC, saturação de ferro-transferrina e hepcidina</i>	Exames complementares envolvidos com o mecanismo molecular relacionado à droga. As amostras para estes exames serão coletadas e destinadas a laboratório central. Os materiais necessários e informações necessárias ao envio serão fornecidos pelos patrocinadores.	Farmacêutico Coordenadores
<i>Sinais vitais</i>	A pressão arterial (sistólica/diastólica), a temperatura corporal, a pulsação e a frequência respiratória serão medidas na triagem e em pontos de tempo especificados. Os sinais vitais serão registrados no mínimo três vezes por dia em intervalos igualmente espaçados ao longo de 24 horas enquanto o paciente estiver hospitalizado. A avaliação dos registros será realizada pelo investigador ou subinvestigador.	Coordenadores
<i>Resultado clínico</i>	O resultado clínico deverá ser avaliado investigador principal de acordo com os critérios de infecção por sítio. Os resultados podem ser reportados como cura clínica ou falha clínica de acordo com a avaliação médica dos quadros infecciosos, de com base nos critérios de avaliação pré-estabelecidos na linha basal, e a comparação ao final do tratamento. O resultado também pode ser indeterminado caso haja a perda do acompanhamento, de modo que a avaliação não possa ser feita.	Médico P.I
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para culturas microbiológicas</i>	Amostras clínicas deverão ser obtidas nessa avaliação. As amostras encaminhadas para laboratório central para identificação. Os exames culturais deverão ter seu registro efetuado no E-CRF. Todos os patógenos isolados serão congelados, armazenados e encaminhados para laboratório central.	Microbiologista Coordenadores
<i>Resultado microbiológico</i>	Os resultados microbiológicos serão realizados nesta avaliação e comparados com demais culturais obtidos nas linhas basais e subsequentes, de acordo com os critérios estabelecidos para cada sítio infeccioso. Os resultados podem indicar a erradicação do germe ou falha do tratamento, indicando a recorrência da infecção. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Avaliação de evento adverso</i>	Para os devidos fins, um EA pode ser qualquer sinal desfavorável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associados ao produto experimental. Os EAs serão classificados por classes de sistemas de órgãos, e através de termo preferido usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedRA). Os EAs devem ser avaliados pela equipe médica, e registrados no E-CRF, incluindo a data de início, a data da avaliação do resultado, a gravidade, a seriedade, a relação com o tratamento do estudo, e as ações tomadas.	Médico P.I
<i>Terapia concomitante</i>	A terapia concomitante consiste a terapia que foram prescritas em conjunto com S-649266. Os pacientes que permanecerem em unidades de internação com possibilidade de outro foco infeccioso na data de 7 dias após o final do tratamento, poderão continuar recebendo outros antibióticos caso seja necessário (caso seja identificado novo foco infeccioso).	Médico P.I Médico S.I
<i>Estado vital</i>	Será efetuado registro no E-CRF do estado vital do paciente, que consiste basicamente a sobrevivência ou óbito do	Médico P.I

	participante de pesquisa. Caso seja registrado óbito, deverá constar a data e a <i>causa mortis</i> , se o evento ocorrer durante o estudo.	
--	---	--

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE

S -649266 (Cefiderocol)

Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM

ACOMPANHAMENTO (FUP)

Catorze (14) dias após o final do tratamento (EOT)

Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Exame físico</i>	Um exame físico relevante ao quadro clínico do paciente deverá ser realizado na data prevista para 14 dias após o término da terapia. O exame deve ser realizado de acordo com a prática normal do hospital. Achados clinicamente significativos identificados no exame clínico serão registrados como um evento adverso. O peso e a altura serão registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Escala de coma de Glasgow</i>	A escala de coma de Glasgow (GCS) será estimada com base nos critérios: ocular, verbal e motor. O investigador ou o designado calcularão a escala de coma de Glasgow de acordo com o apêndice 5 (descrito em protocolo), registrarão no documento fonte e a usarão para concluir os escores APACHE II e SOFA no E-CRF.	Médico S.I
<i>Escore SOFA</i>	A utilização do escore SOFA é um sistema de classificação para determinar a extensão da função ou da taxa de falha de órgão de um paciente. O escore se baseia em seis classificações diferentes, cada uma para os sistemas cardiovascular, hepático, de coagulação, renal e neurológico. O investigador ou o colaborador designado coletarão e registrarão os escores SOFA. Será efetuado o registro dos dados obtidos no E-CRF.	Médico S.I
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>	Os sinais e sintomas gerais de infecção incluindo fadiga calafrios/tremores mal-estar, náuseas ou vômitos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos e comparados com sinais obtidos na linha basal, nas datas de seguimento previstas em cronograma de estudo. Os sinais serão avaliados de maneira similar entre as avaliações e qualquer outro novo sinal que possa ocorrer no decorrer do estudo será registrado. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Estado de oxigenação</i>	Se aplica a pacientes que estão recebendo tratamento de inalação de oxigênio, o estado de oxigenação do sujeito, incluindo PaO ₂ , PaCO ₂ , FiO ₂ e saturação de O ₂ será determinado como relevante por oximetria de pulso ou medida de gasometria arterial. Os valores deverão ser registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>	Sinais e sintomas de PAH, PAV ou PACS como produção de expectoração, agravamento de secreções traqueais, tosse, dispneia (incluindo retrações), dor torácica, sibilância, estertores, roncocal, egofonia, maciez à percussão e ruídos respiratórios brônquicos, serão avaliados na linha basal como ausentes, leves, moderados, graves ou desconhecidos, serão novamente avaliados. Qualquer novo sinal ou sintoma de infecção no decorrer do tempo também serão avaliados. Todos os registros deverão ser realizados no E-CRF.	Médico S.I

<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>	O escore clínico de infecção pulmonar (CPIS) é um substituto para o diagnóstico e resposta ao tratamento. Parâmetro calculado com base em fórmula constante em protocolo. O escore total será registrado no E-CRF.	Médico S.I
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise*</i>	A descrição completa de todos os exames que deverão ser solicitados está no protocolo, sendo basicamente exames hematológicos, de coagulação sanguínea, função hepática, função renal, enzimas séricas, eletrólitos, glicemia, colesterol e proteínas totais/albumina. Estes exames serão solicitados via AGHU e serão realizados no laboratório do HUSM. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico S.I
<i>Sinais vitais</i>	A pressão arterial (sistólica/diastólica), a temperatura corporal, a pulsação e a frequência respiratória serão medidas na triagem e em pontos de tempo especificado. Os sinais vitais serão registrados no mínimo três vezes por dia em intervalos igualmente espaçados ao longo de 24 horas enquanto o paciente estiver hospitalizado e recebendo tratamento. A avaliação dos registros será realizada pelo investigador ou subinvestigador.	Coordenadores Médico S.I
<i>Resultado clínico</i>	O resultado clínico deverá ser avaliado pelo investigador principal de acordo com os critérios de infecção por sítio. Os resultados podem ser reportados como cura clínica sustentada (resolução contínua ou melhora substancial dos sinais e sintomas e sintomas observados na linha basal), recidiva (recorrência dos sinais ou sintomas, ou surgimento de novos sinais e sintomas de um paciente avaliado como cura no TOC), ou indeterminado (quando houver a perda do acompanhamento, de modo que a avaliação não possa ser feita).	Médico P.I Médico S.I
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para culturas microbiológicas</i>	Amostras clínicas deverão ser obtidas nessa avaliação. As amostras encaminhadas para laboratório central para identificação. Os exames culturais deverão ter seu registro efetuado no E-CRF. Todos os patógenos isolados serão congelados armazenados e encaminhados para envio a laboratório central.	Microbiologista Coordenadores
<i>Resultado microbiológico</i>	Os resultados microbiológicos serão realizados nesta avaliação e comparados com demais culturais obtidos nas linhas basais e subsequentes, de acordo com os critérios estabelecidos para cada sítio infeccioso. Os resultados podem indicar a erradicação do germe ou falha do tratamento, indicando a recorrência da infecção. Os resultados serão registrados no E-CRF.	Médico P.I Médico S.I
<i>Avaliação de evento adverso</i>	Para os devidos fins, um EA pode ser qualquer sinal desfavorável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associados ao produto experimental. Os EAs serão classificados por classes de sistemas de órgãos e através de termo preferido usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedRA). Os EAs devem ser avaliados pela equipe médica e registrados no E-CRF, incluindo a data de início, a data da avaliação do resultado, a gravidade, a seriedade, a relação com o tratamento do estudo, e as ações tomadas.	Médico P.I
<i>Terapia concomitante</i>	A terapia concomitante consiste a terapia que foram prescritas em conjunto com S-649266. Os pacientes que permanecerem em unidades de internação na data de 14 dias após o final do tratamento, poderão continuar recebendo outros antibióticos caso seja necessário (caso seja identificado novo foco infeccioso).	Médico P.I Médico S.I

<i>Estado vital</i>	Será efetuado registro no E-CRF do estado vital do paciente, que consiste basicamente a sobrevivência ou óbito do participante de pesquisa. Caso seja registrado óbito deverá constar a data e a <i>causa mortis</i> , se o evento ocorrer durante o estudo.	Médico P.I
---------------------	--	------------

* Se qualquer critério da bioquímica da função hepática anormal for satisfeito, as seguintes avaliações devem ser obtidas e documentadas no formulário de evento hepático: evolução dos sinais ou sintomas clínicos, uso de medicamentos concomitantes (de venda livre, suplementos alimentares), uso de álcool, fatores de risco para esteato hepatite não-alcóolica como diabetes, obesidade e hipertrigliceridemia, hepatite auto-imune/colangite, Doença de Wilson, avaliação laboratorial de hepatites virais (sorologias diagnósticas para vírus da hepatite A, B, C e E, citomegalovírus e Epstein-Barr), Bilirrubina conjugada e Hemograma completo com diferencial.

