



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

MARCELO NOBILE FRANCO

**ANÁLISE CRÍTICA DO PAPEL DOS COMITÊS DE MONITORAMENTO DE DADOS E
DE SEGURANÇA NO QUE DIZ RESPEITO À SEGURANÇA DO PARTICIPANTE DE
PESQUISA CLÍNICA**

Rio de Janeiro

2023

MARCELO NOBILE FRANCO

**ANÁLISE CRÍTICA DO PAPEL DOS COMITÊS DE MONITORAMENTO DE
DADOS E DE SEGURANÇA NO QUE DIZ RESPEITO À SEGURANÇA DO
PARTICIPANTE DE PESQUISA CLÍNICA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, de instituições de ensino superior associadas, como requisito final à obtenção do Título de Doutor em Bioética orientada pela Professora Doutora Marisa Palacios da Cunha e Melo de Almeida Rego.

Rio de Janeiro

2023

F825 Franco, Marcelo Nobile.
Análise crítica do papel dos Comitês de Monitoramento de Dados e de
Segurança no que diz respeito à segurança do participante de pesquisa clínica /
Marcelo Nobile Franco. – Rio de Janeiro, 2023.
90 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rego.

Tese (Doutorado) - UFRJ/UFF/UERJ/FIOCRUZ. Programa de Pós-
Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, 2023.

Referências: f. 77-83.

1. Comitês de monitoramento de dados de ensaios clínicos. 2. Segurança do
paciente. 3. Ética em pesquisa. I. Palácios, Marisa. II. Universidade Federal do
Rio de Janeiro. III. Título.

CDD 174.28

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARCELO NOBILE FRANCO

ANÁLISE CRÍTICA DO PAPEL DOS COMITÊS DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA NO QUE DIZ RESPEITO À SEGURANÇA DO PARTICIPANTE DE PESQUISA CLÍNICA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, em associação UFRJ-FIOCRUZ-UERJ-UFF, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Bioética Aplicada e Saúde Coletiva.

Aprovada em: 03 de fevereiro de 2023.

Doutora Marisa Palacios da Cunha e Melo de Almeida Rego (Orientadora)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Doutor Sergio Tavares de Almeida Rego
Fundação Oswaldo Cruz

Doutor Dalmir Lopes Junior
Universidade Federal Fluminense

Doutora Jennifer Braathen Salgueiro
Fundação Oswaldo Cruz

Doutor Cláudio Fortes Garcia Lorenzo
Universidade de Brasília

À minha família e amigos, que muito me incentivam e estimulam, e aos participantes de pesquisa, por moverem a ciência e merecerem nossa atenção, cuidado e gratidão.

The distinction between research and practice is blurred partly because both often occur together and partly because notable departures from standard practice are often called "experimental" when the terms "experimental" and "research" are not carefully defined.

- The Belmont Report

RESUMO

FRANCO, Marcelo Nobile. **Análise crítica do papel dos Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança no que diz respeito à segurança do participante de pesquisa clínica.** Tese (Doutorado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva) – PPGBIOS, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Durante anos tem-se discutido intensamente sobre segurança. Este tema tem se mostrado cada vez mais relevante na saúde pública e nos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos. O participante de pesquisa está sujeito a riscos durante sua participação em um estudo clínico, sejam riscos físicos ou não, que impactam em sua integridade, direitos ou autonomia. Este trabalho apresenta e discute as funções e responsabilidades dos Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança (CMDS) para a proteção do participante de pesquisa e minimização de riscos em pesquisa clínica, tendo como ponto norteador a seguinte questão: quais são os limites e possibilidades de intervenção destes comitês para a proteção dos participantes de pesquisa clínica? A metodologia consiste em três etapas, sendo a primeira uma revisão integrativa da literatura, realizada com o propósito de conhecer o estado da arte acerca deste objeto de estudo e responder quais são suas funções e seu papel na proteção dos participantes; em seguida, fez-se uma análise comparativa das normativas que regem a estruturação e funcionamento dos CMDS no Brasil, Estados Unidos e União Europeia, com o intuito de melhor entender como estes órgãos são regulados em diferentes partes do mundo; por último, fez-se uma análise dos resultados identificados nas etapas anteriores do ponto de vista ético, sob a ótica do Princípio de Beauchamp & Childress. Como resultado, percebe-se que diferentes regiões do mundo vêm se estruturando para melhor regulamentar os comitês de monitoramento, como requisito para a condução de estudos clínicos em seres humanos. No entanto, vê-se que ainda é necessária uma harmonização entre diferentes órgãos reguladores e que os critérios para estabelecimento dos comitês de monitoramento devem ser melhor definidos.

Palavras-chave: Comitês de monitoramento de dados de ensaios clínicos. Segurança do paciente. Ética em pesquisa.

ABSTRACT

FRANCO, Marcelo Nobile. **Critical analysis of the role of the Data and Safety Monitoring Boards with regard to the safety of clinical research participant.** Thesis (Doctorate in Bioethics, Applied Ethics and Collective Health) – PPGBIOS, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Safety has been debated for years. This topic has been shown to be increasingly relevant in public health and in clinical research. Research participants are subject to risks during their involvement in a clinical trial - physical risks or not, which impact their integrity, rights, or autonomy. This thesis presents and discusses the role and responsibilities of the Data and Safety Monitoring Boards (DSMB) for the protection of research participants and risk minimization in clinical research, which has the following question as a guiding point: what are the limits and possibilities of monitoring committees' intervention for the protection of clinical research participants? The methodology consists of three stages: the first was an integrative literature review, carried out with the purpose of getting familiar with the state of the art about this object of study and answering what are its functions and its role in protecting participants; then, the second stage was a comparative analysis of the regulations behind the structure and function of the DSMBs in Brazil, the United States and the European Union, in order to better understand how these committees are regulated in different parts of the world; finally, based on the perspective of Principles of Biomedical Ethics by Beauchamp & Childress, the third stage was an analysis of the results identified in the previous stages from an ethical point of view. As a result, it was observed that different regions of the world have been structuring themselves to better regulate monitoring committees, as a requirement for conducting clinical trials. However, there is still an unmet need for harmonization between different regulatory authorities, to better define the criteria for establishing monitoring committees around the world.

Keywords: Clinical trials data monitoring committees. Patient safety. Research ethics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Diagrama de etapas realizadas para seleção de artigos na revisão integrativa realizada.....	28
Tabela 1: Relação de descritores, seus sinônimos e termos livres utilizados para a busca bibliográfica realizada	25
Tabela 2: Total de artigos encontrados nas diferentes plataformas de busca utilizadas neste trabalho	27
Tabela 3: Categorias identificadas e suas frequências nos artigos trabalhados.....	31
Tabela 4: Semelhanças e diferenças entre as normativas sobre CMDS no Brasil, EUA e União Europeia: constituição e funcionamento do CMDS	54
Tabela 5: Semelhanças e diferenças entre as normativas sobre CMDS no Brasil, EUA e União Europeia: relações entre o CMDS e os Comitês de Ética em Pesquisa.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boas Práticas Clínicas
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CMDS	Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
DeCs	Descritores em Ciências da Saúde
DSMB	<i>Data and Safety Monitoring Board</i>
DSMP	<i>Data and Safety Monitoring Plan</i>
EC	<i>Ethical Committee</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	<i>European Union</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MS	Ministério da Saúde
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde

ORPC	Organização Representativa para Pesquisa Clínica
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TM	<i>Therapeutic Misconception</i>
UE	União Europeia
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFF	Universidade Federal Fluminense
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
USA	<i>United States of America</i>
WHA	<i>World Health Assembly</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WONCA	<i>World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (World Organization of Family Doctors)</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3 MÉTODO	22
4 A REVISÃO INTEGRATIVA	24
4.1 QUESTÃO NORTEADORA DA REVISÃO INTEGRATIVA.....	24
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	24
4.2.1 Critérios de Inclusão	24
4.2.2 Critérios de Exclusão	27
4.3 CATEGORIZAÇÃO DOS DADOS	29
4.4 ANÁLISE SISTEMÁTICA E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	31
4.4.1 Temática 1: Conceituação e composição do CMDS	33
4.4.2 Temática 2: Proteção do participante de pesquisa	34
4.4.3 Temática 3: Relação do CMDS com comitês de ética em pesquisa, pesquisadores e patrocinadores	35
4.4.4 Temática 4: Confidencialidade e conflitos de interesses	37
4.4.5 Temática 5: Outras questões éticas relevantes	39
4.5 EVIDÊNCIAS E CONCLUSÕES	41
5 ANÁLISE COMPARATIVA DAS NORMAS SOBRE COMITÊS DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA	43
5.1 BRASIL.....	45
5.2 ESTADOS UNIDOS	47
5.3 UNIÃO EUROPEIA	51
5.4 ANÁLISE COMPARATIVA DAS NORMAS SOBRE COMITÊS DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA NO BRASIL, NOS ESTADOS UNIDOS E NA UNIÃO EUROPEIA	53
5.5 DISCUSSÃO DA ANÁLISE COMPARATIVA ACERCA DAS NORMATIVAS	59
6 LIMITES E POSSIBILIDADES DE ATUAÇÃO DOS CMDS NA PROTEÇÃO DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA	62
6.1 O PRINCIPALISMO DE BEAUCHAMP & CHILDRESS	62
6.2 LIMITES E POSSIBILIDADES DO CDMS	65

7 CONCLUSÃO.....	70
REFERÊNCIAS	76
APÊNDICE	84
APÊNDICE A – RELAÇÃO DE ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO INTEGRATIVA	85

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho apresenta as funções e responsabilidades dos Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança (CMDS) e tem como ponto norteador a seguinte questão: quais são os limites e possibilidades de intervenção destes comitês para a proteção dos participantes de pesquisa clínica? Para tornar possível a realização deste trabalho e proporcionar a busca por essa resposta, três etapas importantes foram realizadas durante o desenvolvimento desta tese: i. em um primeiro momento, fez-se uma revisão integrativa da literatura acerca dos CMDS, suas funções e suas responsabilidades, com o intuito de conhecer o estado da arte de nosso objeto de análise (os CMDS); ii. em um segundo momento, fez-se uma análise comparativa das normativas, regulamentações e recomendações que regem a estruturação e funcionamento dos CMDS no Brasil, Estados Unidos e União Europeia, com o intuito de melhor entender como estes órgãos são regulados ao redor do mundo, quais são, de fato, suas funções e responsabilidades para a proteção dos participantes de pesquisa e quais são as semelhanças e diferenças em seu *modus operandi*, proporcionando a identificação de lacunas, gargalos e obstáculos para a garantia da proteção dos participantes de pesquisa; iii. finalmente, em um terceiro momento, fez-se uma análise dos resultados identificados nas etapas anteriores do ponto de vista ético, sob a ótica do Princípio de Beauchamp & Childress, discutindo quais são os limites e possibilidades de intervenção dos CMDS na proteção dos participantes de pesquisa clínica.

No entanto, antes de apresentar as três etapas do trabalho, cabe a contextualização do conceito de segurança, que surge, a princípio, como segurança do paciente até alcançar o escopo da pesquisa clínica e permear seus participantes. Ao longo de vários anos, tal conceito foi sendo adaptado e se tornando cada vez mais abrangente. Como veremos, atualmente a segurança dos participantes é alvo de regulamentações e normas de agências reguladoras em todo o mundo, cabendo não só a estas agências, mas também a patrocinadores, pesquisadores e outros órgãos a garantia de proteção dos participantes.

Desde o século V a.C., com Hipócrates (460 a 370 a.C.), os primórdios do conceito de segurança já eram discutidos. A deontologia médica, baseada nos postulados de Hipócrates e em seu princípio de “*Primum non nocere*” (primeiro, não causar o dano), tem neste aforismo um dos princípios éticos básicos da prática médica atual. Diante disso, o conceito de segurança do paciente pode ser diretamente relacionado ao aforismo hipocrático e se desenvolve em uma tentativa de atendê-lo, uma vez que as práticas de cuidado em saúde podem, também, expor os pacientes a riscos e causar danos a eles (SMITH, 2005;

HARRISON, 2007; BRASIL, 2014; ALLAHBADIA, 2016).

Durante anos tem se discutido intensamente sobre segurança, em especial sobre segurança do paciente. Com a publicação de um relatório do *Institute of Medicine* (IOM), *To Err is Human*, em 2000, o tema de segurança do paciente tem se mostrado cada vez mais relevante na prática clínica e para a saúde pública. O relatório em questão foi desenvolvido com base em estudos para avaliação de eventos adversos em alguns hospitais dos Estados Unidos da América (EUA). O termo evento adverso, então, foi definido como “dano causado por uma intervenção médica e não pela doença de base de um paciente” (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000, p. 5). O relatório mostrou, entre outros, que a taxa de mortalidade relacionada a eventos adversos pode ser maior, por exemplo, que a taxa atribuída aos pacientes com HIV, câncer de mama ou acidentes de carro, sendo, portanto, muito preocupante para a saúde, em nível individual e, principalmente, coletivo.

Originário do latim, o termo “segurança” (*se + cura*) tem seu sentido baseado em “ocupar-se de si mesmo”, podendo sua etimologia significar “sem preocupações”. Ou, ainda, em conceitos mais precisos, “segurança” pode ser entendida como “um mal a evitar”, sendo referida como ausência de riscos e danos ao indivíduo (MATOS, 2015; AQUINO, 2017).

De acordo com o IOM (2000), o conceito de segurança do paciente se enquadra em evitar danos decorrentes de intervenções nos pacientes e do cuidado à saúde. Não tão distante, porém com um conceito relativizado, a OMS, em sua resolução aprovada em 2002 pela 55ª Assembleia Mundial (World Health Assembly - WHA), traz a segurança do paciente como a redução, ao mínimo aceitável, do risco de dano desnecessário, associado ao cuidado à saúde, conceito também adotado, anos depois, por nossa Portaria do Ministério da Saúde nº 529 de 2013 (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002; BRASIL, 2013).

Um conceito razoavelmente recente e de grande importância para a contextualização abrangente do significado da palavra segurança é o conceito de Prevenção Quaternária. Tal conceito surgiu no escopo da assistência e cuidados em saúde, em especial na atenção primária à saúde, e foi divulgado em 2003 pela Organização Mundial de Médicos de Família (World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians – World Organization of Family Doctors – WHO/WONCA).

Segundo Tesser (2012), a Prevenção Quaternária significa:

A concretização prática, no início do século XXI, de antigos compromissos éticos da biomedicina. Essa sempre os proclamou em teoria e no discurso,

conforme o famoso Juramento Hipocrático, mas talvez não os tenha exercido a contento na prática, centrada no desenvolvimento tecnológico duro e na especialização focada nas doenças, nas últimas décadas. Trata-se do exercício simultâneo da não maleficência (*Primum non nocere*) e da beneficência, agora um tanto mais humildes e cuidadosas: cuidado apropriado, ético, acessível, humano e amigável, adequado. (TESSER, 2012, p. 419).

O conceito merece, então, ser apresentado neste trabalho. A Prevenção Quaternária foi proposta por Marc Jamouille, em 1999, apresentada durante um congresso realizado pela WONCA e, então, oficializada em 2003 pela referida Organização. Trata-se de um conceito ainda pouco discutido, mas que visa à proteção e segurança dos pacientes, em especial dos pacientes sujeitos à intervenção médica desnecessária e à medicalização excessiva. A prevenção quaternária tem destaque e importância para a saúde pública global e, no caso do Brasil, distinta expressão para o Sistema Único de Saúde (SUS) (JAMOUILLE, 2000; NORMAN; TESSER, 2009; TESSER, 2012).

Pouco tempo depois, em 2004, a Organização Mundial da Saúde (OMS), buscando esforços para a promoção da segurança do paciente, criou a *World Alliance for Patient Safety (Patient Safety Program)*. A justificativa e os objetivos do programa foram, entre outros, harmonizar os conceitos e definições acerca da segurança do paciente e alinhar medidas que reduzissem os riscos de eventos adversos causados pelo cuidado à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

Em 2008, a OMS publicou resultados do seu programa (*Patient Safety Program*), recém implantado na época, identificando a inexistência de pesquisas na área de segurança do paciente, em todo o mundo. De acordo com a Organização, os estudos em segurança do paciente não são bem estabelecidos quando comparados a outros eixos de interesse das ciências médicas, como infecções hospitalares, resistência antimicrobiana, doenças emergenciais, entre outros, que detêm mais preocupações e/ou interesses. Isso se dá ao fato de que, principalmente, as pesquisas com segurança do paciente são um novo campo de estudo. Adicionalmente, segundo resultados do programa da OMS, há importantes desafios a serem enfrentados quando se propõem pesquisas que façam uso de novas terapias ou técnicas, envolvendo diretamente o paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Continuando a contextualização do conceito de segurança, segundo Gillon (1985), o postulado de Hipócrates (*Primum non nocere*) é um dever médico que preza, entre outros, pela não-maleficência, prevenindo riscos e danos ao paciente. Nos dilemas éticos da prática médica, muitas vezes, este dever pode se sobressair frente a outros princípios, recebendo

prioridade moral quando comparado, por exemplo, à beneficência. Entretanto, ainda de acordo com Gillon (1985), essa priorização do princípio de não maleficência frente ao princípio da beneficência é questionada, uma vez que alguns riscos a que os pacientes estão sujeitos podem ser necessários para o sucesso terapêutico, mesmo podendo, em alguns casos, comprometer sua segurança. Em algumas circunstâncias, para promover a segurança e o respeito aos interesses dos participantes, deve-se balancear os princípios de não maleficência e beneficência, entre outros, nos cuidados à saúde.