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE S -649266 (Cefiderocol) Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM		
FINAL DO TRATAMENTO (EOS) Vinte e oito (28) dias após o final do tratamento (EOT)		
Procedimentos	Observações	Responsável
<i>Exame físico</i>	Um exame físico relevante ao quadro clínico do paciente deverá ser realizado na data prevista para o final do acompanhamento da terapia. O exame deve ser realizado de acordo com a prática normal do hospital. Achados clinicamente significativos identificados no exame clínico serão registrados como um evento adverso. Os dados obtidos e serão registrados no E-CRF. O exame físico completo será limitado aos pacientes que estão internados.	Médico P.I
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>	A descrição completa de todos os exames que deverão ser solicitados está no protocolo, sendo basicamente exames hematológicos, de coagulação sanguínea, função hepática, função renal, enzimas séricas, eletrólitos, glicemia, colesterol e proteínas totais/albumina. Estes exames serão solicitados via AGHU e serão realizados no laboratório do HUSM. A coleta de exames laboratoriais será limitada aos pacientes que estão internados.	Médico P.I
<i>Sinais vitais</i>	A pressão arterial (sistólica/diastólica), a temperatura corporal, a pulsação e a frequência respiratória serão medidas na triagem e em pontos de tempo especificado. Os sinais vitais serão registrados no mínimo três vezes por dia em intervalos igualmente espaçados ao longo de 24 horas caso o paciente estiver hospitalizado. Caso o paciente não esteja em internação hospitalar, a avaliação poderá ser realizada por ligação telefônica. Neste caso, o exame físico, os exames laboratoriais e a determinação dos sinais vitais não serão realizados. A avaliação dos registros será realizada pelo investigador principal.	Coordenadores Médico P.I
<i>Avaliação de evento adverso*</i>	Para os devidos fins, um EA pode ser qualquer sinal desfavorável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associados ao produto experimental. Os EAs serão classificados por classes de sistemas de órgãos e através de termo preferido usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedRA). Os EAs devem ser avaliados pela equipe médica e registrados no E-CRF, incluindo a data de início, a data da avaliação do resultado, a gravidade, a seriedade, a relação com o tratamento do estudo, e as ações tomadas. Na data de finalização do estudo, em caso da avaliação ser feita por contato telefônico, a avaliação compreenderá sinais e sintomas referidos pelo paciente.	Médico P.I

ANEXO III – Matriz RACI proposta ao estudo clínico CREDIBLE

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE					
S -649266 (Cefiderocol)					
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM					
VISITA 1 – TRIAGEM (Dia -02 até o mesmo dia antes da randomização)					
Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
Procedimentos					
<i>Recebimento e armazenamento de S-649266</i>	A	I	R		R
<i>Culturas microbiológicas Diagnóstico rápido para a presença de uma carbapenemase</i>	A	I	I	R	
<i>Consentimento Livre e Esclarecido</i>	R	I	R		I
<i>Crítérios de Inclusão/Exclusão</i>	A	R	R		
<i>Dados demográficos</i>	A	R	C		
<i>Histórico médico</i>	A	R	I		
<i>Exame físico</i>	A	R	I		
<i>Escala de coma Glasgow</i>	A	R	I		
<i>APACHE II</i>	A	R	I		
<i>Escore SOFA</i>	A	R	I		
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>	A	R	I		
<i>Estado de oxigenação</i>	A	R	I		
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>	A	R	I		
<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>	A	R	I		
<i>Teste de gravidez</i>	A	R	I		
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>	A	R	I		I
<i>Ferro (Fe), TIBC, saturação de ferro-transferrina e hepcidina</i>	A	I	R		R
<i>CrCl do soro Creatinina</i>	A	R	I		I
<i>Sinais Vitais</i>	A	C	R		
<i>Eletrocardiograma de 12 derivações</i>	A	R	I		
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para</i>	A	C	R		R

<i>cultura</i>					
<i>Avaliação de evento adverso</i>	R	I	I		
<i>Estado vital</i>	R	C	I		

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE					
S -649266 (Cefiderocol)					
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM					
RANDOMIZAÇÃO					
Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
Procedimentos					
<i>Randomização dos participantes para um dos braços do estudo (Intervenção x BAT)</i>	A	I	C		R
<i>Determinação do BAT</i>	A	R			I
<i>Considerações sobre a randomização</i>	I	I	I	I	I
<i>Considerações sobre a população a ser randomizada</i>	A	R	C	I	I

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE					
S -649266 (Cefiderocol)					
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM					
TRATAMENTO – DIA 1					
Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
Procedimentos					
<i>Sinais vitais</i>	A	C	R		
<i>Preparação da intervenção</i>	A	C	I		R
<i>Preparação do BAT</i>	A	C	I		R
<i>Administração do medicamento</i>	A	I	R		
<i>Administração do controle</i>	A	I	R		
<i>Avaliação de evento adverso</i>	R	I	I		
<i>Terapia concomitante</i>	A	R	I		
<i>Estado vital</i>	R	C	I		

* MD P.I: Investigador principal; MD S.I: Médico Sub-Investigador; CD: Coordenador de estudo; MB: Microbiologista; FR: Farmacêutico.

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE					
S -649266 (Cefiderocol)					
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM					
ATIVIDADES DIÁRIAS – TRATAMENTO					
Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
Procedimentos					
<i>Sinais vitais</i>	A	C	R		
<i>Preparação da intervenção</i>	A	C	I		R
<i>Preparação do BAT</i>	A	C	I		R
<i>Administração do medicamento</i>	A	I	R		I
<i>Administração do controle</i>	A	I	R		I
<i>Avaliação de evento adverso</i>	R	I	I		
<i>Terapia concomitante</i>	A	R	I		
<i>Hospitalização</i>	A	C	R		
<i>Ajuste de dose considerando a função renal</i>	A	R	I		I
<i>Reposição na hemodiálise</i>	A	R	I		C

* MD P.I: Investigador principal; MD S.I: Médico Sub-Investigador; CD: Coordenador de estudo; MB: Microbiologista; FR: Farmacêutico.

PROCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE					
S -649266 (Cefiderocol)					
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM					
TRATAMENTO – AVALIAÇÃO INICIAL (AI) – Dia 03 e 04					
Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
Procedimentos					
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>	A	R	I		I
<i>CrCl do soro creatinina</i>	A	R	I		I
<i>CrCl da creatinina urinária</i>	A	R	I		I
<i>Sinais vitais</i>	A	C	R		
<i>EGC de 12 derivações</i>	A	R	I		
<i>Preparação da Intervenção ou do controle</i>	A	C	I		R
<i>Administração do tratamento</i>	A	I	R		I
<i>Administração do controle</i>	A	I	R		I
<i>Coleta de amostra para PK/PD</i>	A	I	C		R
<i>Processamento da amostra para PK/PD</i>	A	I	R		I
<i>Resultado clínico</i>	R	C	I		
<i>Tecidos ou fluidos para culturas microbiológicas</i>	A	C	R	R	
<i>Resultado microbiológico</i>	R	C	I		
<i>Avaliação de evento adverso</i>	R	C	I		
<i>Terapia concomitante</i>	A	R	I		
<i>Estado vital</i>	R	C	I		

* MD P.I: Investigador principal; MD S.I: Médico Sub-Investigador; CD: Coordenador de estudo; MB: Microbiologista; FR: Farmacêutico.

PROCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE						
S -649266 (Cefiderocol)						
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM						
TRATAMENTO – DIA 14						
<i>(Considerar se o tratamento for superior a 14 dias)</i>						
Procedimentos	Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
<i>Exame físico</i>		A	R	I		
<i>Escala do coma Glasgow</i>		A	R	I		
<i>Escore SOFA</i>		A	R	I		
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>		A	R	I		
<i>Estado de oxigenação</i>		A	R	I		
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>		A	R	I		
<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>		A	R	I		
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>		A	R	I		I
<i>Sinais vitais</i>		A	C	R		
<i>Preparação da intervenção ou do controle</i>		A	C	I		R
<i>Administração do medicamento</i>		A	I	R		I
<i>Administração do controle</i>		A	I	R		I
<i>Resultado clínico</i>		R	C	I		
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para culturas microbiológicas</i>		A	C	R	R	
<i>Resultados microbiológicos</i>		R	C	I		
<i>Avaliação de evento adverso</i>		R	C	I		
<i>Terapia concomitante</i>		A	R	I		
<i>Estado vital</i>		R	C	I		

* MD P.I: Investigador principal; MD S.I: Médico Sub-Investigador; CD: Coordenador de estudo; MB: Microbiologista; FR: Farmacêutico.

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE						
S -649266 (Cefiderocol)						
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM						
FINAL DO TRATAMENTO (EOS)						
Procedimentos	Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
<i>Exame físico</i>		A	R	I		
<i>Escala do coma Glasgow</i>		A	R	I		
<i>Escore SOFA</i>		A	R	I		
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>		A	R	I		
<i>Estado de oxigenação</i>		A	R	I		
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>		A	R	I		
<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>		A	R	I		
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>		A	R	I		
<i>Sinais vitais</i>		A	C	R		
<i>Preparação da intervenção ou controle</i>		A	C	I		R
<i>Administração do medicamento</i>		A	I	R		I
<i>Administração do controle</i>		A	I	R		I
<i>Resultado clínico</i>		R	C	I		
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para culturas microbiológicas</i>		A	C	R	R	
<i>Resultados microbiológicos</i>		R	C	I		
<i>Avaliação de evento adverso</i>		R	I	I		
<i>Terapia concomitante</i>		A	R	I		
<i>Estado vital</i>		R	C	I		

* MD P.I: Investigador principal; MD S.I: Médico Sub-Investigador; CD: Coordenador de estudo; MB: Microbiologista; FR: Farmacêutico.

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE						
S -649266 (Cefiderocol)						
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM						
TESTE DE CURA						
Sete (7) dias após o final do tratamento (EOT)						
Procedimentos	Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
<i>Exame físico</i>		A	R	I		
<i>Escala de coma de Glasgow</i>		A	R	I		
<i>Escore SOFA</i>		A	R	I		
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>		A	R	I		
<i>Estado de oxigenação</i>		A	R	I		
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>		A	R	I		
<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>		A	R	I		
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>		A	R	I		
<i>Ferro (Fe), TIBC, saturação de ferro-transferrina e hepcidina</i>		A	C	I		R
<i>Sinais vitais</i>		A	C	R		
<i>Resultado clínico</i>		R	C	I		
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para culturas microbiológicas</i>		A	C	R	R	
<i>Resultado microbiológico</i>		R	C	I		
<i>Avaliação de evento adverso</i>		R	C	I		
<i>Terapia concomitante</i>		A	R	I		
<i>Estado vital</i>		R	C	I		

* MD P.I: Investigador principal; MD S.I: Médico Sub-Investigador; CD: Coordenador de estudo; MB: Microbiologista; FR: Farmacêutico.

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE						
S -649266 (Cefiderocol)						
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM						
ACOMPANHAMENTO (FUP)						
Catorze (14) dias após o final do tratamento (EOT)						
Procedimentos	Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
<i>Exame físico</i>		A	R	I		
<i>Escala de coma de Glasgow</i>		A	R	I		
<i>Escore SOFA</i>		A	R	I		
<i>Avaliação clínica de sinais ou sintomas</i>		A	R	I		
<i>Estado de oxigenação</i>		A	R	I		
<i>Radiografias torácicas (PAH/PAV/PACS)</i>		A	R	I		
<i>Parâmetros do CPIS (PAH/PAV/PACS)</i>		A	R	I		
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>		A	R	I		
<i>Sinais vitais</i>		A	C	R		
<i>Resultado clínico</i>		R	C	I		
<i>Tecidos ou fluidos biológicos para culturas microbiológicas</i>		A	C	R	R	
<i>Resultado microbiológico</i>		R	C	I		
<i>Avaliação de evento adverso</i>		R	C	I		
<i>Terapia concomitante</i>		A	R	I		
<i>Estado vital</i>		R	C	I		

* MD P.I: Investigador principal; MD S.I: Médico Sub-Investigador; CD: Coordenador de estudo; MB: Microbiologista; FR: Farmacêutico.

PROCOLO DE ESTUDO CLÍNICO 1424R2131 – CREDIBLE						
S -649266 (Cefiderocol)						
Pesquisador Responsável: Alexandre Schwarzbold de Vargas – Ramal: 55 3213 1482 – UPC/HUSM						
FINAL DO TRATAMENTO (EOS)						
Vinte e oito (28) dias após o final do tratamento (EOT)						
Procedimentos	Responsáveis	MD P.I	MD S.I	CD	MB	FR
<i>Exame físico</i>		R	C	I		
<i>Exames de hematologia, bioquímica sanguínea e urinálise</i>		R	C	I		
<i>Sinais vitais</i>		A	C	R		
<i>Avaliação de evento adverso</i>		R	C	I		
<i>Terapia concomitante</i>		A	R	I		
<i>Estado vital</i>		R	C	I		
<i>Hospitalização</i>		R	C	C	C	C
<i>Relatório de inventário de estoque do medicamento</i>		A		C		R

* MD P.I: Investigador principal; MD S.I: Médico Sub-Investigador; CD: Coordenador de estudo; MB: Microbiologista; FR: Farmacêutico.

ANEXO IV – Artigo para submissão a Clinical and Biomedical Research
(Submetido à apreciação em 19/03/2018)

Título do artigo:

Ferramentas propostas à qualificação da condução da Estudos Clínicos: uma adaptação de modelo utilizado pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Título:

Aplicabilidade da matriz de responsabilidades RACI em Pesquisa Clínica.

Lista de Autores:

Luis Junior Finatto,¹ Alexandra Micheline Real Saul Rorato,² Helena Carolina Noal,² Alexandre Schwarzbold de Vargas,² Vera Lorentz de Oliveira-Freitas.³

¹ Programa de Pós-Graduação: Mestrado Profissionalizante em Pesquisa Clínica. Hospital de Clínica de Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

² Unidade de Pesquisa Clínica. Hospital Universitário de Santa Maria. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil.

³ Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínica de Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço para correspondência:

Rua Ramiro Barcelos, 2350.

Escritório de Projetos do Centro de Pesquisa Clínica.

Prédio 21 – Sala 21309.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Porto Alegre/RS – Brasil – CEP: 90035-903.

Contato: (+51) 3359 6368

E-mail: vlfreitas@hcpa.edu.br; luis.finatto@ufsm.br

Resumo

Introdução: A pesquisa clínica é uma etapa avançada na concepção de novas estratégias terapêuticas. É realizada de forma sistemática em seres humanos. Somente após vencida esta etapa é que um produto em investigação poderá ser aprovado por entidades regulatórias e, posteriormente, incorporado à prática clínica. As matrizes de responsabilidades têm se mostrado ferramentas promissoras no gerenciamento de recursos humanos, especialmente quando se trabalha com equipes multiprofissionais inconstantes, algumas vezes transitórias, na execução de atividades críticas.

Objetivo: Adaptar e testar a aplicabilidade de uma ferramenta de gestão aliada à pesquisa clínica ao contexto da Unidade de Pesquisa Clínica Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Propor estratégias que visam a fortalecer a equipe de pesquisa, dentre elas elaborar um guia de referências rápidas dedicado a estruturação de uma equipe de pesquisa.

Métodos: O projeto foi efetuado através da adaptação da matriz de responsabilidades RACI como ferramenta de gestão de recursos humanos em um estudo clínico multicêntrico. Aos colaboradores da equipe de pesquisa foram atribuídas responsabilidades através das siglas RACI sobre a efetivação das etapas envolvidas na execução do projeto de pesquisa em questão.

Resultados: A adaptação da ferramenta ao contexto da unidade de pesquisa clínica do HUSM demonstrou ser útil na gestão racional de recursos humanos. A matriz de responsabilidades trouxe como resultados o dimensionamento da equipe e a necessidade de treinamentos específicos aos novos integrantes da equipe. A sua aplicação trouxe como resultado a elaboração de um guia de referências rápidas destinado à equipe de pesquisa clínica.

Conclusões: A utilização da matriz RACI na UPC/HUSM trouxe impacto positivo no gerenciamento de recursos humanos vinculados ao estudo clínico. A ferramenta adaptada também apontou os recursos de infraestrutura necessários ao estudo clínico. A matriz RACI demonstrou-se uma ferramenta versátil na condução de estudos clínicos, pesquisas acadêmicas, ou demais projetos executados na unidade.

Palavras-chave: Ensaios clínicos, Técnicas de Planejamento, Matriz RACI.

Abstract

Introduction: Clinical research is an advanced stage in the design of new therapeutic strategies. It is performed in a systematic way in humans. Only after this stage has passed can a product under investigation be approved by regulatory agencies and later incorporated into clinical practice. Responsibility matrices have been shown to be promising tools in human resource management, especially when working with unstable, often transient, multiprofessional teams in the execution of critical activities.

Objective: To adapt and test the applicability of a management tool allied to clinical research in the context of the Clinical Research Unit Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). To propose strategies that aim to strengthen the research team, among them, to prepare a quick reference guide dedicated to the structuring of a research team.

Methods: The project was carried out by adapting the RACI responsibilities matrix as a human resources management tool in a multicenter clinical study. Research team collaborators were assigned responsibilities through the acronym RACI on the implementation of the steps involved in the execution of the research project in question.

Results: The adaptation of the tool to the context of the HUSM clinical research unit has proved to be useful in the rational management of human resources. The responsibilities matrix brought results as a team dimension and the need for specific trainings to the new team members. Its application has resulted in the development of a quick reference guide for the clinical research team.

Conclusions: The use of the RACI matrix in UPC / HUSM has had a positive impact on human resource management linked to the clinical study. The adapted tool also pointed out the infrastructure resources needed for clinical study. The RACI matrix has proven to be a versatile tool in the conduct of clinical studies, academic research, or other projects executed in the unit

Keywords: Clinical Trials, planning techniques, Matrix RACI.

Introdução

Abordagens terapêuticas inovadoras têm sido constantemente incorporadas à prática clínica relacionada à saúde humana. Tais abordagens vêm proporcionando impactos positivos significativos na evolução dos tratamentos por meio da utilização de medicamentos cada vez mais eficazes e de técnicas cirúrgicas cada vez menos invasivas e mais precisas.¹ Tal evolução é possível graças a pesquisa clínica, a qual oportuniza o elo entre as descobertas realizadas de maneira experimental, ao nível laboratorial, e a inserção na prática da medicina moderna e precisa.