Não há dúvidas de que o postulado de Hipócrates é um princípio da ética médica considerado "princípio ético sagrado à medicina", estando presente até hoje, seja na vida acadêmica dos futuros profissionais de saúde ou no código de ética profissional (REZENDE, 2009; CFM, 2010; MACHADO FILHO, 2016). Todavia, ainda que seja um importante princípio moral, o postulado de Hipócrates não deve ser considerado absoluto para aplicação em toda e qualquer condição da prática clínica (GILLON, 1985).

O médico e fisiologista francês, Claude Bernard, que introduziu a experimentação na medicina, precursor da medicina baseada em evidências, aplicou a máxima de Hipócrates ao campo da ciência e da pesquisa, alegando que causar o dano a uma pessoa não seria aceitável, independente dos benefícios que possa causar. Entretanto, o próprio processo de aprendizagem e conhecimento sobre o que é prejudicial a alguém pode conter riscos e causar danos.

Diante disso, tem-se um dilema importante que se repete tanto na prática médica quanto na pesquisa científica: determinar quando seria justificável proporcionar um benefício a um paciente ou participante de pesquisa, mesmo diante de um risco já conhecido; ou quando seria justificável abrir mão de um potencial benefício, prezando pela segurança e proteção do paciente/participante (NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH, 1979).

Dessa forma, ainda com o objetivo de contextualizar a segurança do paciente e, neste caso, seu sentido mais amplo que abrange também a segurança dos participantes de pesquisa, introduzimos o conceito da "*Therapeutic Misconception*" (TM), que traz mais clareza para compreendermos os questionamentos acima.

De acordo com Henderson *et al.* (2007), poderíamos definir TM da seguinte forma:

Por mais de três décadas, estudos na área da bioética e ética em pesquisa identificaram preocupações sobre os limites entre pesquisa e assistência. Os especialistas em ética argumentaram que o consentimento informado para participar da pesquisa deve incluir o esclarecimento das diferenças entre essas duas atividades. Em 1982, os resultados de entrevistas realizadas com

pacientes com transtornos psiquiátricos que demonstraram falha na diferenciação entre pesquisa e assistência foram reportados, o fenômeno identificado foi rotulado de “Therapeutic Misconception”. (HENDERSON *et al.*, 2007, p. 1735, tradução livre).

Basicamente, a TM (no português, “Equívoco Terapêutico”) se define quando o participante de pesquisa não tem o completo entendimento das diferenças entre sua participação em uma pesquisa e a assistência e cuidados médicos que receberia caso optasse em não participar de um determinado projeto de pesquisa. Isso impacta, além dos próprios conflitos éticos no processo de consentimento livre e esclarecido do participante, na avaliação do balanço entre os riscos e benefícios a que o participante está sujeito e, claro, diretamente em sua segurança, uma vez que os participantes podem optar por participar de uma pesquisa sem o pleno entendimento dos riscos a que está sujeito, já que não fariam distinção com a assistência (MCKAY; TIMMERMANS, 2009; BURKE, 2014; LIDZ *et al.*, 2015).

De acordo com Miller e Brody (2003), a TM se caracteriza pelo confundimento, pelos participantes de pesquisa, quanto ao tratamento recebido na pesquisa comparado aos cuidados médicos da rotina. Isso ocorre, muitas vezes, pelo fato das pesquisas serem descritas como “pesquisas terapêuticas”, dos pesquisadores serem identificados como “médicos” e dos próprios participantes serem denominados “pacientes”. A TM teria surgido de uma possível “similaridade” entre a pesquisa clínica e a medicina terapêutica, as quais teriam se fundamentado nas mesmas considerações morais. Entretanto, ainda de acordo com os autores, os princípios éticos que regem a pesquisa e a terapia convencional são diferentes e, portanto, garantem a distinção entre estes dois eixos.

O que justifica a pesquisa clínica, mais especificamente os ensaios clínicos, é conhecer, mesmo que preliminarmente, os seus riscos e benefícios, que só podem ser presumidos com suas fases pré-clínicas, ou seja antes que a primeira investigação envolvendo seres humanos tenha curso.

Mas o que são os ensaios clínicos? De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (2015), ensaio clínico é:

Pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia (RDC 09 da Anvisa, de 20 de fevereiro de 2015 – seção III, Das Definições).

Ainda de acordo com a Anvisa (2015), os ensaios clínicos podem ser divididos em fases I, II, III e IV, sendo essa última realizada após a aprovação regulatória e sanitária do produto em investigação, ocorrendo durante o período de pós-comercialização. Tal divisão se dá de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada fase.

Esclarecendo um pouco mais sobre as fases da pesquisa clínica, segundo o Conselho Nacional de Saúde – CNS (1997), a fase I seria a primeira etapa realizada em seres humanos (após completar as fases pré-clínicas, em modelos animais) e ocorre em pequenos grupos de participantes de pesquisa, que são, em geral, voluntários sadios a receber um novo princípio ativo ou nova formulação de um fármaco já conhecido. Os estudos de fase I se propõem a estabelecer uma evolução preliminar da segurança, do perfil farmacocinético e, quando possível, do perfil farmacodinâmico do medicamento em investigação. A fase I pode ter duração de alguns meses.

Já a fase II, algumas vezes chamada de “Estudo Terapêutico Piloto”, tem como objetivos demonstrar a eficácia e estabelecer a segurança a curto prazo de um princípio ativo. A fase II ocorre em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica em estudo. Realiza-se com um número limitado de participantes e frequentemente é seguida de um estudo de administração para escalonamento de doses. É possível, também, estabelecer-se as relações dose-resposta, com o objetivo de obter dados que fundamentarão a fase seguinte, com estudos terapêuticos ampliados. A fase II pode ter duração de até 2 anos.

Em seguida, a fase III, também chamada de “Estudo Terapêutico Ampliado”, são estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar, entre outros, o perfil risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo estudado, sua eficácia global e segurança. Nos estudos de fase III, geralmente, exploram-se tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento em estudo. A duração dos estudos fase III, em geral, pode variar de 1 a 5 anos.

Por último, a fase IV, como mencionado acima, são estudos realizados depois da aprovação regulatória/sanitária e o produto estudado já comercializado. Os estudos de fase IV são realizados com base nas características com que o medicamento foi autorizado, podendo cobrir aspectos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico de um produto, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das reações já conhecidas, além de testar novas estratégias de tratamento. Por exemplo, os estudos de fase IV podem explorar novas combinações (associações) entre fármacos. As pesquisas de fase IV incluem milhares de participantes e devem seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às fases anteriores. A duração dos estudos fase

IV é muito variada, podendo chegar a anos dependendo de seus objetivos.

Para fins desse trabalho, o termo “Pesquisa Clínica” foi amplamente utilizado, como forma genérica de descrever os estudos clínicos com seres humanos. Entretanto, entende-se que a atuação dos CMDS se dá no universo dos “Ensaio Clínicos” (termo já definido acima).

Outro ponto importante a se destacar acerca do que envolve pesquisa clínica e segurança do participante é o processo atual de produção de novos medicamentos. Quando se discute segurança do participante de pesquisa frente à sua exposição em estudos de intervenção, como em ensaios clínicos com medicamentos por exemplo, é esperado que se pense no processo de produção de novos produtos que trarão um real benefício aos participantes da pesquisa (bem como para os futuros pacientes), que de fato proporcionem um diferencial para a saúde e bem-estar do paciente e que realmente contenham inovação em seu desenvolvimento. Ao contrário, o que se observa muitas vezes são ensaios clínicos com medicamentos que não são inovadores e que estão sendo testados apenas para fins de concorrência entre marcas. Qual a eticidade de expor os participantes a novos estudos com medicamentos (moléculas/fármacos) já conhecidos e já aprovados? É realmente necessário? Tais cenários também são importantes para ampliar o entendimento sobre a necessidade de proteção do segurança do participante.

Dito isso, percebe-se que mesmo havendo um perfil risco/benefício favorável à realização das pesquisas envolvendo seres humanos, trata-se de um ambiente de incertezas, onde, em alguns casos, o participante de pesquisa se expõe a riscos pouco conhecidos ou até mesmo inesperados. O participante de pesquisa está sujeito, portanto, a riscos durante sua participação em um estudo clínico, sejam riscos físicos ou psicológicos, ou mesmo que impactam em sua integridade, direitos ou autonomia.

Uma ferramenta que tem sido utilizada para monitoramento e intervenção sobre as situações de risco em pesquisa clínica são os Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança (CMDS - do Inglês, *Data and Safety Monitoring Board* - DSMB). Discutir a ação desses comitês e seu papel na proteção do participante, ampliando sua segurança, é o que se propõe no presente estudo.

A utilização de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança para a supervisão de ensaios clínicos vem aumentando e evoluindo desde a década de 60, quando foi proposto pelo *Greenberg Report* e aplicado em estudos patrocinados pelo *National Institutes of Health* (NIH). Entretanto, alguns critérios acerca do funcionamento dos comitês de monitoramento precisam ser melhor definidos por agências reguladoras e guias regulatórios, para determinar a necessidade ou não destes comitês, bem como critérios para especificar a composição,

escopo e regimento dos mesmos (ORGANIZATION..., 1988; CALIS *et al.*, 2017b; FILIPPATOS, 2017).

Uma política publicada pelo NIH em 1998 instituiu diretrizes para o devido monitoramento de dados e de segurança em ensaios clínicos apoiados/financiados pela instituição, onde todo estudo deva contar com sistemas que garantam a segurança dos participantes de pesquisa e, também, a validade e integridade dos dados gerados, com o devido monitoramento da qualidade e eficácia. Dessa forma, desde então, todo ensaio clínico multicêntrico, randomizado, com potencial risco ao participante da pesquisa e patrocinado pelo NIH começa a ter a presença de comitês de monitoramento, como mecanismo para supervisionar e assegurar a proteção dos participantes de pesquisa (NIH, 1998).

No Brasil, as primeiras orientações acerca dos CMDS foram publicadas pelo Ministério da Saúde (MS) apenas em 2008, em suas “Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança”. Posteriormente, em 2015, os CMDS foram oficialmente instituídos pela RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Os comitês de monitoramento são, por definição, responsáveis pela proteção dos participantes da pesquisa, a fim de assegurar sua segurança e integridade ao longo do estudo. Os comitês devem ser independentes dos patrocinadores e pesquisadores do estudo, garantindo a qualidade e confiabilidade dos dados gerados pela pesquisa (BRASIL; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE 2008; FLEMING *et al.*, 2017).

De acordo com o Conselho Nacional de Saúde - CNS (BRASIL, 2012):

Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Devem ser analisadas possibilidades de danos imediatos ou posteriores, no plano individual ou coletivo. A análise de risco é componente imprescindível à análise ética, dela decorrendo o plano de monitoramento que deve ser oferecido pelo Sistema CEP/CONEP em cada caso específico (Resolução 466 do CNS, de 12 de dezembro de 2012, capítulo V).

Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), entes de suma importância para a realização de estudos clínicos no Brasil e no mundo, são colegiados interdisciplinares e independentes, com caráter consultivo, deliberativo e educativo. Os CEPs foram criados com o objetivo de defender os interesses dos participantes de pesquisa em sua integridade e dignidade e, também, para contribuir no desenvolvimento de pesquisas dentro de padrões éticos (BRASIL,

2012).

Adicionalmente, como definido pelo CNS acima, o sistema CEP/CONEP também é responsável, entre outros, por um plano de monitoramento para os projetos de pesquisa a ele submetidos (BRASIL, 2012). Tal plano seria decorrente da análise ética realizada e tem como princípio a avaliação dos riscos, que deve ser feita pelo sistema CEP/CONEP. Em outras palavras, o sistema CEP/CONEP deve traçar estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à cada pesquisa.

Assim como há limites de atuação para os CEPs dentre as diversas instituições de pesquisa, há também para os pesquisadores e patrocinadores de ensaios clínicos. Para estes, trata-se de uma questão de conflitos de interesse entre minimizar os riscos a que os participantes estão expostos e alcançar êxito no objetivo de se testar uma nova intervenção clínica, diagnóstica, terapêutica ou profilática. Dessa forma, pesquisadores e patrocinadores não garantiriam a proteção dos participantes de suas pesquisas.

Assim, visto que toda pesquisa com seres humanos envolve riscos, diretos ou indiretos, e que não há uma ferramenta que garanta a plena proteção do participante da pesquisa, seja pelos comitês de ética em pesquisa, durante sua apreciação, seja pelos pesquisadores e patrocinadores, durante execução do projeto, justifica-se a realização deste trabalho e discussão do papel do CMDS como ferramenta adicional para debater a segurança dos participantes de pesquisa e sua proteção.

Baseado no exposto até então, a proposta de trabalho é importante, entre outros, pela tentativa de analisar criticamente o papel dos Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança no que diz respeito à segurança do participante de pesquisa clínica. Para isso, o trabalho pretende responder quais são os limites e possibilidades de intervenção destes comitês para a proteção dos participantes de pesquisa. Adicionalmente, a carência de regulamentações robustas em pesquisa clínica, bem como a carência de debates éticos entre os entes que conduzem e analisam estudos clínicos no meio científico, também justifica a realização deste trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discutir os limites e possibilidades de intervenção dos CMDS na pesquisa clínica a partir da revisão da literatura científica e da análise comparativa das regulamentações do Brasil, Estados Unidos da América e União Europeia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar a literatura científica quanto ao papel dos CMDS na proteção dos participantes de pesquisa e os aspectos éticos envolvidos em suas deliberações, através de uma revisão integrativa e da categorização analítica de seus resultados;
2. Realizar um estudo comparativo de regulamentações e recomendações vigentes no Brasil, nos EUA e na União Europeia acerca da pesquisa clínica, quanto ao disposto sobre o estabelecimento e funcionamento de CMDS;
3. Discutir os limites e possibilidades de atuação dos CMDS para a proteção do participante de pesquisa clínica, a partir do referencial teórico proposto por Beauchamp e Childress.

3 MÉTODO

Toda pesquisa a ser realizada carece de uma definição quanto ao objeto que se pretende estudar, além da delimitação do processo investigativo propriamente dito (VENTURA, 2007). Para este trabalho, então, o objeto de estudo será o papel do CMDS na garantia da segurança do participante de pesquisa clínica, em especial de ensaios clínicos com medicamentos. Para atingir os objetivos propostos foram realizadas três etapas:

1. Uma revisão integrativa da literatura científica acerca das funções e responsabilidades dos CMDS na proteção dos participantes e os aspectos éticos envolvidos em suas deliberações. Com esta etapa e seu desenvolvimento, fomos capazes de responder ao objetivo específico 1 deste trabalho, que fora proposto com o intuito de delinear o estado da arte sobre o papel dos Comitês de Monitoramento, principal objeto de nossa análise;
2. Um levantamento seguido de análise comparativa de regulamentações e recomendações (resoluções, normas, diretrizes e manuais) que dispõem sobre o estabelecimento e funcionamento dos CMDS no Brasil, nos EUA e na União Europeia, respondendo ao objetivo específico 2 deste trabalho. O conhecimento e análise de tais normativas nos proporcionou conhecer as similaridades e as diferenças destes órgãos em diferentes partes do mundo, sendo capazes de reconhecer lacunas, pontos fortes e fracos no que diz respeito à regulação e proteção do participante de pesquisa. Para esta análise, em comparação à nossa Anvisa, foram escolhidas importantes agências reguladoras internacionais, a EMA (*European Medicines Agency*) e FDA (*Food and Drug Administration*);
3. Por último, com base nos resultados das etapas anteriores, uma discussão dos limites e possibilidades dos CMDS em intervir nos estudos que envolvem teste de medicamento, tendo por base teórica o Princípio de Beauchamp e Childress. A discussão proposta nessa etapa do trabalho nos permitiu responder ao objetivo específico 3, utilizando de um referencial ético para endereçar dilemas reais que permeiam a realização de ensaios clínicos no Brasil e no mundo no que diz respeito à proteção dos participantes de pesquisa.

Dessa forma, por meio da metodologia proposta e realização das três etapas acima

descritas, conseguimos analisar como a atuação dos CMDS tem importante papel na proteção dos participantes de pesquisa, avaliando o papel desses órgãos na minimização de risco em pesquisa clínica.

4 A REVISÃO INTEGRATIVA

A primeira etapa do método, como informado acima, consistiu em uma revisão integrativa da literatura disponível em bases de dados, baseada em uma busca sistemática.

A revisão integrativa é relatada na literatura como método de pesquisa. Segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008, p. 759), a revisão integrativa “[...] tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado”. A revisão integrativa proporciona, também, a identificação de falhas nos temas já estudados, através do material publicados e revisado.

Ainda de acordo com os autores acima, a metodologia de revisão integrativa compreende seis etapas: i. determinar a questão norteadora da pesquisa; ii. estabelecer critérios para a inclusão e exclusão de artigos na busca bibliográfica; iii. categorizar os dados extraídos dos estudos levantados e organizar as informações obtidas; iv. analisar sistematicamente o material selecionado e seus dados coletados; v. interpretar os resultados; vi. apresentar evidências e conclusões.