Estudos clínicos referem-se a uma etapa avançada na produção do conhecimento na qual são realizados estudos explanatórios e controlados, em seres humanos, com o intuito de identificar efeitos relacionados ao produto em investigação.² Anos de pesquisa são necessários até que a droga inovadora seja incorporada à prática clínica. Desse modo, quando a descoberta de uma observação experimental consegue ser transposta e incorporada à prática da medicina, está é acompanhada de um grande impacto social.³

Além de atender aos critérios de segurança e ao princípio de benevolência da intervenção, a qualidade na realização da pesquisa clínica é essencial para que esta seja conduzida da maneira segura e precisa.⁴ A garantia da qualidade em ensaios clínicos envolve ações sistemáticas e planejadas as quais devem ser estabelecidas com a finalidade de assegurar que o estudo seja desenvolvido da maneira precisa e que os dados por ele produzidos sejam documentados e relatados em conformidade com as boas práticas clínicas e exigências regulatórias aplicáveis.⁵

A efetivação das atividades relacionadas a assistência à saúde envolve tarefas complexas, as quais precisam ser executadas por uma equipe multidisciplinar cujo foco seja a atenção ao paciente de forma integral, eficaz e segura. A atividade humana é crítica para que os vários processos que tem impacto sobre a assistência ao paciente possam ser executados. Vários pontos relacionados a gestão de recursos humanos podem ser abordados, e trabalhados, através da cultura de segurança do paciente. Por este viés, algumas falhas pertinentes ao fator humano nos ambientes de saúde poderão ser evitadas.⁶

Ao mesmo tempo em que atividades desenvolvidas em grupo podem conduzir processos críticos ligados aos cuidados em saúde, a cultura de segurança do paciente reflete na qualidade da assistência prestada. Comprometer-se com a segurança do paciente com base nas atividades realizadas em grupo, deve ser o foco primordial das ações relacionadas a assistência,⁷ sendo princípio perfeitamente compartilhado ao bom desempenho das atividades de ensaios clínicos, uma vez que, em ambos os casos, trabalha-se na realização de atividades críticas.

Ferramentas e técnicas administrativas podem ser utilizadas no gerenciamento de equipes durante a execução de atividades críticas elencando as responsabilidades sobre cada membro da equipe de trabalho.⁸ Tais ferramentas representam métodos que têm por objetivo garantir que cada pacote de tarefas tenha um responsável definido, e; ainda, que cada membro da equipe tenha a compreensão exata de seu papel e de suas responsabilidades. As matrizes de responsabilidades são modelos deste tipo de ferramenta, as quais caracterizam os recursos humanos alocados a cada pacote de atividades.⁹ O referido modelo de gestão é conhecido em diferentes áreas e vêm sendo aplicado, principalmente, em um cenário onde a incorporação de novas tecnologias é constante.

A aplicação de matrizes de responsabilidades tem demonstrado benefícios na gestão de recursos humanos nas áreas de sua aplicação, trazendo resultados promissores, contribuindo para a cultura de segurança institucional, implementando qualidade na condução de projetos e, resultando, com isso, em maior produtividade da equipe.^{9,10}

A condução de um protocolo de pesquisa envolve a realização de atividades complexas, cujos objetivos visam, na maioria das vezes, avaliar e validar os benefícios de um produto em investigação. Nesse âmbito, a utilização de matrizes de responsabilidades representa uma ferramenta útil na gestão dos recursos humanos envolvidos na execução do protocolo. Por meio de matrizes de responsabilidades é possível determinar funções, conhecimentos e responsabilidades de cada um dos membros de uma equipe de pesquisa. Por ser uma ferramenta dinâmica, é possível adequá-la ao delineamento de ensaios clínicos randomizados, aperfeiçoando e racionalizando as competências individuais e da equipe como um todo, proporcionando, dessa forma, a obtenção de melhores resultados.^{10,11}

Materiais e Métodos

Delineamento do estudo

O método descrito como pesquisa-ação baseia-se na avaliação contínua de processos com o intuito de identificar potenciais problemas em um processo ou rotina (pesquisa), estabelecendo proposta de modelos e de estratégias que levem a planejar uma melhor prática (ação). Neste caminho, buscou-se identificar e avaliar as práticas usuais e planejar estratégias que ofereçam melhorias ao processo através da aplicação de uma ferramenta. Assim, com o propósito de avaliar seu impacto, este projeto adaptou uma ferramenta organizacional na concepção e condução de um projeto de pesquisa.

O delineamento do projeto de pesquisa proposto como modelo para este estudo, trata da aplicação de uma matriz de responsabilidades na gestão de recursos humanos envolvidos no desenvolvimento de projetos de pesquisa clínica. Esta matriz é denominada matriz RACI. Originalmente, esta ferramenta foi adaptada como modelo de gestão de recursos humanos envolvidos na condução de estudos clínicos, à equipe do Escritório de Projetos do centro de pesquisas clínicas (CPC) do HCPA.

Pelo fato de permitir a divisão racional das tarefas, e, conseqüentemente, maior produtividade da equipe de pesquisa, este modelo de gestão é, atualmente, utilizado como ferramenta aplicada à gestão de recursos humanos que atuam nos projetos de pesquisa desenvolvidos pela equipe do escritório de projetos. Assim, por apresentar impactos positivos com relação à condução de estudos clínicos, a ferramenta utilizada neste estudo é uma adaptação do modelo adotado pelo escritório de projetos do CPC/HCPA, local de execução deste estudo.

Ferramenta

A ferramenta proposta para a realização deste estudo foi a construção de uma matriz de responsabilidades sob o ponto de vista da condução de um projeto de pesquisa patrocinado. A matriz de responsabilidades sugerida, denominada matriz RACI, atribui responsabilidades a cada colaborador de uma equipe de pesquisa, com relação a realização das atividades vinculadas a um projeto de pesquisa, de acordo com as competências de cada um.

A matriz de responsabilidades RACI foi delineada e construída com base nas atividades que devem ser desenvolvidas em um projeto de pesquisa clínica multicêntrico de fase III. A partir desta ferramenta, foram definidas responsabilidades R, A, C e I, atribuídas aos recursos humanos envolvidos na realização das atividades. Como já dito, a ferramenta possibilita o delineamento das atividades e responsabilidades de cada colaborador no desenvolvimento do projeto, destacando, com isso, a forma de execução das tarefas.

A matriz utilizada no escritório de projetos de pesquisa clínica do HCPA segue à seguinte designação para a equipe de pesquisa: **R**= Coordenador do estudo; **A**= Pesquisador Responsável (PI); **Consultado (C)** = Gerente da unidade de pesquisa ou gestor do departamento, seja financeiro ou administrativo; **Informado (I)** = Assistente substituto pela execução da tarefa ou coordenador do estudo que está acompanhando o fluxo. A descrição completa da matriz de responsabilidades RACI consta na Tabela 1, em anexo.

Local de realização do estudo

O Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) caracteriza-se como sendo um hospital terciário. É referência em assistência à saúde especializada na região central do estado do Rio Grande do Sul. Tem por finalidade a formação profissional, desenvolvendo o ensino, a pesquisa e a extensão, na área da saúde, por meio da assistência à comunidade.¹³

Atualmente, é o maior hospital público que atende exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na região central do estado do Rio Grande do Sul, abrangendo uma população de 1,2 milhões de habitantes, oferecendo 403 leitos de internação para a população de 45 municípios da Região Centro-Oeste do Rio Grande do Sul. Vinculado, academicamente, à Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), sedia inúmeras atividades como campo do ensino, de pesquisa e de extensão. É o maior hospital de ensino do interior do estado, atuando como campo de ensino para os cursos de graduação, pós-graduação e residência médica oferecidos pela UFSM.¹³

Especialmente nos últimos quatro anos, o HUSM vem passando por expansões, especialmente após a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) ter firmado contrato de gestão com a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), em 17 de dezembro de 2013.¹³ Com a reestruturação da rede hospitalar,

várias áreas foram redimensionadas e, com isso, foi criada a Unidade de Pesquisa Clínica (UPC). A UPC, implantada no ano de 2014, é uma unidade relativamente nova, estando ainda em fase de desenvolvimento e captação de estudos clínicos.

Conforme já mencionado, neste estudo utilizou-se uma ferramenta já adotada pela equipe do escritório de projetos do CPC/HCPA, a qual foi adaptada ao contexto atual da UPC do Hospital Universitário de Santa Maria. Ao aliar-se ferramenta de gestão da qualidade à condução de estudos clínicos, deseja-se ampliar o potencial de captação e condução de estudos clínicos, revertendo em conhecimento e inovação para a instituição hospitalar, o que deverá refletir no contexto regional.

Resultados

Por tratar-se de uma ferramenta dinâmica, a matriz de responsabilidades RACI é perfeitamente adaptável a execução de projetos de pesquisa clínica. Desta forma, o modelo utilizado pela equipe do Escritório de Projetos do CPC/HCPA, foi moldado à realidade da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário de Santa Maria. A descrição completa da matriz RACI, como ferramenta na gestão de recursos humanos aplicado a um estudo clínico multicêntrico de fase III, está descrita na Tabela 2, em anexo.