4.1 QUESTÃO NORTEADORA DA REVISÃO INTEGRATIVA

Como questão norteadora para realização da revisão integrativa, o trabalho se propõe a buscar “quais são as funções do CMDS e seu papel no monitoramento dos dados de uma pesquisa”.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.2.1 Critérios de Inclusão

Como critério de inclusão, buscou-se por artigos que tivessem o comitê de monitoramento de dados e de segurança como foco principal do trabalho, discorrendo sobre sua importância, suas funções, atribuições na proteção do participante de pesquisa e deliberações para continuidade ou encerramento da pesquisa.

Para a construção da revisão integrativa, foi realizada uma busca sistemática de artigos indexados utilizando as plataformas de busca bibliográfica: PubMed, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores “Clinical Trials Data

Monitoring Committees” e “Patient safety”, além dos sinônimos “Safety Monitoring Boards” e “Patient Safeties” e dos termos livres/palavras chaves “Monitoring committee” e “Participant safety”, conforme apresentado na tabela abaixo (Tabela 1). Todas as chaves de busca foram unidas em termos únicos, utilizando conectores booleanos AND e OR. Para todos os termos acima, foram também utilizadas suas versões em português, para a base BVS. As bases “Scopus” e “Web of Science” foram acessadas através do portal de periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Tabela 1 - Relação de descritores, seus sinônimos e termos livres utilizados para a busca bibliográfica realizada

Elementos-problemas contidos nas perguntas	Estrutura DeCs/MeSH		Termos que não foram retirados do vocabulário controlado
TERMO	DECs/MeSH	Sinônimos (Pubmed = Entry terms)	Termos livres
Comitê de monitoramento de dados e de segurança (CMDS)	Comitês de Monitoramento de Dados de Ensaio Clínicos <i>(Clinical Trials Data Monitoring Committees)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Data Monitoring Committees</i> • <i>Safety Monitoring Boards</i> • <i>Data and Safety Monitoring Boards</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • DSMB • <i>Monitoring committee</i>
Segurança do paciente	Segurança do paciente <i>(Patient safety)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Patient Safeties</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Participant safety</i> • <i>Subject safety</i>

Fonte: autor.

Não foram incluídos os descritores e palavras chaves “clinical trial” e “clinical

research” (bem como suas versões em português), pois infere-se que as discussões acerca de “Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança” se dão, inteiramente, no contexto da pesquisa clínica. Adicionalmente, também não foram incluídos os descritores e palavras chaves “ethics” and “bioethics” para não limitar a chave de busca, uma vez que discussões de cunho técnico e científico, sem enfoque (bio)ético, também interessarão para a discussão dos resultados.

Como filtros de busca, foram utilizadas as seguintes ferramentas para delineamento da pesquisa bibliográfica, quando disponíveis nas bases de dados: i. Artigos publicados apenas nas línguas espanhola, inglesa ou portuguesa; ii. Artigos relacionados apenas à espécie humana. Não foram utilizados filtros temporais para a busca.

Para a plataforma de busca PubMed foi utilizada a chave de busca “((Clinical Trials Data Monitoring Committees[mesh]) OR (Safety Monitoring Boards[tiab]) OR (Monitoring committee[tiab])) AND ((Patient safety[mesh]) OR (Patient Safeties[tiab]) OR (Participant Safety[tiab]))”, tendo sido encontrados 244 artigos.

Para a plataforma Scopus foi utilizada a chave “(“Clinical Trials Data Monitoring Committees” OR “Safety Monitoring Boards” OR “Monitoring committee”) AND (“Patient Safeties” OR participant AND safet*)”, tendo sido encontrados 322 artigos.

Para a plataforma Web of Science foi utilizada a chave “(“Clinical Trials Data Monitoring Committees” OR “Safety Monitoring Boards” OR “Monitoring committee”) and (“Patient Safeties” OR participant AND safet*)”, tendo sido encontrados 71 artigos.

Por último, para a plataforma de busca Biblioteca Virtual em Saúde foi utilizada a chave de busca “(tw:((mh:“Clinical Trials Data Monitoring Committees” OR mh:“Comites de Monitoramento de dados de ensaios clínicos” OR “Safety Monitoring Boards” OR “Monitoring committee”))) AND (tw:((mh:“Patient Safety” OR mh:“Segurança do Paciente” OR patient safet* OR participant safet*)))”, tendo sido encontrados 608 artigos.

Portanto, um total de 1245 artigos foram encontrados após busca bibliográfica. As buscas foram realizadas no mês de fevereiro de 2019.

Alertas semanais, enviados por e-mail, foram criados entre fevereiro de 2019 e dezembro de 2019 nas bases de buscas citadas, para o devido seguimento da busca bibliográfica pelo autor do trabalho e captura de novos materiais publicados.

A tabela abaixo (Tabela 2) sintetiza os artigos encontrados em cada plataforma de busca bibliográfica utilizada.

Após o término da busca bibliográfica, todas os 1245 artigos foram salvos no gerenciador de referências EndNoteTM. Antes de iniciada a leitura do material coletado, foi

feita a exclusão de referências duplicadas, com o auxílio do próprio gerenciador. Um total de 698 artigos foram removidos. Dessa forma, o total de referências a ser trabalhado resultou em 547 artigos.

Durante a etapa de leitura dos títulos e resumos (*abstract*), foram identificadas algumas outras duplicidades que não haviam sido retiradas com a aplicação da ferramenta do próprio gerenciador de referência, EndNoteTM. Alguns artigos estavam duplicados pela presença de letras maiúsculas ou minúsculas no título, outros pela presença de hífen ou dois-pontos, outros pela presença de parêntesis ou colchetes. Ao final, foram retiradas mais 68 duplicidades e, portanto, apenas um total de 479 artigos teve a leitura de títulos e resumos.

Tabela 2 - Total de artigos encontrados nas diferentes plataformas de busca utilizadas neste trabalho

PLATAFORMA DE BUSCA UTILIZADA	TOTAL DE ARTIGOS ENCONTRADOS
PubMed	244
Scopus	322
Web of Science	71
Biblioteca Virtual em Saúde	608
Total de artigos: 1245	

Fonte: autor.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão utilizados foram: os artigos que apenas citaram a existência de um comitê de monitoramento em uma pesquisa ou apenas citaram o resultado de suas deliberações para uma referida pesquisa, sem descrever a fundamentação de seu parecer, sua importância, suas funções e relevância para a proteção do participante de pesquisa. Ou seja,

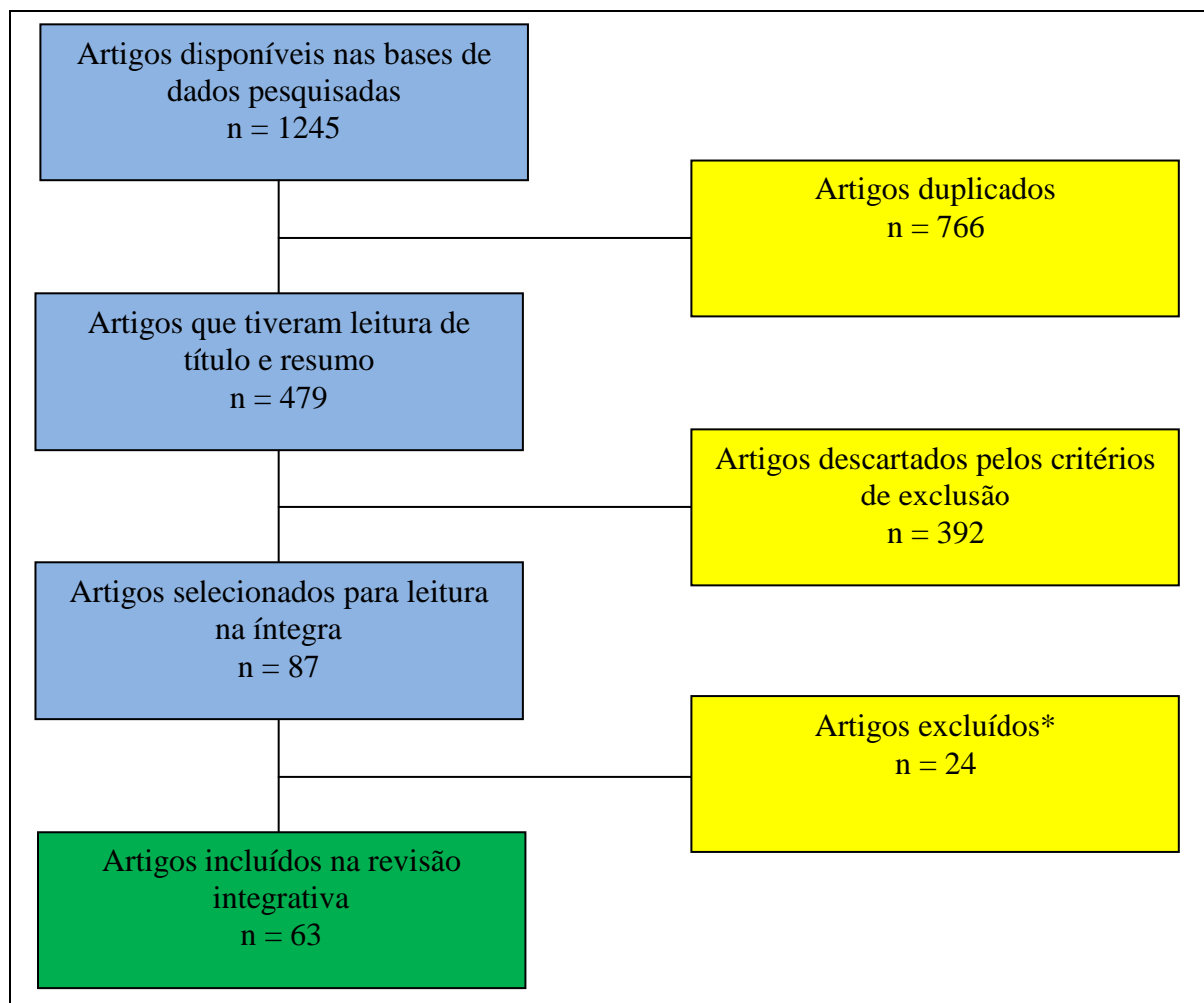
foram excluídos artigos que não traziam uma discussão acerca dos CMDS e proteção do participante da pesquisa.

A leitura de todo o material foi realizada por dois avaliadores, a fim de se evitar vieses na seleção dos artigos. Os avaliadores, após terem entendido e consensuado os critérios de inclusão e exclusão, selecionaram os artigos de interesse.

Após leitura de títulos e resumos (*abstract*) e aplicação dos critérios de exclusão pelos dois avaliadores, foram selecionados 87 artigos. Estes foram selecionados para leitura na íntegra, a fim de dar continuidade às etapas da revisão integrativa e categorização dos resultados encontrados. A leitura na íntegra dos artigos selecionados foi realizada por apenas um avaliador, o autor deste trabalho.

A figura abaixo (Figura 1) ilustra o fluxo de etapas realizadas para seleção de artigos na revisão integrativa.

Figura 1 - Diagrama de etapas realizadas para seleção de artigos na revisão integrativa realizada



Fonte: autor.

Dentre os 87 artigos que foram selecionados para a leitura na íntegra, *24 artigos foram excluídos pelos seguintes motivos: 10 artigos de revisão sistemática, 7 artigos não disponíveis na íntegra e 7 artigos que não discorrem sobre a importância do CMDS, suas funções ou atribuições na proteção do participante de pesquisa. Dessa forma, apenas 63 artigos foram incluídos nas etapas subsequentes da revisão integrativa.

Ressalta-se que foram mantidos apenas os artigos originais e os artigos de revisão sistemática foram excluídos, uma vez que se entende que os artigos apresentados e discutidos nos artigos de revisão tenham sido capturados durante as etapas da busca bibliográfica.

4.3 CATEGORIZAÇÃO DOS DADOS

Para categorização dos dados foi necessária a leitura exaustiva dos 63 artigos incluídos na revisão integrativa. A princípio, foi feito o fichamento bibliográfico de todos os artigos lidos na íntegra, onde todos os dados que fundamentavam os critérios de inclusão utilizados foram registrados em uma planilha.

No Apêndice I encontra-se disponível a relação de todos os artigos incluídos na revisão integrativa, sua codificação e sua identificação, incluindo título, autores e ano de publicação.

Em um segundo momento, os dados registrados foram categorizados por temas de interesse para o trabalho. Dessa forma, as seguintes temáticas foram identificadas nos artigos trabalhados, conforme segue:

Temáticas relacionadas ao *Modus operandi* dos Comitês de Monitoramento de Dados e de segurança:

Temática 1: conceituação e composição do CMDS;

Temática 2: proteção do participante de pesquisa;

Temática 3: relação do CMDS com comitês de ética em pesquisa, pesquisadores e patrocinadores.

Temáticas relacionadas às questões éticas identificadas durante leitura dos artigos:

Temática 4: confidencialidade e conflitos de interesses;

Temática 5: outras questões éticas relevantes.

Por último, em um terceiro momento, categorias que se enquadrassem às temáticas acima foram propostas, para melhor entendimento dos artigos trabalhados.

Temática 1: conceituação e composição do CMDS – artigos que conceituam os Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança, bem como descrevem a composição mínima para

sua constituição. Categorias encontradas:

- Harmonização do conceito de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança, referente às suas atribuições e funções
- Presença de (bio)eticistas como recomendada ou obrigatória para constituição de um CMDS
- Dificuldades para identificar membros experientes para compor um CMDS

Temática 2: proteção do participante de pesquisa – artigos que descrevem o monitoramento de aspectos de segurança para a devida proteção do participante de pesquisa. Categoria encontrada:

- Monitoramento de eventos adversos e avaliação risco/benefício como mecanismo para a proteção do participante de pesquisa

Temática 3: relação do CMDS com comitês de ética em pesquisa, pesquisadores e patrocinadores – artigos que afirmam que o CMDS tem função complementar aos comitês de ética em pesquisa, além de funções compartilhadas com os pesquisadores e patrocinadores de uma pesquisa. Categorias encontradas:

- Relação com Comitês de Ética em Pesquisa
- Preocupação com outros participantes de pesquisa e pacientes futuros

Temática 4: confidencialidade e conflitos de interesse – artigos que descrevem possíveis conflitos de interesses entre os membros do CMDS e entre o CMDS e outros entes, além de questões relacionadas à confidencialidade dos dados trabalhadas e informações geradas. Categorias encontradas:

- Questões levantadas acerca das deliberações dos CMDS
- Pagamento para membros do CMDS

Temática 5: outras questões éticas relevantes – artigos que explicitam alguma discussão ética a respeito do papel do CMDS na proteção do participante de pesquisa. Categorias encontradas:

- CMDS é responsável pela manutenção da *equipoise* clínica
- CMDS deve agir conforme os princípios da beneficência, não maleficência, justiça e autonomia
- Término precoce de estudos clínicos

4.4 ANÁLISE SISTEMÁTICA E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Após fichamento bibliográfico dos artigos e identificação das categorias dentro das temáticas de interesse para o estudo, fez-se uma análise sistemática inicial para percepção da frequência com que as categorias se repetiam nos artigos trabalhados e a possível relação entre as mesmas.

A tabela a seguir (Tabela 3) apresenta as respectivas categorias identificadas e sua relação de repetibilidade nos artigos trabalhados, sendo expressa pela frequência nos artigos incluídos na revisão integrativa, em percentual.

Tabela 3 - Categorias identificadas e suas frequências nos artigos trabalhados

CATEGORIA	FREQUÊNCIA NOS ARTIGOS
Temática 1: conceituação e composição do CMDS	
Harmonização do conceito de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança, referente às suas atribuições e funções	25 artigos (39,7%)
Presença de (bio)eticistas como recomendada ou obrigatória para constituição de um CMDS	30 artigos (47,6%)
Dificuldades para identificar membros experientes para compor um CMDS	9 artigos (14,3%)
Temática 2: proteção do participante de pesquisa	
Monitoramento de eventos adversos e avaliação risco/benefício como mecanismo para a proteção do participante de pesquisa	39 artigos (61,9%)
Temática 3: relação do CMDS com comitês de ética em pesquisa, pesquisadores e	

patrocinadores	
Relação com Comitês de Ética em Pesquisa	10 artigos (15,9%)
Preocupação com outros participantes de pesquisa e pacientes futuros	15 artigos (23,8%)
Temática 4: confidencialidade e conflitos de interesses	
Questões levantadas acerca das deliberações dos CMDS	18 artigos (28,6%)
Pagamento para membros do CMDS	12 artigos (19,0%)
Temática 5: outras questões éticas relevantes	
CMDS é responsável pela manutenção da <i>equipoise</i> clínica	3 artigos (4,8%)
CMDS deve agir conforme os princípios da beneficência, não maleficência, justiça e autonomia	2 artigos (3,2%)
Término precoce de estudos clínicos	17 artigos (27,0%)

Fonte: autor.

4.4.1 Temática 1: Conceituação e composição do CMDS

Apenas 25 artigos apresentam uma conceituação dos comitês de monitoramento de dados e de segurança. De forma geral, observa-se uma harmonização de tal conceito, no qual se tem os comitês de monitoramento como órgãos multidisciplinares, formados por profissionais com experiência na condução de estudos clínicos, e independentes do patrocinador do estudo e dos pesquisadores, com função principal de assegurar a proteção dos participantes e garantir a integridade ética e científica da pesquisa. Nesse cenário, ao contrário, observa-se uma inexistência de harmonização para a composição do comitê. Ainda, há divergência quanto à abrangência de atuação do CMDS, onde, destes artigos, 16% apontam a demanda de que os CMDS deveriam estar presentes em todos os estudos clínicos, e não apenas em estudos com potencial risco ao participante da pesquisa, como preconizado pela política implementada pelo NIH, em 1998, ou pelas diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil para a constituição de CMDS, de 2008.

Aproximadamente 75% dos artigos trabalhados (47 artigos) descrevem, mesmo que sucintamente, como um CMDS deve ser composto, sendo que 30 artigos destacam que a presença de um (bio)eticista é necessária na composição dos comitês, sendo fortemente recomendada ou, até mesmo, obrigatória. De acordo com Asplund (2003), apesar da presença do profissional bioeticista não ser estritamente mandatária, por via de regra, ela é favorável durante o desenvolvimento do estudo. Segundo Conwit, Hart, Moy *et al.* (2005) e Calis, Archdeacon, Bain *et al.*, (2017a) a presença do profissional com conhecimento em ética/bioética se faz necessária, principalmente, para estudos com população vulnerável ou intervenções de alto risco; outras vezes, para *advocacy* dos participantes da pesquisa, sendo também importante para a proteção dos seus direitos e interesses.

Vale lembrar que a ponderação de riscos e benefícios para avaliar os dados de um ensaio clínico não é uma discussão meramente científica ou técnica, mas sim uma discussão moral e ética. Por isso, a presença de um profissional com experiência em ética e/ou bioética se torna fundamental na constituição do CMDS, garantindo o arcabouço ético-moral necessário para o debate.

Neste caso, para este trabalho, entende-se como profissional com experiência em ética ou bioética aquele profissional que possui formação mínima e conhecimentos sólidos em ética em pesquisa, incluindo (mas não se limitando a) bioética e seus princípios.

Ainda, referente à composição dos CMDS, 9 artigos alegam alguma dificuldade em recrutar membros com experiência na condução das atividades e nas atribuições para

monitoramento de dados e proteção do participante da pesquisa. Por exemplo, há artigos que apontam a dificuldade em encontrar membros com *expertise* na condução de ensaios clínicos em pediatria neonatal, situação na qual os membros deveriam ter conhecimento adequado para o devido julgamento moral ao lidar com pacientes neonatais (SNOWDON, BROCKLEHURST, TASKER *et al.*, 2018). Dessa forma, é necessário conhecer as características e necessidades da população a ser estudada, incluindo suas peculiaridades, para o devido monitoramento de dados e a completa proteção do participante.

Menos de metade dos trabalhos dissertam sobre as funções reais dos CMDS, mas os que propõe esse diálogo chegam a acordos comuns, sendo um deles a importância da composição desses ser multiprofissional e ter a segurança dos participantes da pesquisa como maior interesse.

Dentro dessa ótica, reforçamos a importância da inclusão de profissionais éticistas e/ou bioeticistas como participantes efetivos dos comitês, trazendo para discussão e considerações a conciliação entre conceitos éticos (e de justiça) e técnico-científicos. Considerando a ótica bioética sobre o assunto, os CMDS estarão cumprindo seu papel inicialmente preconizado, o de proteção aos participantes de pesquisa.

4.4.2 Temática 2: Proteção do participante de pesquisa

Como esperado, de acordo com o proposto pelas regulamentações e normativas vigentes, é claramente explicitado na grande maioria dos artigos que os CMDS têm como responsabilidade principal a proteção do participante de pesquisa, seguido da garantia da integridade e credibilidade da pesquisa. Respectivamente, 96,8% dos artigos trabalhados (61 artigos) afirmam que o CMDS tem como responsabilidade principal a proteção do participante, enquanto 84,1% (53 artigos) afirmam que o CMDS deve garantir a integridade e credibilidade da pesquisa. Por exemplo, de acordo com Ball, Piller e Silverman (2011), a importante função atribuída ao CMDS é proporcionar vias de proteção aos participantes durante um estudo clínico, mesmo que, para tal, sejam necessárias alterações no escopo e desenvolvimento do estudo.

Alguns artigos destacam que o CMDS tem uma responsabilidade ética de proteger o participante da pesquisa, sendo seu dever a proteção do participante e a garantia de sua segurança. De acordo com Fleming (2002), atender a essas responsabilidades é um imperativo ético para o funcionamento dos comitês de monitoramento.

Dentre os artigos que trazem a proteção do participante de pesquisa como atribuição

principal do CMDS, o monitoramento de eventos adversos e outros dados de segurança, juntamente à avaliação da relação dos riscos e benefícios de uma pesquisa, são elencados como a principal forma de assegurar a proteção do participante da pesquisa, sendo discutidos por 61,9% dos artigos trabalhados (39 artigos). O monitoramento de eventos adversos e avaliação de riscos e benefícios se aplicam, principalmente, como peças fundamentais para verificação de critérios que podem determinar o término do estudo. Segundo Buhr, Downs, Rhorer *et al* (2017), é responsabilidade do CMDS revisar dados de segurança para assegurar que os participantes não se exponham a riscos inaceitáveis. Inclusive, segundo os autores, pode-se recomendar a suspensão ou alteração do curso natural do estudo se resultados preliminares mostrarem riscos, danos ou ausência de benefícios aos participantes do estudo.

Esses controles de danos que sejam considerados "inaceitáveis" são pautados pelos profissionais que compõem os próprios CMDS. Simkovich *et al.* (2021) apontam que há uma falta de clareza quanto a como considerar elementos de "risco", especialmente em níveis de gradação, onde teriam alguns riscos piores do que outros, e propõe criar tabelas para padronizá-los, ao menos dentro de pesquisas clínicas de Covid-19.

Aarons (2017) aponta que "riscos" são entendidos como sinônimos de "probabilidades" e que são relativos ao dano que a pesquisa poderá causar, e com isso ele propõe três níveis de risco: baixo, médio e alto risco, com base no quão invasivos são os procedimentos e quanto dano físico pode causar ao participante.

Porém, Aarons também faz uma importante consideração, a de que danos não são somente físicos e fisiológicos, mas que podem também serem psicológicos, sociais, legais e financeiros, e que uma consideração ampla é fundamental antes de qualquer intervenção para se atentar a toda as complexidades de danos envolvidos. Nessa discussão, torna-se vital possuir profissionais que possuem essa visão mais ampla, que abarque questões socioeconômicas, políticas, culturais e relacione-as/pondere-as junto a uma visão técnico-científico sobre o tema. Essa ponte entre conhecimentos é a base da Bioética, e esse profissional, o com experiência em ética/bioética, é presença necessária durante essa discussão.

4.4.3 Temática 3: Relação do CMDS com comitês de ética em pesquisa, pesquisadores e patrocinadores

Em torno de 16% dos artigos trabalhados (10 artigos) destacam que o CMDS tem uma função complementar aos comitês de ética em pesquisa. Apesar de serem órgãos

independentes e terem responsabilidades definidamente diferentes, CMDS e comitês de ética em pesquisa complementam um ao outro no que diz respeito às funções e atividades no acompanhamento de ensaios clínicos (ARTINIAN; FROELICHER; VANDER-WAL, 2004). Além dos comitês de ética em pesquisa apreciarem os regimentos internos do CMDS, são também informados sobre suas deliberações, para a tomada de ação e suporte técnico durante a avaliação ética de um estudo.

Como introduzido no capítulo 1, na justificativa deste trabalho, os Comitês de Ética em Pesquisa são peças fundamentais para a realização de estudos clínicos no Brasil e no mundo, são colegiados interdisciplinares e independentes, com caráter consultivo, deliberativo e educativo. Tais órgãos foram criados com o objetivo de defender os interesses dos participantes de pesquisa em sua integridade e dignidade e, também, para contribuir no desenvolvimento de pesquisas dentro de padrões éticos (CNS, 2012).

Apesar de acompanharem um determinado estudo ao longo de toda a sua condução, a principal atuação dos CEPs se dá antes do início do estudo, quando avaliam criticamente, com parâmetros éticos, os riscos a que estão sujeitos os participantes de pesquisa e deliberam sobre a aprovação do projeto de pesquisa. Vale lembrar que os CEPs também avaliam emendas ao protocolo de pesquisa e sucessivos relatórios periódicos com dados do estudo. Entretanto, as emendas ao protocolo não necessariamente apontarão dados de eficácia e segurança para fomentar uma análise de segurança e, para os relatórios periódicos, infelizmente a inclusão de dados de evento adverso e outras informações de segurança não é mandatória. Apenas em 2020, com a publicação da Carta Circular no 13/2020, o CNS passa a exigir a obrigatoriedade na submissão de eventos adversos. De toda forma, não há prazos para essas notificações... Já os CMDS, por sua vez, atuam continuamente ao longo do projeto, do início ao fim, avaliando dados clínicos que subsidiam uma análise de risco em tempo real, podendo, mediante avaliação de diversos parâmetros, deliberar em interrupção ou suspensão de um certo estudo.

Adicionalmente, segundo DeMetes e Powers (2006), os Comitês de Ética em Pesquisa enfrentam o dilema de serem corresponsáveis no monitoramento da segurança dos participantes de um estudo na ausência de uma infraestrutura que lhes permitam cumprir tal atribuição, seja pela composição de seus membros ou por outras questões administrativas. Dessa forma, mesmo possuindo atribuições específicas e existirem de forma independente, comitês de ética e CMDS são importantes para a condução de uma pesquisa e possuem funções que se complementam.

Com respeito à relação entre CMDS, patrocinadores e investigadores do estudo, é importante destacar uma questão intrínseca à constituição dos comitês de monitoramento: o

conflito de interesse. Essencialmente, os CMDS são formados pelos patrocinadores do estudo. Em algumas situações, incluindo estudos onde não temos a figura do patrocinador, os CMDS podem ser formados pelo investigador ou ainda o investigador-patrocinador. Intrínseco à natureza dos CMDS, os membros do comitê serão indicados e/ou convidados pelos patrocinadores do estudo (ou investigadores, como mencionado acima), constituindo uma relação de conflito de interesse direto. É sabido que membros de comitês de monitoramento, assim como outros entes da pesquisa clínica, assinam declarações e termos de conflitos de interesses antes de iniciarem sua participação em um determinado projeto. Mas, mais importante do que isso, cabe aos patrocinadores do estudo garantir um CMDS livre de conflitos de interesse, que seja independente e que aja pelo propósito de proteção dos participantes da pesquisa.

Um total de 15 artigos mencionam que o CMDS deve se preocupar, também, com participantes de outras pesquisas, além de futuros pacientes, potenciais usuários das intervenções testadas. Com isso, é discutido o princípio de uma ética coletiva, visto que há a preocupação em proteger futuros pacientes, em nível coletivo, e não apenas os interesses dos participantes em estudo (ECKSTEIN, 2015). Tal preocupação se dá pelo fato de que, em alguns casos, um CMDS pode interromper um estudo por questões de segurança, enquanto outras pesquisas com a mesma intervenção podem estar ocorrendo concomitantemente. Neste caso, questiona-se o fato de não interromper, também, outros estudos com a mesma intervenção (SHAH; DAWSON; DIXON, 2011).

Com isso, a troca constantemente entre CMDS e CEPs ganha ainda mais força e relevância. A garantia de trocas e informações entre esses dois órgãos garante uma rede ética mais completa, que abarca desde a idealização inicial do projeto e sua aprovação de início, até sua conclusão final, perpassando toda sua condução. Com o CEP agindo primordialmente na autorização de início e estrutura do estudo, e os CMDS com o estudo ao longo de seu andamento e conclusão, podemos ter um controle acurado, rigoroso e consciente por todo o processo de pesquisa clínica, não somente na aprovação inicial do estudo, e podemos controlar possíveis desvios com implicações éticas em seu andamento.

4.4.4 Temática 4: Confidencialidade e conflitos de interesses

Fazendo um link com a temática apresentada no subtópico acima, é importante discutir se o CMDS deveria ou não divulgar os dados que o levaram a deliberar pela interrupção do estudo. Eticamente, seriam justificáveis as tomadas de ações para proteger os participantes de

outras pesquisas e futuros pacientes da atenção à saúde. Paralelamente, há a discussão quanto aos aspectos de confidencialidade, que devem ser considerados durante qualquer comunicação entre os CMDS, patrocinadores, pesquisadores, comitês de ética e participantes de pesquisa, visto que a confidencialidade é uma das premissas para que o CMDS possa receber e analisar os dados parciais de uma pesquisa. Segundo Shah, Dawson e Dixon (2011), acima de tudo, os comitês de monitoramento devem minimizar riscos e prevenir danos aos participantes de pesquisa, mesmo em outros estudos, sendo prioridade frente às consequências de violar os aspectos de confidencialidade.

Por outro lado, salvo algumas exceções como apresentado acima, alguns artigos sinalizam que o CMDS deve garantir a confidencialidade dos dados recebidos e analisados por eles, bem como o conteúdo das suas deliberações enviadas aos patrocinadores e pesquisadores.

Aqui estamos remetendo ao conceito de confidencialidade, que muitas vezes é usado indistintamente pela literatura - ora remete à confidencialidade dos dados dos participantes de pesquisa, que devem ser anonimizados e preservados, ora remete a cláusulas de sigilo que o CMDS está sujeito ao assinar termos de compromisso com patrocinador ou investigadores do estudo. O primeiro caso diz respeito à confidencialidade quanto aos dados dos participantes da pesquisa, suas informações pessoais, seus dados e resultados clínicos e informações acerca da intervenção que receberam, bem como seu desfecho clínico no estudo. Já o segundo, tange o conceito de confidencialidade em que o CMDS se compromete com os patrocinadores e pesquisadores do estudo para ter acesso aos dados da pesquisa, que pode se tratar, muitas vezes, de informações estritamente sigilosas e com impacto em propriedade intelectual.

O ponto de discussão é que, referente a este segundo cenário do conceito de confidencialidade, alguns autores discutem que o CMDS poderia romper o acordo/termo de confidencialidade (com o patrocinador ou pesquisadores) desde que tenha como justificativa a proteção dos participantes de pesquisas clínicas, mesmo que de outros estudos. Para tal, seja durante suas deliberações ou publicações científicas, os CMDS deveriam divulgar informações que sejam importantes para uma tomada de ação, com intuito de proteger os participantes, sua segurança e seus direitos. Claro que, para tal conduta, seria necessário preservar a identidade dos participantes, para que não haja um descumprimento do que foi tratado no primeiro cenário do conceito de confidencialidade, definido acima.

A propósito, a emissão de deliberações aos patrocinadores e pesquisadores como forma de proteção ao participante de pesquisa é apontada em 28,6% dos artigos (18 artigos). As deliberações podem incluir a indicação de suspensão do protocolo, a interrupção do

recrutamento de participantes ou, ainda, indicação de término do estudo, como medida de segurança e proteção dos participantes de pesquisa. É apontado, adicionalmente, que o CMDS deve considerar aspectos éticos para suas deliberações, e não apenas aspectos científicos e estatísticos. Principalmente quanto há critérios para interrupção precoce de estudos ou pareceres desfavoráveis à continuidade de uma intervenção, as deliberações devem ser assertivas para o término do estudo e sua continuidade seria considerada antiético (BALL; PILLER; SILVERMAN, 2011).

Como mencionado na temática acima, essencialmente há conflitos de interesses intrínsecos na constituição dos CMDS, uma vez que seus membros são indicados/convidados pelos próprios patrocinadores do estudo. Assim, como forma de minimizar e potencialmente evitar conflitos de interesse adicionais por parte dos profissionais que compõem os comitês de monitoramento e dos pesquisadores e patrocinadores do estudo, por exemplo, 19% dos artigos (12 artigos) ressaltam que não deve haver qualquer tipo de pagamento aos membros do CMDS, os quais devem ser independentes dos pesquisadores e, principalmente, dos patrocinadores do estudo, sem vínculos profissionais e financeiros (WITTES; SCHATMAN, 2014).

Segundo Angell (2008), muitas vezes os conflitos de interesses podem causar mais influência que os resultados da pesquisa em si, afetando não apenas a interpretação de seus dados como também recomendações e guias governamentais sobre a intervenção que fora estudada. Segundo Ghooi (2015), um conflito de interesse, que ocorre em diversas áreas da atuação humana, tem maiores impactos quando presente na prática médica e nas pesquisas biomédicas, já que, muitas vezes, a vida do paciente estará em jogo. Ainda segundo este autor, a presença de um conflito de interesse não necessariamente implicaria em uma impropriedade da pesquisa e seus resultados, mas indicaria possíveis riscos, devendo, portanto, ser evitado e minimizado ao máximo.

4.4.5 Temática 5: Outras questões éticas relevantes

É importante ressaltar que os pontos listados abaixo são questões reconhecidas pelos autores como “questões éticas”, mas, essencialmente, os demais pontos citados e discutidos neste capítulo acerca dos CMDS fazem parte de uma ampla discussão ética. A atuação em CMDS, por natureza, é permeada por discussões de natureza ética. Com isso, o cerne dos comitês de monitoramento deve ser fundamentado na ética, e na escolha de princípios que reflitam sua função enquanto agente protetor dos interesses dos participantes e da integridade

da pesquisa.

Muitos artigos destacam que o CMDS tem a responsabilidade de proteger a integridade ética da pesquisa, prezando sempre por garantir dados fidedignos e com qualidade. O CMDS deve assegurar que os estudos sejam científicos e, principalmente, eticamente justificados.