A construção da matriz de responsabilidades RACI, como ferramenta de gestão racional de recursos humanos, na etapa de planejamento deste projeto de pesquisa, foi capaz de dimensionar a equipe e os treinamentos específicos para cada um dos colaboradores, assim como, apontou a necessidade de organização de uma lista de siglas (siglário) conforme as abreviaturas e termos empregados no protocolo e de acordo com a função ocupada. A linguagem da pesquisa clínica é originada da língua inglesa, sendo padronizada e acordada através de conferências internacionais de harmonização do qual o Brasil é signatário. Quando se trata de ensaios clínicos multicêntricos, não há tradução para todos os documentos, é o caso, por exemplo, dos formulários de requisição de exames para laboratório central.

Discussão

Nosso país vem apresentando um crescimento significativo no que se refere a estudos clínicos multicêntricos internacionais de fase II e III. Sendo que a

capacidade dos centros de pesquisa em captar novos estudos está diretamente ligada a qualidade por eles oferecida.¹² Requisitos de infraestrutura e logísticos são importantes na seleção de centros de pesquisa. No entanto, o nível organizacional da equipe de pesquisa clínica exerce importante impacto sobre os resultados de ensaios clínicos.²

Os recursos humanos que compõem centros de pesquisa clínica são apontados como elementos chave na captação e condução de estudos clínicos. O treinamento em boas práticas clínicas habilita e qualifica a equipe para o desenvolvimento de estudos clínicos, ou seja, para a execução do conjunto de atividades a serem desempenhadas pela equipe durante o desenvolvimento de estudos clínicos. A capacidade que uma equipe de pesquisa possui para recrutar participantes de pesquisa, programar o seguimento das visitas, registrar adequadamente quaisquer eventos adversos, reportar os eventos adversos graves ao patrocinador e Comitê de ética, assim como, reportar qualquer desvio de protocolo que ocorra durante a execução do ensaio clínico, reflete o nível que a equipe de pesquisa tem em absorver novos estudos propostos pelos patrocinadores.³

Ferramentas organizacionais, tais como matrizes de responsabilidades, evidenciam ser úteis no gerenciamento de projetos de pesquisa, uma vez que demonstram que, para delegar tarefas, o pesquisador responsável (PI) precisa identificar os colaboradores conforme as necessidades específicas do protocolo e quais os tipos de treinamento estão atrelados às atividades a serem executadas. Esta é a atividade principal do coordenador de estudos, o qual compartilha com o PI a responsabilidade de zelar para que todos os colaboradores da equipe estejam capacitados, o que lhe confere subsídios suficientes para que possa prever colaboradores substitutos em todas as atividades do protocolo ao longo do tempo, até a conclusão de todas as atividades previstas em contrato.^{9,10}

Reportando-nos aos objetivos deste projeto, a matriz RACI foi útil na identificação e planejamento das reais necessidades surgidas durante a condução de um estudo clínico da unidade de pesquisa do Hospital de Santa Maria. A matriz RACI permitiu que fossem elencados pontos cruciais no processo de trabalho, antes de ser posto em execução. Sua construção como ferramenta aplicada a um ensaio clínico multicêntrico internacional de fase III, levantou a necessidade de se

estabelecer papéis e funções dos colaboradores da equipe de pesquisa clínica, como também, da inserção de novos colaboradores à equipe de pesquisa para que todas as atividades previstas para o ensaio clínico fossem efetivadas.

A divisão hierárquica de recursos humanos de uma equipe destinada a executar um projeto é um dos pontos-chaves na distribuição das atividades a serem desenvolvidas e essencial para que o projeto de pesquisa cumpra seu ciclo vital. Profissionais com diferentes níveis de conhecimento integram uma equipe de pesquisa, desenvolvendo atividades mais ou menos complexas; que, conjuntamente, contribuem para que o projeto de pesquisa seja executado de forma integral. Para que as atividades possam ser executadas de maneira concisa, é necessário que esses profissionais estejam em sintonia a respeito dos conhecimentos básicos envolvidos na realização de estudos clínicos. A qualificação da equipe de projetos é apontada como um dos fatores atrelado ao sucesso de uma equipe na condução de projeto.^{14,15}

A utilização da matriz RACI evidenciou a necessidade de capacitação de integrantes da equipe do projeto, principalmente os que estão ingressando no cenário da pesquisa clínica. Além da gestão racional da equipe de recursos humanos, a aplicação da matriz de responsabilidades RACI, ao estudo clínico em questão, permitiu uma abordagem pormenorizada dos requisitos de infraestrutura, logísticos e financeiros. Dessa forma a concepção de uma matriz de responsabilidades também simulou, de maneira racional, como efetuar o planejamento das atividades da equipe do projeto.

Destaca-se como principal limitação desse estudo, a impossibilidade de aferição dos resultados da aplicação da matriz RACI após a conclusão do estudo multicêntrico na UPC/HUSM em razão do tempo decorrente até a finalização prevista para o projeto de pesquisa. Estes seriam aferidos através da utilização de indicadores de qualidade em pesquisa clínica, o que, possivelmente, iria trazer dados mais robustos a respeito da produtividade da equipe e ao cumprimento do ciclo vital do projeto. Outra importante limitação foi quanto a escassez de dados literários a respeito da aplicação de matrizes de responsabilidades em organizações que prestam serviços de saúde. Esta limitação dificultou que se fizesse comparações entre os dados encontrados neste estudo.

Aceitar proposta de um estudo clínico envolve o cumprimento de atividades complexas a serem desempenhadas por uma equipe multidisciplinar sob a supervisão de um investigador principal, de preferência, com expertise na área de conhecimento do tema da pesquisa. Para que as atividades de pesquisa transcorram de forma harmônica, a equipe precisa estar atenta a critérios como, qualidade e boas práticas clínicas; elaborar um organograma e, sobretudo, precisa valorizar a comunicação efetiva entre seus integrantes. A matriz RACI trouxe impacto positivo na etapa de planejamento e organização do estudo multicêntrico na UPC/HUSM, pois demonstrou ser uma ferramenta útil na construção de uma equipe com vistas a atender às atividades do protocolo, além de identificar a necessidade de criação de um folder em formato de e-book, abordando os passos necessários à estruturação de uma equipe de pesquisa, descrevendo as funções, associando os principais termos e; por fim, ressaltando a importância e a necessidade da capacitação para os integrantes de uma equipe.

Referências bibliográficas

1. SUNG NS, CROWLEY WF, GENEL M, SALBER P, SANDY L, SHERWOOD LM, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. JAMA. 2003; 289 (10): 1278-1287.
2. AZEVEDO. D, C, V. Desenvolvimento de um programa de qualidade nos centros de pesquisa clínica da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer: uma estratégia inovadora para fortalecer a condução de estudos clínicos. Dissertação de mestrado em Saúde Pública – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rio de Janeiro 2012.
3. KOPEL, R, B. Manual do centro de Pesquisa. Série pesquisa clínica. São Paulo: Dendrix, 2010.
4. BRANDÃO, E. et. al. Utilização de indicadores da qualidade no ambulatório do Serviço de Referência Nacional em Filarioses. Revista ACRED - ISSN 2237-5643. v. 5, n. 10, 2015.
5. HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. Introdução à Pesquisa Clínica. Material elaborado pela Diretoria de Pesquisa Clínica do Hospital Sírio-Libanês, 2013.
6. MUSSON, D. M; HELMREICH, R. L. Team training and management in Health care: Current issues and future directions. Harvard Health Policy Review. Vol. 5, No. 1, Spring 2004.
7. CHAKRABORTI C, BOONYASAI RT, WRIGHT SM, KERN DE. A systematic review of teamwork training interventions in medical student and resident education. J Gen Intern Med. 2008;23(6):846–53.
8. PROJECT MANAGEMENT INSTITUTE. Um guia do conhecimento em gerenciamento de projetos (Guia PMBOK) / [Texto e tradução]. 5ª Edição. São Paulo: Saraiva, 2014.
9. COSTELLO, T. RACI – Getting Projects “Unstuck”. Publicada em IEEE Computer Society. 2012.
10. KHAN, P.M; QURAIHI, K.A. Impact of RACI on delivery and outcomes of software development projects. Proc. 4th International Conference on Advanced

Computing and Communication Technologies (ACCT). 2014. Página 178-184.

11. YING L; LIJUN, X. Configuration Management Process Design and Implementation. International Colloquium on Computing, Communication, Control, and Management Configuration. 2009;4–7.
12. ZUCHETTI, C. MORRONE, F, B. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2012; 32(3): 340-347.
13. Hospital Universitário de Santa Maria: Informações: Nossa história. [Acessado em 2018, Fevereiro 09]. Disponível: <http://www.ebserh.gov.br/web/husm-ufsm/informacoes/institucional/nossa-historia>
14. LOUSANA, G; ACSETURI, C. Gestão de um centro de pesquisa como fator de sucesso. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.
15. GOMES, R. D. P; PIMENTEL, V. P; LANDIM, A. B; PIERONI, J. P. Ensaio clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. BNDES Setorial.2012;(36):45–84

Anexos

Tabela 1 - Descrição completa das atividades designadas em projeto através da utilização da Matriz de Responsabilidades RACI.