Em torno de 4,8% dos artigos (3 artigos) explicitam alguma discussão ética acerca da *equipoise* (termo equivalente à equipolência clínica, em português). De acordo com Freedman (1987), a *equipoise* seria um estado de incerteza por parte dos pesquisadores do estudo, bem como patrocinadores, em relação ao sucesso terapêutico comparativo em cada grupo de intervenção em um estudo, incluindo tratamento e controle. Pois, uma vez identificada qual intervenção é melhor ou qual intervenção apresenta menos riscos aos participantes, não se justificaria mais o desenvolvimento da pesquisa, devendo os participantes do estudo receberem tal intervenção e não mais o tratamento experimental ou comparador.

Segundo Goldim (2001), a *equipoise*, como situação de indefinição clínica, garante a ocorrência de estudos clínicos randomizados e controlados. E tal condição só seria eticamente justificável enquanto persistir a incerteza.

Neste caso, é trazida a informação de que os CMDS são também responsáveis por garantir a *equipoise* clínica do estudo (SARTOR; HALABI, 2015). Segundo os autores, deve-se manter a incerteza de que um tratamento ou intervenção é melhor do que outro para continuidade dos estudos e recrutamento de participantes, a menos que os desfechos do estudo tenham sido definitivamente respondidos, justificando, assim, o seu término. Dessa forma, quando a *equipoise* clínica não mais for sustentada, tem-se um critério para interrupção precoce do estudo.

Uma pequena parcela dos artigos (em torno de 3,2%, correspondentes a 2 artigos) aborda uma discussão ética baseada no Princípio do Bem, para fundamentar a tomada de ação do CMDS. Nesta fundamentação, defende-se a autonomia dos participantes, a beneficência, a não maleficência (em não permitir o dano aos participantes) e a justiça como pilares da ética médica.

De acordo com Davis *et al.* (2018), entretanto, a tomada de decisão por parte dos patrocinadores e/ou membros do CMDS muitas vezes pode ser paternalista, na qual uma interpretação tendenciosa da beneficência poderia proporcionar aos participantes algo que não seja desejado e não traga, de fato, benefícios aos mesmos. Por exemplo, dependendo da condição clínica e patologia estudada, bem como da expectativa de vida de cada participante da pesquisa, alguns deles podem estar dispostos a um maior ou menor risco para ter acesso a

um potencial benefício, mesmo que a longo prazo e mesmo que com chances remotas. Ao interromper um estudo por questões de segurança, questiona-se a posição dos patrocinadores, pesquisadores e, principalmente, dos CMDS em privar os participantes da pesquisa de potenciais benefícios, sendo uma postura paternalista. Segundo os autores, tais ações conflitam diretamente com a autonomia dos participantes.

Vinte e sete por cento dos artigos (17 artigos) afirmam ainda haver dilemas éticos quando o término precoce do estudo é recomendado pelo CMDS. Isto se dá pelo fato de que a interrupção precoce de um estudo poderia privar alguns pacientes do acesso a novas intervenções e tratamentos, com potenciais benefícios (DEMETS *et al.*, 2004).

Na maioria das vezes, o principal dilema ético por trás do término precoce de um estudo, segundo os autores citados acima, se dá pelo fato de determinar quando seria justificável proporcionar um benefício a um participante de pesquisa, mesmo diante de um risco já conhecido ou quando seria justificável abrir mão de um potencial benefício, prezando pela segurança e proteção deste participante.

Esse cenário demonstra a complexidade bioética envolvida na atuação dos CMDS, que lida com situações em que frequentemente princípios básicos se confrontam. Frequentemente princípios bioéticos básicos, em especial os elencados pelo Princípioalismo Biomédico de Beauchamp & Childress, que devem ser seguidos a priori em qualquer deliberação ética e tomada de decisão, entram em conflito direto, e situações complexas se apresentam cotidianamente, especialmente dentro de um setor especializado para acompanhar estudos com participantes humanos.

Daí a necessidade de debruçar-se sobre cada um desses princípios, bem como as teorias de onde vem, de forma a ampliar e melhorar os entendimentos de seus significados dentro do contexto das situações trabalhadas. Dessa forma conseguimos deliberar com informações necessárias para encontrar formas de proceder em caso de conflito entre eles, sem cair em decisões injustas ou irresponsáveis.

No capítulo 6 debruçaremos mais sobre a teoria Princípioalista Biomédica, de onde advém na maior parte, os princípios selecionados nas considerações ético-morais e tomada de decisão por parte de profissionais de saúde. Esses mesmos princípios são refletidos e apontados no surgimento e desenvolvimento dos CMDS.

4.5 EVIDÊNCIAS E CONCLUSÕES

De forma geral, como elencado acima, é fato que os Comitês de Monitoramento de

Dados e de Segurança devem ser peças importantes na condução de projetos de pesquisa clínica para a devida garantia da proteção de seus participantes. Como exposto na justificativa deste trabalho e apresentado ao longo desta revisão integrativa, toda pesquisa pode conter riscos aos seus participantes, em variados tipos e gradações. Dessa forma, é indiscutível que a participação em projetos de pesquisa clínica possa potencializar a exposição a riscos e possíveis danos aos participantes. Nesse cenário, a devida atuação dos comitês de monitoramento se torna relevante.

Como mostrado neste capítulo, as funções dos CMDS poderão ser complementares às funções dos Comitês de Ética em Pesquisa. E, por mais que exista a figura dos comitês de ética para apreciação dos projetos de pesquisa e avaliação ética, os CMDS são importantes para monitoramento contínuo dos dados de eficácia e segurança, fazendo uso de critérios com rigor técnico e, também, ético.

Os CMDS atuam desde o início do estudo até sua conclusão, revisando seus protocolos antes mesmo do início de qualquer intervenção junto aos participantes da pesquisa, além de avaliar dados interinos, desfechos clínicos, avaliação de eficácia e, principalmente, de segurança. Adicionalmente, os CMDS devem avaliar com olhar ético os critérios necessários para interrupção precoce de um estudo ou sua continuidade

O monitoramento contínuo de eventos adversos e outros aspectos de segurança, por parte de um comitê de monitoramento, é importante para proporcionar uma visão global da segurança de uma intervenção, bem como de seus resultados, gerando indícios para sua interrupção ou continuidade e para melhor proteção dos participantes da pesquisa.

De forma complementar, as deliberações dos CMDS devem constituir tomadas de decisão assertivas para determinar a continuidade de um estudo ou sua suspensão. Avaliar os riscos a que os participantes estão expostos é necessário, mesmo quando há benefícios diretos aos mesmos. Os riscos deverão ser gerenciados e mitigados para que não haja danos aos participantes. O monitoramento de dados de segurança pelos CMDS é necessário, então, para o acompanhamento dos participantes de pesquisa e sua exposição a riscos reais e potenciais em um estudo clínico.

As demais conclusões acerca dos resultados analisados nesta revisão integrativa serão apresentadas junto à conclusão desta tese, ao final do trabalho.

5 ANÁLISE COMPARATIVA DAS NORMAS SOBRE COMITÊS DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA

Este capítulo analisa, de forma comparativa, as regulamentações e recomendações que dispõem sobre os requisitos para o estabelecimento e funcionamento dos Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança no Brasil, nos EUA e na União Europeia.

EUA e União Europeia foram escolhidos para a análise comparativa ao Brasil devido às suas importâncias na condução de ensaios clínicos em nível mundial. Isso inclui a posição de destaque na publicação de normas e diretrizes acerca da pesquisa clínica, bem como das ações de harmonização regulatória internacional

Foram selecionados os documentos que dispõem sobre a constituição e o funcionamento dos Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança no Brasil, nos EUA e na União Europeia, através de busca *online* utilizando os termos, em português e inglês, “Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança” (para Brasil) e “*Data and Safety Monitoring Board*” (para EUA e União Europeia) acompanhados das siglas de agências reguladoras e órgãos internacionais de influência em recomendações técnicas para condução de ensaios clínicos, como “Anvisa” (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), “FDA” (*Food and Drug Administration*), “EMA” (*European Medicine Agency*), “NIH” (*National Institutes of Health*) e “ICH” (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*). A pesquisa foi realizada na plataforma de busca *google.com* e também diretamente nos *sites* oficiais das agências reguladoras e dos órgãos internacionais mencionados acima para as áreas estudadas, como *www.anvisa.gov.br*, *www.fda.gov*, *www.nih.gov*, *www.ich.org* e *www.ema.europa.eu*.

Como resultado para o marco regulatório¹ correspondente a cada área estudada, foram encontrados os seguintes documentos que serão detalhados a seguir:

- Brasil

- “Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança”, publicadas em 2008 pelo Ministério da Saúde em conjunto com a Organização Mundial da Saúde (OMS);
- “Resolução da Diretoria Colegiada nº 09, de 20 de fevereiro de 2015”, publicada pela Anvisa;

¹ Entende-se como marco regulatório o conjunto de normas, leis e diretrizes que regulam o funcionamento dos setores nos quais agentes privados prestam serviços de utilidade pública (INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA, 2006).

- “Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos”, publicado em 2016 pela Anvisa.

- Estados Unidos da América

- “*Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees*”, publicado em 2006 pela FDA;
- “*Code of Federal Regulations Title 21, Part 50: Protection of human subjects*”, publicado em 2020 pela FDA.

- União Europeia

- “*Guideline on Data Monitoring Committees (EMEA/CHMP/EWP/5872/03)*”, publicado em 2005 pela EMA.

Especificamente para o caso do Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), como agência reguladora e autarquia submetida a regime jurídico especial, compreende uma autonomia normativa e administrativa conferida por legislação específica. Portanto, entende-se que a Anvisa pode exercer poder normativo com caráter técnico no âmbito de suas atribuições, sem domínio de lei, mas com domínio de regulamento (Oliveira, 2017). Nesse sentido, tem-se como exemplos seus regimentos, resoluções, portarias e deliberações.

Como listado acima, a maioria dos documentos encontrados que dispõe sobre o CMDS no Brasil, nos EUA e na União Europeia é baseada em manuais e diretrizes (*guidelines*). Categoricamente, manuais e diretrizes não são normas ou regulamentações. Trata-se de documentos instrutivos, com instruções detalhadas e recomendações desenvolvidas sistematicamente sobre um assunto em referência para auxiliar na tomada de decisão (*Institute of Medicine*, 1990; Corrêa, 2011). Já os regulamentos e resoluções, como conjuntos de normas, buscam regular e padronizar instruções para um determinado assunto de interesse (UFSC, 2012; SUERTEGARAY, 2016).

No entanto, apesar de não possuírem competência normativa ou jurídica, os manuais e diretrizes trazem detalhamentos importantes e, da mesma forma que os demais documentos, também são baseados em evidências (Field e Lohr, 1990). Adicionalmente, principalmente para o tema de estudo deste trabalho, manuais e diretrizes compõem, majoritariamente, os documentos-base para o melhor entendimento dos CMDS. Portanto, para fins deste trabalho, os documentos trabalhados serão chamados genericamente de normas e/ou normativas.

A partir de agora os documentos encontrados serão apresentados, por área estudada, com o objetivo de conhecer suas peculiaridades, diferenças e similaridades:

5.1 BRASIL

1. “Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança”

- Ano de publicação: 2008
- Autoria: Ministério da Saúde (MS)/Organização Mundial da Saúde (OMS)

Elaborada em parceria do MS com a OMS, trata-se da primeira diretiva brasileira a trazer definições e diretrizes para o estabelecimento e funcionamento de CMDS no Brasil. O documento é apresentado como uma tradução do guia “*Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data and Safety Monitoring Boards*”, publicado pela OMS em 2005.

O documento define o CMDS como:

Comitê independente estabelecido pelo patrocinador para verificar, em intervalos regulares, o andamento científico e a integridade ética de um estudo, o que é feito através da revisão e da avaliação de dados e de relatórios (não-cegos). Fornece recomendações não obrigatórias ao patrocinador no que diz respeito à modificação, suspensão ou encerramento do estudo. Não existe denominação predeterminada ou internacionalmente aceita para comitês que executam tal função. Outras designações incluem as seguintes possibilidades: Comitê de Monitoramento de Dados, Comitê Independente de Monitoramento de Dados, Comitê de Monitoramento, Comitê de Monitoramento Ético e de Dados, Comitê de Monitoramento de Segurança e Comitê de Monitoramento do Estudo.

Adicionalmente, as diretrizes descrevem o papel e as responsabilidades do CMDS, fornecendo orientações para patrocinadores, pesquisadores e, claro, para os próprios membros que constituirão o CMDS. As diretrizes descrevem também quando será necessário o estabelecimento de um CMDS, além do passo a passo para seu devido funcionamento, incluindo sua composição, formato e frequência de reuniões.

Quanto à composição, o documento afirma que os patrocinadores são os responsáveis pela seleção de membros do comitê, assegurando uma composição multidisciplinar, livre de viés e conflitos de interesse. De acordo com as diretrizes do MS, o CMDS “*deve incluir peritos em medicina (médicos com experiência relevante), farmacologistas ou toxicologistas clínicos, epidemiologistas, estatísticos, especialistas em ensaios clínicos e em ética*”. De

forma geral, composição dos membros deve ser determinada de acordo com a natureza do estudo.

Por último, é ressaltado que as diretrizes não substituem as legislações e demais normas nacionais em vigor, sendo dever dos pesquisadores e patrocinadores se atentarem às normativas aplicáveis a seu projeto de pesquisa.

2. “Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº. 09/2015 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil”

- Ano de publicação: 2015
- Autoria: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

A resolução acima é documento atualmente vigente que regulamenta, do ponto de vista sanitário, a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Ela se dirige a todas as pessoas e organizações que realizam ensaios clínicos no país, como Patrocinadores, Organização Representativa para Pesquisa Clínica (ORPC - do inglês, CRO - *Contract Research Organization*), Pesquisadores/Investigadores e centros de pesquisa.

O documento define o CMDS como:

Comitê independente constituído para o monitoramento de dados específicos de segurança coletados de um ou mais ensaios clínicos em intervalos definidos. Recomenda ao patrocinador se um estudo deve ser continuado, modificado ou interrompido.

Adicionalmente, como marcos importantes para condução de ensaios clínicos no país, estabelece que:

- i. O patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.
- ii. O desenvolvimento de ensaio clínico fase III deve ser acompanhado por Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança e suas recomendações devem ser reportadas à Anvisa pelo patrocinador.
- iii. Nos casos em que não haja constituição de Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança devem ser apresentadas justificativas.

Note-se que a resolução RDC 09/2015 da ANVISA torna obrigatória a constituição de CMDS para estudos fase III quando exige que se apresente uma justificativa para os casos em que os mesmos não sejam constituídos, sendo um marco importante para a regulamentação da

pesquisa clínica no país.

O documento não traz requisitos adicionais para a estruturação dos CMDS no país nem descreve como o mesmo deve ser composto.

3. “Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos”

- Ano de publicação: 2016
- Autoria: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Este manual foi publicado como complementação à RDC 09/2015, trazendo esclarecimentos importantes quanto a pontos de questionamentos levantados por algumas entidades nacionais durante sessões de “perguntas & respostas” com a Anvisa. Dessa forma, questões enviadas à Anvisa tiveram suas respostas compiladas neste documento. Entretanto, não traz novas definições ou critérios acerca do estabelecimento e funcionamento dos CMDS, apenas destaca a necessidade de cumprir a RDC 09/2015 e as diretrizes do MS para estabelecimento e funcionamento de um CMDS durante a condução de um ensaio clínico no Brasil.

5.2 ESTADOS UNIDOS

Antes de apresentar o marco regulatório do país, incluindo os documentos identificados como normativas publicadas pela agência regulatória dos Estados Unidos para a regulação de CMDS no país - *Food and Drug Administration* - FDA, é importante apresentar alguns documentos adicionais que foram pioneiros para a recomendação de comitês de monitoramento, nos Estados Unidos e no mundo. São documentos publicados pelo órgão estadunidense *National Institutes of Health* (NIH), órgão vinculado ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (United States Department of Health and Human Services) e principal agência do governo responsável pela pesquisa biomédica e de saúde pública.

1. *Greenberg Report*

- Ano de publicação: redigido em 1967, mas publicado apenas em 1988
- Autoria: *National Institutes of Health* (NIH)

Através do *Greenberg Report*, nos Estados Unidos, a utilização de comitês de monitoramento para a supervisão de ensaios clínicos surgiu na década de 60, quando foi

proposto e aplicado em estudos patrocinados pelo NIH. Entretanto, alguns critérios acerca do funcionamento destes comitês precisaram ser melhor definidos por agências reguladoras e guias regulatórios, para, então, determinarem a necessidade ou não destes órgãos, bem como critérios para especificar sua composição, escopo e regimento.

2. *Policy for Data and Safety Monitoring*

- Ano de publicação: 1998
- Autoria: *National Institutes of Health* (NIH)

Define o CMDS como (tradução livre):

Um tipo de sistema para supervisão e monitoramento apropriados da condução de ensaios clínicos e para garantia da segurança dos participantes e da validade e integridade dos dados para todos os ensaios clínicos patrocinados ou conduzidos pelo NIH.

Estabelece que (tradução livre):

Cada instituto ou centro de pesquisa deve ter um sistema para a supervisão e monitoramento apropriados da condução dos ensaios clínicos e garantia da segurança dos participantes e da validade e integridade dos dados para todos os ensaios clínicos patrocinados ou conduzidos pelo NIH. O estabelecimento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança é necessário para ensaios clínicos multicêntricos com intervenções, que envolvem potenciais riscos aos participantes.