Responsável (R)	Trata-se de uma pessoa ou conjunto de colaboradores que são designados para a execução de uma atividade. Em geral, é uma pessoa responsável por gerenciar a execução de uma ou de um grupo de atividades. É designado para gerenciar a execução do projeto.
Autoridade (A)	Pessoa que possui autoridade para aprovar a realização das atividades. Trata-se da pessoa responsável final pela execução do projeto ou de um pacote de atividades. É o responsável pelo aceite formal da tarefa ou produto entregue. Este pode delegar a função para outros profissionais, entretanto, ele é quem se responsabiliza pelo trabalho.
Consultado (C)	Pessoa que precisa ser consultado sobre a execução de uma ou mais tarefas (consultor da tarefa). É atribuída esta função a pessoas com maior “ <i>know how</i> ” sobre determinados assuntos. É responsável por fornecer informações úteis a conclusão da tarefa.
Informado (I)	Pessoa que precisa ser informado a respeito da execução de uma ou mais tarefas. É atribuída esta função aos colaboradores que necessitam ser informados sobre o progresso e status da tarefa. A comunicação com ele será de mão única (não precisam estar envolvidos no processo de tomada de decisão).

Fonte: Adaptada de KHAN, P.M; QURASHI, K.A. 2014¹⁰.

Tabela 2 - Aplicação da matriz de responsabilidades RACI, ao estudo clínico multicêntrico de fase III, a ser desenvolvido pela UPC/HUSM.

RESPONSÁVEIS ATIVIDADES	PI	SI	CD	EE	MB	FR	CT
Recebimento e acondicionamento do Produto em investigação	A	I	R			R	
Triagem	A	R	C		I	I	
Diagnóstico rápido para presença de enzima carbapenemase	A	I	C			R	
Aplicação do TCLE	A	I	R				
Randomização	A	I	C			R	
Determinação da melhor terapia disponível	A	R	I			I	
Ajuste de dose para função renal (PI)	A	R	I			I	
Preparo da droga para infusão endovenosa	A	I	C			R	
Infusão das drogas ativas e controle	A	I	R	R		C	
Avaliação de evento adverso	R	C	I	I		I	
Avaliação clínica inicial após início da terapia	A	R	I				
Coleta para avaliação PK/PD	A	I	I				R
Tecidos ou fluidos para culturas microbiológicas	A	C	R		R		
Processamento de amostras para envio	A		R				
Avaliação Microbiológica inicial	A	I	I		R		
Resultado clínico	R	C	I				
Avaliação final do tratamento	A	R	I				
Teste de cura	A	R					
Acompanhamento	A	R					
Final do estudo	A						
Preenchimento do CRF durante as várias etapas	A	R	R				

*R- Executor (Responsible); A - Autoridade (Accountable); C – Consultado (Consulted); I – Informado (Informed)
 PI – Pesquisador Principal; SI – Sub-investigador; CD – Coordenadora; EE – Equipe de Enfermagem da Pesquisa; MB – Microbiologista; FR – Farmacêutico; CT – Coletador;*

ANEXO V – Produto desenvolvido – Mestrado Profissionalizante



Pesquisa Clínica

Referências básicas para a equipe de pesquisa





HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

Guia de Referência Rápida para Equipe de Pesquisa Clínica

*Quick Reference Handbook
for
Clinical Research Management*

**“Para Hospitais da Rede EBSERH,
sob a luz do Hospital de Clínicas de Porto Alegre”**

Contato:

Serviço de Gestão em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre -
Centro de Pesquisa Clínica

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 21309

Porto Alegre, RS Fone: 51 3359-6368

Este manual contou com a colaboração do farmacêutico Luis Junior Finatto do Hospital Universitário de Santa Maria(HUSM) e da Dr^a Vera Lorentz de Oliveira-Freitas, Assistente de Pesquisa do grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em colaboração com a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

Sumário

Apresentação.....	5
1. Fases da Pesquisa Clínica.....	6
2. Equipe de Pesquisa Clínica.....	7
3. Composição da Equipe.....	8
4. Matriz de Atividades.....	9
5. Vocabulário de Termos em Pesquisa Clínica.....	14

Apresentação

A estrutura de um centro pesquisa clínica varia de acordo com o tipo de estudo clínico que pode ser de fase I, II, III ou IV, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos da cada etapa. Há centros especializados para atender ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos e que precisam de estrutura diferente daqueles que desenvolvem estudos na área da oncologia, reumatologia, infectologia, ginecologia, odontologia, dentre outras.

Os recursos humanos da equipe são divididos entre as áreas administrativas, assistenciais, regulatórias e financeiras. A composição de uma equipe de pesquisa clínica também é variável, mas independentemente do número de colaboradores precisa atender a todas as atividades e procedimentos previstos aos participantes de pesquisa que são protocolo-específico. Visando o controle de qualidade dos dados, cada integrante da equipe de pesquisa deve ser treinado e ter um substituto para realização de suas tarefas. Além disso, deve conhecer as regulamentações nacionais e internacionais, seguir regras para transporte de material biológico e ter domínio regular da língua inglesa de acordo com sua função na equipe.

O foco majoritário de uma equipe de pesquisa é a ética, a qualidade e a agilidade nos processos da pesquisa clínica. Este guia foi elaborado para auxiliar novos pesquisadores, e partindo de uma formatação mínima de equipe, possa atender as necessidades de condução de um estudo clínico. As atividades da equipe estão organizadas em três fases: antes do início do ensaio clínico; durante a condução e após o encerramento do ensaio clínico.

1. Fases da Pesquisa Clínica

Fase do Estudo	Objetivo	Número de Participantes de Pesquisa	Complexidade
FASE 0	PROVA DE CONCEITO de um novo medicamento. OBJETIVO realizar a CONFIRMAÇÃO em etapas PRECOSES a VALIDADE de outros estudos em fases mais adiantadas, economizando tempo e recursos financeiros. USAR doses SUB-TERAPÊUTICAS para observar as propriedades farmacodinâmicas da droga, em princípio NÃO possuem OBJETIVOS TERAPÊUTICOS.	10 a 15	MUITO ALTA
FASE I	PRIMEIROS ESTUDOS com novas drogas realizados EM HUMANOS, majoritariamente com VOLUNTÁRIOS SADIOS (exceção a estudos realizados em pacientes com AIDS e Câncer). OBJETIVO determinar a DOSE SEGURA na prática clínica sem causar toxicidade e IDENTIFICAR REAÇÕES ADVERSAS relacionadas à dose. Estudo da FARMACOCINÉTICA e FARMACODINÂMICA para determinar o caminho da droga e a interação com o alvo molecular no organismo humano.	20 a 100	MUITO ALTA
FASE II	PROVA DE CONCEITO ou de MECANISMO para testar uma nova droga em um número maior de participantes, geralmente, com a enfermidade alvo molecular da droga. OBJETIVO : monitoramento minucioso de cada participante de pesquisa em relação à EFICÁCIA TERAPÊUTICA e SEGURANÇA. Podem ser divididos em IIA para AVALIAÇÃO DA TERAPÊUTICA e IIB para avaliação de DOSE TERAPÊUTICA APROPRIADA.	100 a 500	ALTA
FASE III	AVALIAÇÃO da nova intervenção em LARGA ESCALA . OBJETIVO : avaliar EFETIVIDADE e SEGURANÇA da nova droga com uma dose previamente estabelecida, em um NÚMERO relativamente GRANDE de PARTICIPANTES de pesquisa com a ENFERMIDADE ALVO, visando a gerar dados estatisticamente significativos. Após essa etapa a nova droga é LIBERADA para COMERCIALIZAÇÃO. Eventualmente podem ser divididos em IIIA e IIIB .	1.000 a 5.000	MODERADA
FASE IV	Estudos de FARMACOVIGILÂNCIA ou PÓS-COMERCIALIZAÇÃO são veiculados as autoridades sanitárias para ATUALIZAR informações referentes ao NOVO MEDICAMENTO. Observação de REAÇÕES ADVERSAS e DADOS ADICIONAIS sobre a indicação do NOVO MEDICAMENTO. OBJETIVO : IDENTIFICAR REAÇÕES ADVERSAS não observados em fases clínicas anteriores e observar EFEITOS TERAPÊUTICOS ADICIONAIS.	Milhares	MENOR

2. Equipe de Pesquisa Clínica

Uma equipe de pesquisa clínica deve ter as funções de cada um de seus colaboradores bem estabelecidas, de forma a executar as ações programadas de maneira segura e qualificada, criando uma relação harmoniosa entre membros da equipe. Embora o Investigador Principal (PI) seja o responsável efetivo pelo projeto geral, conduta e gerenciamento do ensaio clínico, diversos profissionais estão envolvidos na execução de estudos clínicos. Dentre os recursos humanos envolvidos na condução de estudos clínicos, destacamos os papéis dos seguintes profissionais: coordenador de estudos clínicos, subinvestigador, enfermeiro de pesquisa, farmacêutico e do assistente de pesquisa. Uma grande parte dos coordenadores de pesquisa são enfermeiros, principalmente na área da oncologia, onde há um acompanhamento extenso das ocorrências e uma classificação dos chamados eventos adversos de pesquisa, através de critérios bem estabelecidos para esta área.

O Coordenador de Estudos figura como importante integrante na equipe de pesquisa, que trabalha com e sob a direção do Investigador Principal. Reporta-se, primeiramente, ao Investigador Principal e tem responsabilidades também associadas ao chefe de departamento, administrador de divisão ou administrador de programa da sua instituição. Facilita o fluxo de atividades diárias relativas à condução do estudo, por isso, desempenha um papel crítico entre o patrocinador e os diversos serviços institucionais de apoio ao centro de pesquisa como: acompanhamento do contrato junto ao departamento jurídico e fornecendo orientação sobre aspectos administrativos e financeiros em conformidade com as normas institucionais. Os demais profissionais exercem funções essenciais à condução dos estudos, tais como o recebimento, armazenamento, manipulação, inventário e administração dos produtos em investigação.