Adicionalmente, de forma genérica, estabelece que os comitês devem ser compostos por especialistas relevantes para um estudo em questão.

3. *Further Guidance on a Data and Safety Monitoring For a Phase I and Phase II Trials*

- Ano de publicação: 2000
- Autoria: *National Institutes of Health* (NIH)

Apesar de não ser específico para CMDS, traz diretrizes importantes para o monitoramento de segurança em estudos de fases I e II. O documento estabelece que (tradução livre):

O NIH, através de sua política, já exige monitoramento de dados e segurança para ensaios clínicos de fase III, geralmente na forma de Comitês de Monitoramento (CMDS). Para estudos em fases anteriores (fases I e II), um

CMDS pode ser apropriado se os estudos forem multicêntricos, cegos, empregarem intervenções de alto risco ou incluírem populações vulneráveis.

O documento também apresenta e discute formas alternativas para o monitoramento de dados e de segurança em estudos clínicos que não contam com a presença de comitês de monitoramento, como os planos para monitoramento (do inglês, apresentado como *Data and Safety Monitoring Plan - DSMP*) e as monitorias clínicas.

Adicionalmente, em reflexo a todos esses documentos apresentados e às discussões atuais sobre a importância dos comitês de monitoramento, nos últimos anos o NIH também publicou novas diretrizes acerca do tema, como os *Guidelines for Establishing and Operating a Data and Safety Monitoring Board (DSMB)*, publicado em 2017, e os *Guidelines for Developing a Data and Safety Monitoring Plan (DSMP)*, publicado em 2018. Tais documentos complementam os documentos anteriormente publicados (apresentados acima) e trazem harmonização acerca das diretrizes internacionais para a estruturação e constituição de, respectivamente, Comitês e Planos de Monitoramento de Dados e de Segurança para os estudos patrocinados pelo NIH.

Agora, tratando especificamente do marco regulatório dos Estados Unidos da América para a regulação dos comitês de monitoramento no país, trazemos as regulamentações federais e as diretrizes que orientam a constituição e regulamentação do CMDS pelo FDA:

1. *Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees*

- Ano de publicação: 2006
- Autoria: *Food and Drug Administration (FDA)*

Este documento apresenta e discute o papel, as responsabilidades e o funcionamento dos CMDS. É destinado a auxiliar na determinação da necessidade de constituição de um comitê de monitoramento para um ensaio clínico nos Estados Unidos, definindo como um CMDS deve operar.

O documento define o CMDS como (tradução livre):

Um grupo de indivíduos com experiência relevante e que analisa regularmente os dados acumulados de um ou mais ensaios clínicos em andamento. O CMDS informa ao patrocinador sobre a segurança contínua dos participantes do estudo e sobre a integridade científica do estudo. Quando um único CMDS é responsável pelo monitoramento de vários ensaios, as considerações para seu estabelecimento e operação são geralmente semelhantes às de um comitê que monitora um único ensaio, entretanto a logística para seu funcionamento pode ser mais complexa. Por

exemplo, várias determinações de conflito de interesses podem ser necessárias para cada membro do CMDS.

O documento descreve o papel e as responsabilidades do CMDS, e também providencia orientações para patrocinadores, pesquisadores e para os membros que constituirão o comitê. Descrevem também quando será necessário o estabelecimento de um CMDS, além do passo a passo para sua operação, incluindo a composição esperada para um comitê de monitoramento, o formato e frequência de suas reuniões.

Quanto à composição, estabelece que os patrocinadores e demais coordenadores do estudo são os responsáveis por apontar os membros que irão compor o comitê. Estabelece ainda que alguns fatores devem ser considerados na seleção de membros para os comitês de monitoramento, como *expertise* relevante na área do projeto, experiência em ensaios clínicos, atuação prévia em comitês de monitoramento e ausência de conflitos de interesse. De acordo com o documento, “a maioria dos comitês de monitoramento é composta por médicos com experiência na especialidade clínica estudada e pelo menos um bioestatístico com conhecimento em ensaios clínicos”. Por último, define que um comitê pode incluir um especialista em ética médica para estudos com riscos elevados ou implicações para a saúde pública.

Estas diretrizes do FDA possuem a mesma estrutura das diretrizes publicadas pela OMS um ano antes, em 2005, e, portanto, a mesma estrutura das diretrizes brasileiras publicadas pelo MS em 2008. Entretanto, as diretrizes estadunidenses não mencionam o documento da OMS. Ao contrário, faz referência ao *Greenberg Report*, publicado pelo NIH em 1988.

2. Code of Federal Regulation title 21 - CFR 50.24 (a)(7)(iv)

- Ano de publicação: 2020
- Autoria: *Food and Drug Administration* (FDA)

Esta norma, publicada em abril de 2020 pelo FDA através de seu Código de Regulação Federal (CFR/FDA), estabelece que a constituição de CMDS seria obrigatória em ensaios clínicos realizados em situações emergenciais, com dispensa de TCLE. É uma norma importante por trazer definições relevantes para a saúde pública e para a proteção de participantes de pesquisa.

De acordo com o texto proposto pela norma, o intuito de tornar o estabelecimento do CMDS obrigatório seria para que os comitês de monitoramento exercessem papel de

avaliadores dos estudos clínicos, em adição ao papel dos Comitês de Ética em Pesquisa nos Estados Unidos.

5.3 UNIÃO EUROPEIA

1. *Guideline on data monitoring committees (EMA/CHMP/EWP/5872/03)*

- Ano de publicação: 2005
- Autoria: *European Medicines Agency (EMA)*

As diretrizes publicadas pela EMA para operacionalização e funcionamento dos Comitês de Monitoramento os definem como (tradução livre):

Um Comitê de Monitoramento de Dados é um grupo de especialistas independentes e externos a um estudo que avalia seu progresso, os dados de segurança e, se necessário, os parâmetros críticos de eficácia de um estudo clínico. Para fazer isso, um comitê de monitoramento deve revisar as informações não-cegas do estudo (no nível dos participantes de pesquisa ou no nível dos grupos de tratamento) durante a condução do mesmo. Com base em sua revisão, o comitê de monitoramento fornece ao patrocinador recomendações sobre a modificação, continuação ou encerramento do estudo.

Apesar de publicada em 2005, a norma é fruto de um grupo de trabalho que se dedicou aos estudos sobre CMDS desde 2003. O documento descreve quando será necessário o estabelecimento de um CMDS além de definir suas responsabilidades. Descreve, também, o passo a passo para sua constituição e operacionalização.

De acordo com o documento, os membros de comitês de monitoramento devem ter conhecimentos em diferentes áreas científicas já que o trabalho do comitê é uma tarefa multidisciplinar. Quanto à composição, o documento estabelece que “*são necessários médicos qualificados para avaliar os aspectos clínicos de segurança e/ou monitoramento de eficácia, além de membros com experiência em bioestatística*”. De forma complementar, o documento traz que “*a inclusão de um membro com experiência em questões éticas pode ser apropriada, já que os aspectos éticos são importantes especialmente no monitoramento de segurança*”.

A norma passou a ter efeito na União Europeia em janeiro de 2006 e, assim como as diretrizes publicadas pelo FDA, nos Estados Unidos, também não faz referência ao documento publicado pela OMS em 2005.

De forma complementar ao marco regulatório da União Europeia, é importante ressaltar que a agência publica normas e diretrizes de cunho científico para a regulação

sanitária no bloco Europeu que, por sua vez, são harmonizadas pelo ICH (do inglês, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*). A EMA atua como coordenador técnico das atividades do ICH e desempenha um papel fundamental nas contribuições da União Europeia para que os tópicos do ICH sejam desenvolvidos e comunicados em tempo hábil. Como resultado dessa harmonização, o ICH publica guias e manuais mundialmente adotados sobre diversas temáticas, como Ética, Qualidade, Segurança e Eficácia.

No que diz respeito aos comitês de monitoramento, o ICH possui dois documentos que citam e descrevem o papel dos CMDS e suas responsabilidades, inclusive são citados pelo guia da EMA (*Guideline on data monitoring committees*) apresentado acima – marco regulatório do bloco Europeu. São eles:

1. *Note for Guidance E9 (Statistical Principles for Clinical Trials)*

- Ano de publicação: 1998
- Autoria: *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH)

De acordo com o documento, para muitos ensaios clínicos envolvendo produtos sob investigação, especialmente para aqueles que possuem grande importância para a saúde pública, a responsabilidade pelo monitoramento dos dados de segurança e eficácia deve ser atribuída a um grupo externo e independente, muitas vezes chamado de Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança.

O documento define os CMDS como (tradução livre):

São comitês independentes para o monitoramento de dados e que podem ser estabelecidos pelo patrocinador para avaliar, em intervalos regulares, o progresso de um ensaio clínico, os dados de segurança e os parâmetros de avaliação de eficácia, recomendando ao patrocinador se deve continuar, modificar ou interromper um ensaio.

Adicionalmente, estabelece que (tradução livre):

Os comitês de monitoramento devem ter procedimentos operacionais escritos e manter registros de todas as suas reuniões, incluindo registros dos resultados de análises interinas. Todos os registros devem estar disponíveis para revisão ao final do estudo. A independência dos comitês tem como objetivo controlar o compartilhamento de informações importantes comparativas entre os braços de intervenção do estudo e também proteger a integridade do ensaio clínico do impacto resultante do acesso às informações do estudo por membros cegos, causando um viés e possível

comprometimento das análises. Os comitês de monitoramento são entidades separadas dos Comitês de Ética em Pesquisa, e sua composição deve incluir pesquisadores e estatísticos. Quando houver representantes do patrocinador na composição de um CMDS, suas funções deverão ser claramente definidas nos procedimentos operacionais do comitê, uma vez que a equipe do patrocinador pode ter acesso a informações não-cegas.

2. *Note for Guidance E6 (Good Clinical Practice)*

- Ano de publicação: 1996 (atualizado em 2016 para sua 2a versão - E6 R2)
- Autoria: *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*

O documento define os CMDS da mesma forma como o guia anterior, mostrando um padrão de harmonização entre os documentos publicados pelo ICH. Da mesma forma, traz as mesmas diretrizes quanto ao papel e responsabilidades dos comitês.

5.4 ANÁLISE COMPARATIVA DAS NORMAS SOBRE COMITÊS DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA NO BRASIL, NOS ESTADOS UNIDOS E NA UNIÃO EUROPEIA

A fim de compilar e sintetizar as informações abordadas neste capítulo, abaixo apresenta-se as principais semelhanças e diferenças entre as áreas estudadas, com base em tópicos específicos das normativas, regulamentações e recomendações discutidas.

Inicialmente, de forma ampla, podemos comparar os dados quanto à harmonização existente entre eles quanto à conceituação do CMDS e também quanto à proposta de composição para estes comitês.

Da mesma forma como no capítulo anterior, no qual foi apresentado que os artigos trabalhados na revisão integrativa estão harmonizados quanto à conceituação e função dos CMDS, percebe-se que os documentos apresentados estão alinhadas nestes parâmetros, o que favorece a criação de comitês de monitoramento em diferentes países do mundo e o seu devido exercício.

De forma geral, tem-se os comitês de monitoramento como órgãos multidisciplinares, formados por profissionais com experiência na condução de estudos clínicos e independentes do patrocinador do estudo e dos pesquisadores, com função principal de assegurar a proteção dos participantes e garantir a integridade ética e científica da pesquisa. Importante ressaltar que profissionais com experiência em ética/bioética e profissionais com experiência em estatística são, pelo menos, recomendados na composição dos comitês para os três

países/regiões estudados.

Com relação às funções dos CMDS, para os três países/regiões estudados vemos que as responsabilidades dos comitês foram descritas e definidas. Assim como constatado nas referências trabalhadas na revisão integrativa, é também proposto pelas normativas vigentes que os CMDS têm como responsabilidade principal a proteção do participante de pesquisa e a garantia da integridade e credibilidade da pesquisa.

É importante ressaltar que, apesar do documento europeu não trazer especificamente a proteção do participante de pesquisa como uma responsabilidade do CMDS, a norma deixa claro que o monitoramento de aspectos de segurança está no escopo de atividades dos comitês de monitoramento.

A tabela 4 (abaixo), de forma mais detalhada, apresenta as principais diferenças e semelhanças quanto ao *Modus Operandi* dos comitês de monitoramento entre as áreas estudadas. O quadro destaca especificidades das normas quanto aos critérios para constituição e funcionamento dos CMDS no Brasil, EUA e União Europeia.

Tabela 4 - Semelhanças e diferenças entre as normativas sobre CMDS no Brasil, EUA e União Europeia: constituição e funcionamento do CMDS

REGIÃO ESTUDADA:	BRASIL	ESTADOS UNIDOS	UNIÃO EUROPEIA
PARÂMETRO:			
Há obrigatoriedade quanto à constituição do CMDS no país/região?	Não. O documento relaciona os tipos de estudos nos quais a presença de um CMDS é considerada relevante: estudos direcionados a salvar vidas, prevenir a progressão de doenças graves ou	Não. O CMDS é geralmente estabelecido para estudos randomizados multicêntricos que avaliam tratamentos destinados a prolongar a vida ou reduzir o risco de um	Não. O patrocinador, durante a fase de planejamento do estudo, deve avaliar a necessidade de um CMDS, levando em consideração aspectos como doença estudada, desfechos do estudo,

	<p>reduzir o risco de um evento adverso grave.</p> <p>Atribui aos patrocinadores a consideração da necessidade da constituição do CMDS antes do início do estudo.</p> <p>Entretanto, a RDC 09/2015 torna obrigatória a constituição de CMDS para os estudos clínicos fase III.</p>	<p>evento adverso grave. É geralmente recomendado para estudos controlados que comparem taxas de mortalidade ou morbidade, mas não é necessário ou recomendado para a maioria dos estudos clínicos nos EUA.</p> <p>Assim como o documento brasileiro, relaciona os tipos de estudos nos quais a avaliação por um CMDS aumenta a proteção dos participantes da pesquisa.</p> <p>Entretanto, o “<i>Code of Federal Regulation title 21 - CFR 50.24 (a)(7)(iv)</i>” estabelece que a constituição de CMDS é obrigatória em ensaios clínicos realizados em situações emergenciais, com</p>	<p>duração do estudo, população alvo e conhecimento sobre o medicamento.</p> <p>Adicionalmente, o documento traz que, no caso de doenças que proporcionam risco à vida, medicamentos com riscos conhecidos ou estudos com população vulnerável, a implementação de um CMDS é geralmente indicada do ponto de vista ético, independente da duração e complexidade do estudo.</p>
--	--	--	---

		dispensa de TCLE.	
Define frequência e formato das reuniões do CMDS?	Sim	Sim	Não. Apenas menciona que o CMDS deve ter procedimentos operacionais com descrição da frequência e formato de suas reuniões.
Há especificações quanto às diferentes fases da pesquisa clínica?	Sim. A Anvisa, em sua RDC 09/2015, dispõe que os ensaios clínicos fase III devem ser acompanhados por um CMDS, apesar de aceitar justificativa nos casos em que não haja constituição.	Sim. O documento ressalta que a presença do CMDS é relevante em qualquer fase da pesquisa, entretanto geralmente não é requerida para estudos de fase I ou fase II. Adicionalmente, de forma genérica, cita que as responsabilidades de um CMDS podem ser diferentes quando se compara diferentes fases da pesquisa.	Não
Define parâmetros para continuidade,	Não. Entretanto o documento descreve	Não. O documento menciona que a	Não. Da mesma forma que o

<p>interrupção, suspensão ou encerramento de um estudo clínico?</p>	<p>que o CMDS deve levar em consideração suas revisões prévias, os requisitos das normas aplicáveis e a adequação ética e científica da continuidade do estudo.</p> <p>Adicionalmente, cita que uma análise estatística pode fornecer evidências que justifiquem qualquer recomendação.</p> <p>Inclusive, descreve que o CMDS deve possuir procedimentos estatísticos a serem utilizados para monitoramento de segurança e de eficácia e para análise de risco e benefício.</p>	<p>metodologia estatística a ser considerada para o término precoce ou suspensão de um estudo deve estar descrita no protocolo clínico.</p> <p>Adicionalmente, o documento referência o guia do ICH (<i>Guidance E9 - Statistical Principles for Clinical Trials</i>) para endereçar as abordagens estatística durante o monitoramento de um estudo.</p>	<p>documento estadunidense, menciona o guia do ICH como referência para as análises estatísticas e também descreve que o protocolo clínico deve conter os métodos estatísticos que vão delinear os parâmetros para suspensão ou encerramento do estudo.</p>
---	---	--	---

Fonte: autor..

Apesar de haver obrigatoriedade para a constituição de um CMDS apenas em cenários muito específicos das áreas estudadas, de acordo com os documentos trabalhados e apresentado na tabela 4, nota-se que as normas ressaltam situações em que a formação e

instituição de um comitê de monitoramento seria imprescindível para evitar danos e minimizar riscos aos participantes de pesquisa ou, ainda, importante para assegurar um melhor monitoramento dos aspectos de segurança dos estudos.

Por último, mas não menos importante, a tabela 5 (abaixo) compara as diferenças e similaridades dos documentos trabalhados quanto às relações entre os Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança e os Comitês de Ética em Pesquisa.

Tabela 5 - Semelhanças e diferenças entre as normativas sobre CMDS no Brasil, EUA e União Europeia: relações entre o CMDS e os Comitês de Ética em Pesquisa

REGIÃO ESTUDADA:	BRASIL	ESTADOS UNIDOS	UNIÃO EUROPEIA
PARÂMETRO:			
Descreve alguma relação com os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP)?	Sim	Sim	Não, o documento menciona que as funções do comitê de ética são descritas junto às Boas Práticas Clínicas, publicadas pelo ICH.
Qual:	Todos os documentos aprovados pelo CEP devem ser submetidos ao CMDS; O papel do CEP deve estar descrito no Regimento Interno	O Comitê de Ética pode recomendar a constituição de um CMDS, bem como solicitar informações sobre sua composição e funcionamento; Os patrocinadores são responsáveis por	---

	<p>do CMDS;</p> <p>O Regimento Interno do CMDS deve ser compartilhado com o CEP, indicando as responsabilidades do CMDS;</p> <p>Os relatórios produzidos pelo CMDS, bem como suas recomendações, devem ser compartilhados com o CEP.</p>	<p>compartilhar com o IRB quando o CMDS se reuniu, bem como suas recomendações;</p> <p>O IRB pode tomar ações baseado nos relatórios e recomendações do CMDS.</p>	
--	--	---	--

Fonte: autor..

De forma geral, não apenas para a tabela acima (Tabela 5), vale ressaltar que o marco regulatório da União Europeia, apesar de mais simples e com menos especificidades que os outros documentos trabalhados, tem parte das informações sobre constituição e funcionamento dos CMDS complementadas pelos documentos publicados pelo ICH, como o “*Guidance E6 (Good Clinical Practice)*” e o “*Guidance E9 (Statistical Principles for Clinical Trials)*”.

5.5 DISCUSSÃO DA ANÁLISE COMPARATIVA ACERCA DAS NORMATIVAS

A falta de definição de parâmetros claros e completos para deliberar sobre a continuidade, interrupção, suspensão ou encerramento de um estudo clínico é um ponto comum a todos os países/regiões analisadas e um indicativo importante. Por certo lado, essa ausência de definição permite uma maior liberdade de atuação e, de certa forma, incentiva a criação de metodologias próprias nos regimentos dos CMDS, de modo que correspondam às suas condições e estruturas específicas em cada local e instituição que surja.

Por outro lado, mais preocupante, sem uma padronização ou instruções claras de como

lidar com certas situações (alto índice de eventos adversos graves, incluindo desfechos fatais, falta de eficácia terapêutica de uma nova intervenção etc.), pode-se não atingir uma qualidade mínima de deliberação técnico-científica e bioética, não cumprindo, portanto, o propósito dos CMDS. Um modelo básico de como montar esses parâmetros e o que ser considerado ao atuar na deliberação dos estudos auxiliaria os CMDS na construção de suas metodologias de trabalho e na unificação de qualidade e padrão entre eles.

Seria importante, portanto, um senso de pactuação e padronização entre os modelos de CMDS ao redor do mundo, de forma a garantir um padrão de qualidade reconhecido mundialmente e, inclusive, permitindo e incentivando trocas entre diferentes comitês de monitoramento, no que diz respeito à estruturação do Regimento Interno e funcionalidade do comitê. Com uma flexibilidade de metodologias sobre quando interromper, suspender ou encerrar um estudo clínico, a troca de informações entre CMDS é comprometida e compromete igualmente o crescimento e desenvolvimento desse comitê.

É notável uma menor precisão e assertividade na linguagem adotada pelas autoridades reguladoras da União Europeia e Estados Unidos para alguns critérios analisados, em especial referente à presença de profissionais da área da ética ou bioética. Expressões usadas, como por exemplo, “pode ser apropriado” nos passa uma informação não assertiva quanto à real necessidade do profissional com experiência em ética/bioética, quando comparada com expressões como “é necessário” que utilizam ao falar de profissionais com experiência em pesquisas clínicas.

Há uma preocupação forte (e necessária) com o elemento estatístico da análise dos CMDS, onde as normativas das regiões estudadas sugerem e nomeiam especificamente um profissional de bioestatística para compor os CMDS, em contraste com uma preocupação bioética sobre os estudos e a deliberação. De fato, o protocolo clínico, no qual colocam mais ressalvas como o documento oficial para sugerir encerramento, suspensão ou interrupção de estudos, é claramente mencionado como um documento estatístico e embasado com números, sem, muitas vezes, detalhamento mínimo de critérios éticos ou a escolha de motivos bioéticos para tomar tais decisões. Uma análise conjunta de ambos os elementos (éticos e estatísticos) seria interessante.

Destacadamente, observa-se nas normativas da União Europeia uma menor robustez quanto às questões bioéticas: além de não haver menção formal ou explícita à presença de profissionais com experiência em ética/bioética como membros dos CMDS, nem mesmo como sugestão, não há a definição ou explicitação do objetivo dos CMDS como órgão (co)responsável pela proteção e segurança dos participantes de pesquisa. Ao contrário, a

missão dos CMDS é voltada para garantir integridade científica dos estudos. Essa mudança de enfoque do próprio objetivo dos CMDS reflete uma lógica técnico-científica, com menor consideração aos participantes de pesquisa (JOHNSON, 2012).

Por fim, em normativas europeias há uma clara ausência de diretrizes para organizar frequências e formatos de reuniões dos CMDS, o que deixa ainda mais frouxo a própria organização desse mecanismo formalmente, enfraquecendo sua atuação e consolidação.

Em frente a essa pouca ênfase em ética e bioética em documentos estrangeiros, o Brasil apresentou regulamentações e recomendações que mais veemente indicam a presença de bioeticistas ou profissionais de ética nos quadros dos CMDS, com expressões como “devem ter”. Considerando o contexto do Brasil, um país emergente da América-Latina, com um cenário marcado por grandes disparidades e demarcadores de desigualdade sociais que aprofundamento violências com grupos sociais vulneráveis, essa diferenciação e preocupação sobre o pensamento bioético é bem-vindo e esperado. De fato, a própria Bioética possui em si uma faceta de ferramenta de proteção e promoção de direitos a sujeitos vulneráveis e vulnerados a tipos de violências distintas, violências essas aprofundadas em contextos de desigualdades locais e mundiais (SCHRAMM, 2008).

Ao se pensar bioeticamente, podemos perceber influências fortes do Princípio do Bem de Beauchamp & Childress nas elaborações das normativas, e em especial, na própria confecção dos CMDS. Embora os CMDS tenham sido originalmente designados como mecanismos para proteção dos participantes de pesquisa, podemos perceber uma forte inclinação para a proteção e monitoramento de dados e de sua integridade, de forma a manter um estudo correto, especialmente em países do Norte mundial.

Embora em prática por muitas vezes observe-se uma união desses dois objetivos em sua atuação, por vezes esses dois objetivos podem entrar em choque direto, especialmente diante de estudos interessantes, promissores, tecno-cientificamente perfeitos, mas que colocam seus participantes em riscos claros. Diante disso, um aprofundamento sobre a teoria, outras correntes bioéticas, e os próprios princípios elencados, torna-se fundamental para tomadas de decisão conscientes e justas.

6 LIMITES E POSSIBILIDADES DE ATUAÇÃO DOS CMDS NA PROTEÇÃO DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

O capítulo discutirá os resultados do trabalho sob o olhar do Princípioalismo de Beauchamp & Childress – referencial teórico escolhido por ser a corrente mais utilizada dentro da lógica de ética biomédica. Após analisarmos o estado da arte acerca dos comitês de monitoramento e a extensão das normativas que guiam tais órgãos em termos de sua constituição e funcionamento, esse capítulo propõe um olhar bioético para entender seus fundamentos e sua legitimação ética. Abordaremos o Princípioalismo como base ética do trabalho para discutir os limites e as possibilidades de atuação dos CMDS na proteção dos participantes de pesquisa.

6.1 O PRINCÍPIALISMO DE BEAUCHAMP & CHILDRESS

Foi em 1979 que os norte-americanos Tom Beauchamp e James Childress propuseram um modelo teórico-metodológico para enfrentar os dilemas e conflitos éticos da prática médica publicado no livro “Princípios de Ética Biomédica”. Beauchamp, um filósofo e Childress, um teólogo, estabeleceram 4 princípios *prima facie* que deveriam ser considerados e ponderados na avaliação ética da prática médica (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 1979).

O livro foi a primeira grande publicação de Bioética estadunidense, e veio ao encontro de uma necessidade da época, de estruturação da ética médica e biomédica. A publicação foi feita pelo Instituto Kennedy de Ética, um dos centros pioneiros da então nascente Bioética, como área do conhecimento (REICH, 1995).

Importante ressaltar o recorte de tempo e espaço: Estado Unidos, final dos anos 70. Havia sido recentemente publicado, em 1966, um estudo escrito por Henry Beecher, onde apontavam problemas de origem ética de pesquisas científicas publicadas e reconhecidas dentro da academia (BEECHER, 1966). Uma série de escândalos foram surgindo nos EUA e Europa que culminou na instauração da Comissão Nacional para Proteção do Sujeito Humano em Pesquisas Biomédicas e de Comportamento pelo governo dos EUA, que resultou no Relatório Belmont. Nessa publicação, que se tornou referência, foram desenvolvidos princípios e guias para orientar pesquisas científicas com seres humanos (MCWHIRTER, 2012).

O lançamento público do Relatório Belmont e o debate que se estendeu, levantou novamente uma questão: até onde a ciência pode ir pela ciência? O avanço científico é

justificado por si, ou teria de ser sempre nivelado por uma reflexão ética-moral? Questionamentos esses que haviam sido recentemente trazidos frente aos experimentos nazistas na Segunda Guerra Mundial voltaram a aparecer de forma coletiva e a sociedade, especialmente ocidental, levantava inúmeras questões éticas com o rápido avanço tecnológico (REICH, 1995).

Beauchamp participou da redação do Relatório e, juntamente com Childress, considerando a propriedade dos princípios não só para pesquisa, mas para toda prática biomédica, elaboraram um modelo de avaliação e ponderação baseado nos mesmos princípios, mas dando destaque à não maleficência, anteriormente embutida no princípio da beneficência.

Os 4 princípios são a autonomia, a beneficência, a não-maleficência e a justiça. Importante ressaltar que os autores defendem não existir uma prioridade natural entre esses princípios, e em caso de conflitos entre eles, há a necessidade de uma deliberação mais elaborada caso a caso:

It is a mistake in biomedical ethics to assign priority to any basic principle over other basic principles - as if morality must be hierarchically structured or as if we must cherish one moral norm over another without consideration of particular circumstances. (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 1979, p. 9).

O primeiro princípio é o da autonomia. O enfoque ao abordar autonomia é na figura do paciente/participante de pesquisa, com relação a tomadas de decisão em cuidados de saúde e investigação científica. Com isso, a discussão de autonomia está diretamente relacionada a escolhas autônomas, ou seja, à capacidade do sujeito de tomar suas decisões relacionadas à sua saúde, bem como a atribuição dos profissionais e organismos de saúde em respeitar essa decisão.

Beauchamp e Childress buscam esclarecer que, para que a decisão do paciente seja autônoma, devem ser observados: a intencionalidade (desejo consciente da pessoa), o entendimento (compreensão das informações dadas e da situação de forma clara) e não coerção (garantia de condições livres de opressão ou influências em sua decisão) (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 1979, p.104-5).

Como forma de sustentar essa autonomia na tomada de decisão dos pacientes, os autores mencionam a importância vital do esclarecimento, ou seja, do entendimento pleno por parte do paciente das intervenções médicas a serem realizadas, bem como do seu estado de saúde e diagnósticos. O entendimento não seria diferente quando replicado para o participante

de pesquisa clínica e seu entendimento quanto às intervenções e desfechos do estudo.

O segundo princípio elencado é a beneficência, ou seja, o potencial de fazer um bem para o paciente/participante de pesquisa. O que seria o bem? Existe comumente uma definição na ausência de seu oposto, e com isso o conceito de bem torna-se o oposto do mal, e este parece mais fácil de compreender ou conceber no âmbito da saúde e segurança. O mal parece intuitivamente relacionado a dor, desconforto, riscos ou sentimentos desagradáveis e indesejados, e a ausência desses, seria, então, um bem generalizado e unânime.

O terceiro princípio mencionado é a não-maleficência, que seria evitar de causar danos ou males ao paciente/participante de pesquisa. Esse princípio é derivado diretamente do ideal hipocrático de evitar danos, de forma a garantir que o profissional de saúde tenha um cuidado em não provocar danos adicionais ao paciente que atende, mesmo quando há oferta de benefícios.

Dano aqui entendido como ações prejudiciais e contra o interesse do próprio participante. Os autores enumeram 5 casos como exemplos universais para definir um “mal” ao participante: 1. Não matar, 2. Não causar dor ou sofrimento, 3. Não incapacitar, 4. Não causar ofensas, 5. Não impossibilitar outros de prazeres da vida. Ainda que genérico em exposições, a preocupação com evitar ou reduzir danos é uma constante ao analisar e definir não-maleficência.

O quarto e último princípio é a Justiça. Um conceito extremamente amplo e discutido, também é delimitado seguindo a discussão principialista, na qual esse conceito está diretamente vinculado à distribuição de benefícios, riscos e custos. Recursos esses que sejam humanos ou materiais, elencar critérios de escolha, bem como estratégias de ações, é importantíssimo para a tomada de decisão de qualquer profissional de saúde.

Esse princípio convoca o profissional a pensar como se estruturam os mecanismos de saúde pública, bem como as micro gerências de recursos em nível local. Além disso, é uma provocação para pensar como se darão as escolhas urgentes em ambientes com materiais e recursos escassos, incluindo o próprio tempo.

Como apontado anteriormente, contextualizar o desenvolvimento dessa teoria é importante para entendermos sua evolução e rápida difusão na formação biomédica. A corrente principialista foi rapidamente aceita pela comunidade médica e difundida pelos mais distintos cursos de formação em saúde. Em muitos desses cursos, e até hoje, 40 anos após seu surgimento, a ética principialista tornou-se sinônimo da Bioética, como corrente da ética aplicada (REGO; PALACIOS; SIQUEIRA-BATISTA, 2009).

6.2 LIMITES E POSSIBILIDADES DO CMDS

Este subcapítulo irá apresentar a análise geral do que a revisão integrativa da literatura científica identificou, junto aos resultados provenientes da comparação das normativas acerca dos CMDS no Brasil, EUA e União Europeia, além do que a teoria principialista pode gerar de crítica ao que existe, bem como recomendações ao futuro, no que diz respeito aos limites e possibilidades de atuação dos CMDS.

A base da teoria principialista biomédica de Beauchamp & Childress é a estruturação de quatro princípios básicos *prima facie*, que deveriam ser observados em todo caso de conflito ou questão ética envolvida no meio médico. Eles seriam bases para discussões, e para tal, deveriam ser primeiramente identificados, especificados nas questões discutidas e devidamente ponderados no caso concreto.

Ao pensarmos o objeto da presente tese sob olhar do Principialismo, igualmente elencaremos tais princípios como norteadores da discussão. Estaremos discorrendo sobre o surgimento dos CMDS enquanto um órgão responsável pelo monitoramento da pesquisa, seus objetivos e suas atuações, entendendo onde e como os 4 princípios propostos por Beauchamp & Childress se aplicam.

De forma geral, tanto pela revisão integrativa da literatura quando pela análise comparativa acerca dos comitês de monitoramento, observa-se uma harmonização no conceito do que seriam os Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança, no qual se tem tais comitês como órgãos multidisciplinares, formados por profissionais com experiência na condução de estudos clínicos, e independentes do patrocinador do estudo e dos pesquisadores, com função principal de assegurar a proteção dos participantes e garantir a integridade ética e científica da pesquisa.

Proteger ou resguardar participantes deriva diretamente da ideia de evitar um mal ou um dano, o que imediatamente se refere ao princípio da não-maleficência. Não há como negar que, como função essencial dos comitês de monitoramento, a ponderação entre riscos e benefícios está também vinculada ao princípio da beneficência. Podemos argumentar, então, que esses dois princípios estão justamente na base da proposta de criação dos CMDS e são parte fundamental de seu objetivo. Focado na figura do participante de pesquisa, os CMDS buscam, de forma complementar e adicional às estruturas já existentes, minimizar possíveis danos e riscos das pesquisas aos participantes.

Já com respeito, especificamente, à composição dos comitês de monitoramento, observa-se uma inexistência de harmonização. Não apenas quanto à harmonização, mas

observa-se também a inexistência de critérios robustos que regulamentem como tais órgãos devem se compor. Ainda, há divergência quanto à abrangência de atuação dos CMDS, onde é escassa a discussão acerca de quando seria ou não obrigatória a presença destes comitês. Como foi mostrado na revisão integrativa, algumas referências apontaram que os CMDS deveriam estar presentes em todos os estudos clínicos, e não apenas em estudos com potencial risco ao participante da pesquisa, como preconizado pela política implementada pelo NIH, em 1998, ou pelas diretrizes do próprio Ministério da Saúde do Brasil para a constituição de CMDS, de 2008.