O Enfermeiro de Pesquisa (*Research Nurse*) tem um papel bem definido pelo seu conselho profissional, onde prevê atribuições além da administração, acompanhamento da infusão de medicamentos e da coleta contínua de amostras sanguíneas. O enfermeiro coleta as informações dos participantes de pesquisa e registra em documentos-fonte, os dados essenciais como anamnese, história médica, medicações em uso e possíveis ocorrências de eventos adversos. A inserção do enfermeiro junto a estas atividades facilita o atendimento médico durante as visitas do estudo, pois com estas informações já disponíveis, o investigador dispensa mais tempo e atenção a reações dos participantes de pesquisa. Neste contexto, o médico vai avaliar a previsibilidade dos eventos ocorridos ou a menor possibilidade de haver uma relação causal entre a ocorrência e o produto em investigação.

3. Composição da Equipe. Membros de uma equipe de pesquisa clínica, com suas respectivas titulações, formações complementares e termos relacionados.

Equipe de Pesquisa	Área de Formação	Treinamentos Sugeridos
Investigador Principal (PI) ou Pesquisador Responsável	Médico, Odontologia Enfermagem Nutrição Fisioterapia	- Especialização em áreas afins (Residência Médica); - Mestrado e/ou Doutorado em áreas afins; - MBA em Gestão de Negócios; - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos (ANVISA);
Coordenador de Estudos (SC)	Biomedicina Enfermagem Fisioterapia Farmácia Nutrição Administração	- Normas e Procedimentos para transporte de material biológico da IATA; - Manuais da ANVISA: Cartilha de Peticionamento Eletrônico, Manual Submissão de dossiê de Investigação clínica; - Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos; - Notificação Plataforma Brasil - <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> ; - Inglês;
Investigador , Co-investigador ou Subinvestigador	Medicina Odontologia Enfermagem Nutrição Fisioterapia	- Treinamento em Boas Práticas Clínicas; - Mestrado e/ou Doutorado em áreas afins; - GCP; - <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> - Inglês;
Enfermeiro de Pesquisa (RN)	Enfermagem	- Treinamento em Boas Práticas Clínicas; - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); - Inglês;
Farmacêutico de Pesquisa	Farmácia	- Treinamento em Boas Práticas Clínicas; - Especialização em Farmácia Hospitalar;
Assistente de Pesquisa	Graduação	- Treinamento em Boas Práticas Clínicas; - Normas e Procedimentos para transporte de material biológico (IATA); - Inglês;
Técnico de Laboratório	Nível médio	- Treinamento em Boas Práticas Clínicas; Curso Técnico em Análises Clínicas.

4. Matriz de Atividades. Definição do papel de cada membro da equipe de pesquisa e descrição das atividades no processo de desenvolvimento em ensaios clínicos acadêmicos e/ou como prestador de serviço a indústria.

Equipe de Pesquisa	Atividades		
	Antes do Início do Estudo	Durante o Estudo	Final do Estudo
Investigador Principal (PI) ou Pesquisador Responsável	<ul style="list-style-type: none"> * Participar das reuniões de investigadores ou indicar um SI que o represente; * Submeter o protocolo atualizado ao CEP ou designar membro da equipe que conduza o processo; * Manter atualizadas as provas de qualificação especificadas pelas exigências regulatórias; * Manter CV atualizado; * Delegar aos colaboradores da equipe de pesquisa a realização de atividades significativas na execução do estudo; * Designar um médico como subinvestigador para realizar as atividades relacionadas às decisões médicas referentes ao estudo; * Elaborar o plano de recrutamento de participantes; 	<ul style="list-style-type: none"> * Permitir o monitoramento e auditoria por parte dos patrocinadores e a inspeção por parte das entidades regulatórias; * Manter uma lista atualizada de todos os colaboradores delegados a realizarem atividades pertinentes ao estudo durante seu andamento; * Dispor ou providenciar recursos ao adequado andamento do estudo no centro; * Prestar ou assegurar a prestação de adequada atenção médica aos participantes de pesquisa quanto a quaisquer eventos adversos, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, sem custos adicionais a estes; * Ter ciência e permitir que os participantes de pesquisa desliguem-se prematuramente do estudo clínico; * Participar de reunião semanal ou quinzenal de equipe para discussão de casos clínicos, atualizações sobre o protocolo e acompanhar as atividades por ele designadas; * Registrar ou designar Coordenador de estudos para relatar em ata os tópicos abordados e coletar as assinaturas dos participantes. 	<ul style="list-style-type: none"> * Assegurar a prestação de adequada atenção médica aos participantes de pesquisa quanto a quaisquer eventos adversos, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos; * Em casos em que houver o término prematuro do estudo, justificar ao CEP o motivo da interrupção do estudo; * Assegurar a continuidade do tratamento por meio de acordos anteriores com o patrocinador, uma vez que seu envolvimento com o estudo tenha terminado, no caso da interrupção resultar em prejuízo aos participantes de pesquisa; * Ao término do estudo prestar adequada atenção aos participantes de pesquisa, encaminhando as equipes médicas assistenciais responsáveis das instituições de origem; * Garantir o adequado armazenamento das documentações referentes ao estudo clínico finalizado, conforme a legislação brasileira, período mínimo de 5 anos ou em estudos internacionais por período pré-estipulado por contrato.
Coordenador de Estudos	<ul style="list-style-type: none"> * Completar questionários de viabilidade 	<ul style="list-style-type: none"> * Ter uma boa compreensão do protocolo do 	<ul style="list-style-type: none"> * Manter os documentos e relatórios do

Equipe de Pesquisa	Atividades		
	Antes do Início do Estudo	Durante o Estudo	Final do Estudo
	<p>recebidos de diferentes CROs e/ou patrocinadores;</p> <ul style="list-style-type: none"> * Coletar as informações necessárias do investigador principal e enviá-lo de volta ao patrocinador; * Acompanhar visitas de pré-seleção. * Participar das reuniões de investigadores; * Verificar se o centro de pesquisa dispõe de infraestrutura de apoio para que o estudo seja desenvolvido de acordo com o protocolo; * Avaliar as necessidades do protocolo através do <i>Flow Chart</i> disponibilizado; * Planejar o fluxograma do estudo de acordo com a estrutura do centro; * Descrever procedimentos operacionais padrão e submeter à aprovação; * Organizar lista de contatos da equipe; * Assessorar o investigador principal na elaboração do plano de recrutamento. 	<p>estudo e sobre os critérios de inclusão e exclusão;</p> <ul style="list-style-type: none"> * Obter o consentimento informado do participante, se delegado pelo PI; * Participar do processo explicando os procedimentos e anotar as dúvidas para que sejam esclarecidas junto a equipe médica durante o período de triagem; * Registrar a história médica dos pacientes de acordo com o protocolo do estudo; * Organizar as visitas, exames e contatos telefônicos programados; * Inserir dados nos formulários de relatório de caso (CRF) após a conclusão de todos os procedimentos das visitas; * Acondicionar e encaminhar amostras biológicas destinadas ao envio para laboratório central; * Verificar todos os relatórios do laboratório central, bem como relatórios de laboratório locais e levar as assinaturas do PI para documentar que o PI revisou os relatórios de laboratório; * Manter os POPs atualizados da equipe do centro e POPs ou regulamentações do comitê de ética e a lista de membros do CEP; * Participar em atividades de monitoria (CRAs) solucionando dados inconsistentes. 	<p>estudo atualizados após a finalização do mesmo no centro, para as atividades relacionadas a monitoria (CVs, treinamentos efetuados, registros de temperatura);</p> <ul style="list-style-type: none"> * Após a visita de CLOSE-OUT emitir relatório anual até o encerramento do estudo; * Submeter o Relatório Final ao CEP e encaminhar ao patrocinador.
Investigador , Co-	* Participar das reuniões de	* Realizar avaliações clínicas dos participantes	* Prestar ou assegurar a prestação de

Equipe de Pesquisa	Atividades		
	Antes do Início do Estudo	Durante o Estudo	Final do Estudo
investigador ou Subinvestigador	<p>investigadores;</p> <ul style="list-style-type: none"> * Manter atualizadas as provas de qualificação especificadas pelas exigências regulatórias; * Manter CV atualizado. 	<p>de pesquisa de acordo com o estipulado em protocolo;</p> <ul style="list-style-type: none"> * Solicitar exames de seguimento aos participantes de pesquisa; * Calcular dose do produto em investigação a ser prescrito (estudos não-cegos); * Avaliar em conjunto com o PI a ocorrência de EAs em participantes de pesquisa; * Realizar a prescrição médica de medicamentos concomitantes ao produto em investigação (se autorizado em protocolo). 	<p>adequada atenção médica aos participantes de pesquisa quanto a quaisquer eventos adversos, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, sem custos adicionais a estes;</p> <ul style="list-style-type: none"> * Ao término do estudo prestar adequada atenção aos participantes de pesquisa, encaminhando as equipes médicas responsáveis.
Enfermeiro de Pesquisa (RN)	<ul style="list-style-type: none"> * Revisar dados de interesse do protocolo em estudo para fazer uma anamnese com os medicamentos permitidos e as que devem ser controladas; * Organizar planilha de controle com a relação dos eventos esperados, para acompanhar as informações durante as visitas; * Organizar planilha de controle com data de início e fim dos eventos adversos, e deixar as informações disponíveis para avaliação médica; * Conferir e organizar periodicamente equipamentos de suporte de urgência e emergência: carrinhos de parada adulto e pediátrico, equipamento para suporte ventilatório. 	<ul style="list-style-type: none"> * Operacionalizar a etapa de assistência direta aos participantes de pesquisa, durante as visitas (agendamentos); * Receber os participantes de pesquisa, coletar informações sobre medicação concomitante e ocorrência de eventos adversos. * Disponibilizar informações em prontuário para avaliação médica; * Receber a prescrição médica e efetuar a infusão do produto em investigação; * Receber e conferir o produto em investigação, previamente manipulado, destinado à infusão endovenosa em participantes de pesquisa; * Coordenar a infusão de produtos em investigação, observando tempo e ordem de infusão, assim como a infusão de medicações adjuvantes (caso houver medicação IV); 	<ul style="list-style-type: none"> * Manter íntegros e arquivados os registros executados em documentos-fonte durante a execução do estudo.

Equipe de Pesquisa	Atividades		
	Antes do Início do Estudo	Durante o Estudo	Final do Estudo
		* Acompanhar os participantes de pesquisa durante a dispensação/infusão de medicamentos e efetuar os registros em documentos-fonte.	
Farmacêutico de Pesquisa	<ul style="list-style-type: none"> * Organizar planilhas para controle de recebimento e armazenamento de produtos em investigação; * Organizar planilhas ou documentos destinados ao controle e registro de acondicionamento de medicamentos refrigerados; * Dispor de ferramentas ou documentos para registro de manipulação ou dispensação de produtos em investigação; * Organizar e manter em boas condições os equipamentos destinados à manipulação de medicamentos intravenosos. 	<ul style="list-style-type: none"> * Receber, conferir e armazenar adequadamente os produtos em investigação destinados à execução do estudo; * Garantir que os produtos em investigação sejam armazenados de forma segura e nas condições preconizadas pelo patrocinador; * Manipular os produtos em investigação, de acordo com o protocolo através de técnicas seguras; * Dispensar medicamentos não parenterais vinculados à pesquisa clínica; * Realizar o inventário periódico dos produtos em investigação. 	<ul style="list-style-type: none"> * Manter os registros de movimentação dos produtos em investigação; * Manter o produto em investigação sob as condições preconizadas de armazenamento até a devolução aos patrocinadores. <p><i>**Algumas destas atividades podem ser atribuídas ao coordenador ou assistente de pesquisa, desde que haja capacitação para tal e oficialmente treinado e delegado pelo PI para desenvolvê-las. Exemplo: entregar o medicamento ao participante, porém, não dispensar, que é uma atribuição estrita do farmacêutico.</i></p>
Assistente de Pesquisa	<ul style="list-style-type: none"> * Receber documentos do patrocinador e submeter o dossiê na Plataforma Brasil; * Realizar estudo minucioso do protocolo de pesquisa, auxiliando a elaborar o <i>check-list</i> de atividades relacionadas ao estudo clínico sob a orientação do coordenador de estudos; * Receber material do estudo como documentos, kit de laboratório e armazenar adequadamente conforme 	<ul style="list-style-type: none"> * Organizar as visitas, exames e contatos telefônicos programados; * Preparar a visita do estudo e acompanhar o subinvestigador durante as visitas para auxiliar e conferir se todos os dados necessários foram coletados e anotados nos documentos-fonte. * Inserir dados na e-CRF logo após a conclusão de todos os procedimentos das visitas; * Processar amostras acondicionando para transporte e encaminhar ao laboratório central. 	

Equipe de Pesquisa	Atividades		
	Antes do Início do Estudo	Durante o Estudo	Final do Estudo
	definido por protocolo.		
Técnico de Laboratório	<ul style="list-style-type: none"> * Receber capacitação adequada para realizar a coleta de materiais biológicos em estudos clínicos; * Providenciar materiais e equipamentos destinados à coleta de materiais biológicos de participantes de pesquisa. 	<ul style="list-style-type: none"> * Coletar amostras biológicas de participantes de pesquisa, para exames laboratoriais e de PK/PD; * Documentar o número de coletas por participantes de pesquisa; * Documentar o horário e data em que cada coleta foi efetuada; * Efetuar o registro dos participantes de pesquisa, a quais protocolos de pesquisa pertencem; * Acondicionar corretamente e destinar amostras biológicas ao processamento em laboratório local; * Processar ou encaminhar ao responsável pelo processamento, as amostras destinadas ao laboratório central (processamento pré-analítico); * Acondicionar e encaminhar as amostras biológicas destinadas ao laboratório central, ou comunicar previamente ao designado para a realização desta atividade. 	<ul style="list-style-type: none"> * Manter os registros de coleta e processamento de amostras 12 dias de participantes de pesquisa;

5. Vocabulário de Termos em Pesquisa Clínica

Assentimento. Adaptação de termo de consentimento livre e esclarecimento (TCLE) a menores de idade, o qual deverá ser assinado pelo próprio participante.

Auditoria. Processo de avaliação sistemática e independente das atividades relacionadas ao estudo em questão realizadas pelo patrocinador ou CRO no centro de pesquisa.

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa. Trata dos assuntos regulatórios a nível local.

CONEP. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa é uma entidade nacional responsável pela análise ética dos protocolos de pesquisa.

CRF. “*Case report form*”: formulário de relato de caso, sinônimo de ficha clínica é o documento impresso ou digital onde são coletados os dados de todos os voluntários participantes do estudo.

CTCAE. “*Common Terminology Criteria for Adverse Events*”, NCI Publication. Critérios

CRO. “*Contract research organization*” e cuja tradução significa Organização representativa de pesquisa (ORPC). São empresas terceirizadas pela indústria farmacêutica ou pelo patrocinador para operacionalizar os estudos clínicos.

Documento-fonte. São os documentos originais dos voluntários de pesquisa, nos quais constam informações clínicas a respeito dos mesmos, tais como prontuários, laudos de exames laboratoriais e de imagem, diários de pacientes, dentre outros.

DOB. *Date of birth*: data de nascimento.

EA. Evento adverso é qualquer ocorrência médica indesejada em um participante de pesquisa no qual foi administrado um produto farmacêutico em investigação. Para ser considerado evento adverso não é necessário

que ele tenha relação causal com o produto em investigação.

Estudo clínico. É qualquer estudo realizado em seres humanos de forma experimental, com objetivo de descobrir ou comprovar a eficácia terapêutica.

Facilities. Serviços, equipamentos que possam suprir a proposta específica de um protocolo de pesquisa.

FDF. “*Financial disclosure form*”: formulário de exigência internacional, através do qual os pesquisadores atestam ou não conflito de interesse financeiro na pesquisa a ser conduzida.

Feasibility. Questionário de viabilidade enviado por patrocinadores/CRO ao centro de pesquisa para avaliar condições de conduzir o estudo proposto.

Flow Chart. Planilha com a previsão de atividades durante o estudo.

Inspeção. Realizada por agências reguladoras tem por objetivo revisar documentos, a infraestrutura e a padronização dos procedimentos relativos a estudo clínico.

IVRS. Da língua inglesa “*Interactive voice responsive system*”. Sistema que utiliza o telefone para a randomização.

IWRS. Da língua inglesa “*Interactive web responsive system*”. Sistema que a uso a internet para randomização.

MEDWATCH form. Formulário preconizado pelo FDA como o CIOMs (*Council for International Organizations of Medical Science*), padronizado em colaboração com a OMS para relatos de segurança às autoridades regulatórias. Destina-se ao registro de observações suspeitas de serem causadas por produtos médicos em humanos, incluindo reações adversas a medicamentos, eventos

adversos sérios, erros de medicação / erros de uso do produto, problemas de qualidade do produto e falhas terapêuticas.

Produto em Investigação. Fórmula farmacêutica ativa, dispositivo ou equipamento que está sendo testado ou utilizado como referência em um estudo clínico, incluindo produtos já comercializados que estão sendo testados para outros fins.

Queries. São apontamentos levantados pelos patrocinadores, ou CROs a respeito dos dados discrepantes ou inconsistentes enviados por centros de pesquisa.

Randomização. É o método de alocar de forma aleatória os participantes de pesquisa a um dos braços de um estudo clínico randomizado, através de critérios previamente estabelecidos em protocolo de pesquisa. A randomização é realizada de um sistema interativo diretamente entre centro de pesquisa e patrocinador/CRO.

SAE: Evento adverso grave definido como qualquer ocorrência médica que possa resultar em morte, traga risco à vida, requeira hospitalização ou a sua prolongação, que resulte em incapacidade ou inabilidade significativa ou persistente, ou ainda que cause um defeito ou anomalia congênita.

SIV. Site Initiation Visit: Visita de início de estudo.

SUSAR. “*Suspected unexpected serious adverse reaction*”. São os eventos adversos graves não esperados, suspeitos de serem relacionados à intervenção do estudo segundo a última atualização da brochura do investigador.

TCLE. Termo de consentimento livre e esclarecido. Explica claramente o objetivo, as atividades previstas no estudo clínico e os direitos e deveres do participante de pesquisa.

Visita de Qualificação. Quando um representante do patrocinador vai conferir se o centro de pesquisa tem infraestrutura e

facilities necessários para o desenvolvimento do protocolo, conforme informado no *feasibility*.

Este manual foi elaborado com a colaboração e incentivo das instituições abaixo