Não há pesquisa ou intervenção científica que envolva seres humanos sem risco de dano e, com isso, toda pesquisa e/ou intervenção assume riscos inerentes a seus participantes. Portanto, ao aceitarmos o início ou existência de uma pesquisa com seres humanos, partimos para uma perspectiva de minimização de danos, ao invés de evitá-los. Para evitar riscos não razoáveis em ponderação com os benefícios almejados, os CMDS têm o escopo de ação e poder para interromper os ensaios clínicos, o que demonstra que garantir a esses comitês essa influência de ação está condizente com o princípio norteador de não-maleficência assim como o de beneficência.

Como ponto em comum de todas as análises mostradas até o momento, fica clara que a função dos CMDS é, principalmente, a proteção do participante de pesquisa. Para tal, tanto alguns artigos levantados na revisão integrativa quanto algumas das normativas estudadas, avaliam o monitoramento de eventos adversos e outros dados de segurança como ponto importante para que os CMDS atuem e exerçam sua função. Juntamente à avaliação da relação dos riscos e benefícios de uma pesquisa, o monitoramento contínuo de informações de segurança é elencado como a principal forma de assegurar a proteção do participante da pesquisa. O monitoramento de eventos adversos e avaliação de riscos e benefícios se aplicam, principalmente, como peças fundamentais para verificação de critérios que podem determinar o término do estudo. Por isso, como já trazido, se faz necessária a definição de critérios robustos que fundamentes a tomada de decisão dos CMDS – tais critérios, devem ser delineados com base em parâmetros técnicos/científicos e morais/éticos.

O surgimento dos CMDS, e de forma mais concreta sua estruturação e funcionamento, é reflexo direto da influência dos princípios da beneficência e da não-maleficência, que permeiam seu próprio objetivo enquanto estrutura, focada na figura do participante e na redução/minimização de danos e riscos.

Especificamente dentro do escopo do princípio da beneficência, podemos refletir novamente sobre a legitimação ética e bioética de uma pesquisa ou intervenção científica. Tal

princípio está diretamente ligada aos objetivos claros e transparência de uma pesquisa, e de que esta tem os interesses pessoais dos participantes e do coletivo em mente. Somente são aprovadas e contempladas pesquisas que propõem um avanço significativo cientificamente, que acrescentem verdadeiramente conhecimento novo, que não podem ser adquiridos de outra forma, sem o envolvimento direto de pacientes/participantes de pesquisa.

Sob esse olhar, a preocupação com a integridade e o objetivo científico da pesquisa é um pleno exercício da beneficência pensando no participante, garantido que este possua benefícios palpáveis, substanciais, pessoais e inéditos para que seja reconhecido seu envolvimento na pesquisa. Garantir, portanto, as boas condutas científicas por parte dos patrocinadores e pesquisadores, como de transparência metodológica, publicação dos dados e honestidade intelectual, são motivados por beneficência enquanto princípio.

A autonomia, tal qual conceituada pelo Princípio biomédico, convida-nos a refletir a relação dos CMDS com os participantes de pesquisa diretamente. Como é um órgão construído focando na figura do participante e sua proteção, é importante perguntar que tipo de trocas os profissionais envolvidos nesses comitês possuem com os participantes. Afinal, haveria possibilidade do participante, enquanto sujeito de si, possuir voz dentro dos CMDS ou ao menos expressar seus interesses?

A autonomia de um participante só pode ser defendida e invocada se conhecemos de fato os desejos desse sujeito. Relembrando o que trouxemos sobre o Princípio bioético de Beauchamp e Childress, o sujeito tem de estar devidamente informado para tomar a decisão por conta própria, de forma intencional e sem coerções externas. Consequentemente a troca com o sujeito, especialmente pautada em uma escuta apurada, torna-se importante para identificarmos seus desejos, receios e interesses.

Como comitê de monitoramento que se propõe, enquanto seu objetivo principal é ser defensor dos interesses e segurança dos participantes, existe uma lacuna de como se dá a observação desses interesses e a conversa com o sujeito o qual se propõe defender. Ao invés de pressupor-se somente necessidades e desejos tidos como universais, talvez fosse necessária uma escuta apurada e da aplicação do caso a caso quando possível, para entender os grupos de sujeitos envolvidos, bem como suas peculiaridades.

Dependendo de como se apresentam essas características únicas, que podem não ser somente individuais, mas um reflexo de um coletivo e cultural, os CMDS podem pensar metodologias para: 1) considerar os desejos desses participantes particulares, ou associações de participantes, para que sejam devidamente escutados, levando-os em consideração no processo deliberativo de elencar os pontos a serem considerados na avaliação; e; 2) pensar

formas de avaliação e monitoramento que reflitam as preocupações desses sujeitos e a natureza específica da combinação pesquisa-participante que está sendo avaliada.

Por fim pensamos no princípio de Justiça, que está relacionado diretamente com a distribuição de ônus e bônus da pesquisa, além de impactar a questão de alocação de recursos. O princípio da Justiça possui um papel central no delineamento da pesquisa, já que deve ser levado em consideração para o desenho do protocolo, incluindo as propostas para os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa e quais análises deverão ser cumpridas para que se decida pela continuidade ou término do estudo, já que tudo isso traz um impacto direto com os níveis de risco a que estão sujeitos os participantes de pesquisa. Com outras palavras, a ponderação do princípio da Justiça minimiza consideravelmente os riscos em pesquisa clínica.

Adicionalmente, o princípio da Justiça é percebido ao analisarmos as divisões do sistema ético de vigilância existentes, já que esse princípio em específico versa também sobre alocação de recursos e seus critérios. No que diz respeito à instituições públicas e projetos em saúde pública, essa discussão ganha uma importância ainda maior ao se pensar no contexto brasileiro e sul-americano, onde se há uma escassez constante de recursos, tanto financeiros, quanto de mão-de-obra especializado e/ou estruturais (Rocha, 2013).

Pontos importantes que foram trazidos ao analisar a revisão integrativa, em especial na Temática 1, que discutiam sobre a questão de dificuldades de identificar profissionais aptos para esse comitê, com formação específica em bioética e/ou em proteção ao participante, também ilustram o princípio da Justiça. Pensando dentro do escopo deste princípio, o esforço de formação, procura e alocação desses profissionais dentro dos comitês torna-se uma questão ético-moral, de respeito tanto ao profissional quanto ao participante, que será o protegido por esse comitê. Dessa forma, a busca por estes profissionais deveria ser priorizada para a composição de comitês de monitoramento em pesquisa clínica.

Na análise das categorias provenientes da revisão integrativa, destacou-se que, desejavelmente, um CMDS deveria ter em sua composição a presença de um profissional bioeticista, sendo fortemente recomendada ou, até mesmo, obrigatória. Tal achado se confirma nas discussões que seguem a análise comparativa das normativas acerca dos CMDS, onde percebe-se a ausência dessa definição.

Como mencionado anteriormente, vale lembrar que a ponderação de riscos e benefícios para avaliar os dados de um ensaio clínica não é uma discussão meramente científica ou técnica, mas sim uma discussão moral e ética. Por isso, a presença de um profissional com experiência em ética/bioética se tornaria fundamental na constituição do CMDS, garantindo o arcabouço ético-moral necessário para o debate.

Como tais profissionais são raramente encontrados na composição de comitês de monitoramento, se deveria pensar cuidadosamente os critérios que serão avaliados e como serão manejados, de modo que sejam produtivos dentro de suas especialidades e permitam aos CMDS exercerem com autonomia própria seus trabalhos. Empregar suas habilidades específicas para tal órgão de forte atuação bioética, surge como uma ação engajada com um critério válido de alocação de recurso de forma justa.

Enquanto avaliadores de pesquisas, o princípio da Justiça apresenta-se como uma boa forma de nortear ações e escolher prioridades de ação. Com algumas limitações em termos de composição e experiência dos profissionais membros dos comitês, há de se ter critérios claros e robustos para uma melhor operação e monitoramento do comitê.

Por fim percebe-se claramente influências existentes dos 4 princípios *prima facie* do Princípioalismo proposto por Beauchamp & Childress tanto na construção quanto nas ações dos Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança. Sejam diretamente invocados, como no caso da não-maleficência ou beneficência, ou entremeados em suas estruturas, como a autonomia ou justiça, os princípios são observáveis dentro do escopo dos comitês de monitoramento. É importante também ressaltar o quanto ainda se pode explorar utilizando-se desses princípios como guias para a realização de ações dos CMDS e norteamto/avaliação dos mesmos.

7 CONCLUSÃO

Pode-se considerar que os CMDS são estruturas ainda recentes em sua implantação e idealização, principalmente em nosso país, com presenças pontuais e locais em determinadas instituições, ainda sem uma regulação robusta, direta e assertiva. Surgindo com força apenas depois dos anos 2000, e ainda com poucas normativas claras e concisas sobre procedimentos e metodologias, os comitês de monitoramento são, portanto, estruturas pouco fortalecidas em um contexto geral, e com poucas padronizações entre elas.

Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança são estruturas éticas e científicas fundamentais e que estão complementando uma demanda que até então estava sendo negligenciada: a de controle ético-moral constante dos estudos realizados com participantes humanos, em termos de monitoramento contínuo de seus dados de segurança e eficácia para a proteção do participante de pesquisa.

O surgimento dos CMDS se dá como ferramenta complementar e adicional aos entes já existentes e com funções, diretas ou indiretas, de proteção do participante de pesquisa. Neste âmbito, entende-se que os CMDS sejam complementares aos Comitês de Ética em Pesquisa e algumas agências regulatórias.

Como visto na discussão das categorias da revisão integrativa e também nas tabelas comparativas entre as normativas estudadas, há um destaque quanto à função complementar do CMDS aos Comitês de Ética em Pesquisa. Apesar de serem independentes e terem responsabilidades definidamente diferentes, CMDS e comitês de ética em pesquisa complementam um ao outro no que diz respeito às funções e atividades no acompanhamento de ensaios clínicos, do início ao fim. Além dos Comitês de Ética em Pesquisa receberem os regimentos internos do CMDS para apreciação ética, são também informados sobre suas deliberações, para a tomada de ação e suporte técnico durante a avaliação ética de um estudo, como requerido por algumas normativas.

Como apontado anteriormente, os CEPs atuam ao longo de toda a condução do estudo, possuindo a principal ação na apreciação de um projeto de pesquisa antes de seu início, avaliando criticamente, com parâmetros éticos, os riscos a que estão sujeitos os participantes de pesquisa. Já os CMDS, atuam continuamente ao longo do projeto, do início ao fim, avaliando dados clínicos que subsidiam uma análise de risco em tempo real, podendo, mediante avaliação de diversos parâmetros, deliberar em continuação, interrupção ou suspensão de um certo estudo, sendo este o alvo de suas reuniões e monitoramento contínuo. Claramente, para melhor cumprimento de sua função, as deliberações dos CMDS devem estar

devidamente fundamentadas em parâmetros éticos que, por sua vez, podem ser trabalhados em conjunto com parâmetros estatísticos e científicos, como já falado anteriormente.

Avaliando as atribuições de cada instância, com suas responsabilidades e modos de operação, Comitês de Ética em Pesquisa e CMDS são complementares, apesar dos CMDS possuírem uma atuação mais objetiva no monitoramento da segurança dos participantes de pesquisa ao longo do estudo, já que são recebidos dados de eficácia e segurança que proporcionam avaliações mais efetivas. Os CEPs, que atuam com muito mais empenho no início do projeto ou quando o mesmo sofre uma emenda substancial, são um crivo especialmente para início do projeto.

Além disso, mediante sua estruturação multiprofissional, os CMDS também podem e devem se ater à integridade científica dos estudos, de modo a garantir para a população o acesso a conhecimentos verdadeiros e não falseados. Dessa forma, os CMDS atuam seguindo princípios bioéticos básicos de não maleficência e beneficência para com os participantes de pesquisa e a sociedade, garantindo o acesso amplo a conhecimentos verdadeiros e atingidos com danos maximamente reduzidos aos participantes. Simultaneamente trazem debates sobre autonomia dos participantes e de justiça para suas deliberações dos estudos, e em suas próprias estruturas enquanto comitê.

Como apresentado, desde 2008 o Ministério da Saúde do Brasil vem estabelecendo normas e diretrizes para o funcionamento dos comitês de monitoramento. Mais recentemente, em 2015, nossa Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) também destacou a necessidade de comitês de monitoramento para a condução de projetos de pesquisa. A Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa (RDC) nº 09, de 20 de fevereiro de 2015, dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil e estabelece que todo estudo clínico fase III deve ser acompanhado por um CMDS e que suas deliberações sejam reportadas à Anvisa.

Adicionalmente, o Brasil possui um sistema ético-regulatório conectado, no qual existe a figura de uma Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, a Conep, e centenas de Comitês de Ética em Pesquisa espalhados pelo país, em todas as regiões. Diferente do que ocorre em outros países, estes órgãos estão conectados e sob uma articulação coordenada, em que os comitês de ética seguem diretrizes publicadas pela Conep para acompanhamento de pesquisas envolvendo seres humanos, com o intuito de proteger a segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa. Esta estrutura é importante para se somar aos comitês de monitoramento, oferecendo uma rede estruturada e organizada para garantir que suas deliberações sejam atendidas e, acima de tudo, garantir a proteção do participante de pesquisa.

Importante ressaltar que a complementação entre CEPs e CMDS pode ser uma ferramenta valiosa para prevenir a TM, já que podem intervir no início do estudo e ao longo de sua condução, incluindo recomendações para interromper ou suspender o recrutamento de participantes no estudo. Especificamente os CEPs, apreciam e aprovam os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, documento crucial para elucidar pontos-chaves que previnem a TM, ou ao menos minimizam sua ocorrência. Já os CMDS, uma vez que têm acesso aos dados do estudo e aos documentos aprovados pelos Comitês de Ética, ao avaliar possível falta de compreensão dos participantes ao aceitarem participar de um estudo, podem deliberar na forma como o recrutamento é conduzido, incluindo adaptações no consentimento, critérios de inclusão/exclusão ou até mesmo sua suspensão.

Como limites da atuação dos CMDS, podemos citar a não obrigatoriedade de um profissional com experiência em ética ou bioética na composição dos comitês. Como já justificado, a presença de tais profissionais seria fundamental para, junto aos parâmetros científicos e estatísticos, ponderar de forma ética para garantir a proteção dos participantes de pesquisa e minimizar possíveis riscos, não só físicos ou fisiológicos, mas psicológicos e sociais. Tal limite de atuação dos CMDS é apontado tanto pela análise das categorias identificadas na revisão integrativa da literatura, quanto após análise comparativa das normativas acerca dos comitês de monitoramento. O profissional eticista/bioeticista é peça importante na avaliação de riscos e benefícios aos participantes de pesquisa, principalmente por proporcionar um olhar ético e moral.

Outro limite observado na atuação dos CMDS é com respeito à definição de critérios assertivos para sua tomada de ação e deliberação quanto à continuidade, suspensão ou término de um estudo. Tais critérios, que muitas vezes são baseados apenas em cálculos que envolvem considerações técnico-científicas (claramente baseadas em padrões estatísticos), fomentam a avaliação de riscos e benefícios para tomada de ação e deliberação. Entretanto, deveriam também envolver critérios morais e éticos. Dessa forma, não se deveria ter monitoramento dos dados de uma pesquisa sem ponderações éticas. Para isso, o estudo dos princípios básicos do Princípioalismo é recomendado para cobrir lacunas de atuação dos CMDS e minimizar seus limites de atuação.

Como mostrado na revisão integrativa, o trabalho conjunto entre parâmetros estatísticos e a uma avaliação ética traria grande valor às tomadas de ações dos CMDS. Tal observação é confirmada também na análise das normativas, quando se destaca a falta de parâmetros claros para justificar as deliberações dos comitês de monitoramento. Para ilustrar essa relação, podemos citar a corresponsabilidade dos CMDS em manter a *equipoise* de um

estudo, como situação de indefinição clínica para justificar eticamente sua realização. A convergência entre parâmetros estatísticos bem definidos e uma avaliação ética de resultados de eficácia e segurança certamente serviria de fomento para uma ponderação e comparação de que um tratamento ou intervenção é melhor do que outro e, assim, se defina o desfecho de um estudo.

Adicionalmente, também podemos citar a cobertura das normativas que regem os comitês de monitoramento como um limite de sua própria atuação. Por mais que haja obrigatoriedade de constituição de CMDS para algumas áreas da pesquisa biomédica, ainda é muito pouco. Os CMDS poderiam, se atuassem de forma mais ampla e frequente, evitar riscos e danos aos participantes de pesquisa. O monitoramento assíduo dos dados de uma pesquisa por um ente independente é necessário. Tal limite também é observado após análises tanto da revisão integrativa quanto das normativas regulatórias – há falta de critérios claros e robustos para quando e onde o CMDS deve atuar.

Dito isso, esperava-se que as normativas acerca dos comitês de monitoramento fossem mais assertivas quanto à recomendação para a constituição de um CMDS. Vê-se inúmeros critérios que poderiam ser avaliados para constituição ou não de um comitê, mas falta clareza. Falta precisão e objetividade na regulação sanitária da pesquisa clínica quando se fala do monitoramento dos dados e da segurança dos participantes.

Ainda, como limite de atuação dos Comitês de Monitoramento, tem-se o conflito de interesse por parte dos seus membros para com os patrocinadores do estudo, uma vez que são indicados e convidados pelo patrocinador de um determinado estudo (salvo situações em que não se tem a figura do patrocinador, na qual tal conflito de interesse se destaca com os pesquisadores do projeto). Dito isso, espera-se que patrocinadores do estudo garantam a constituição de um CMDS totalmente livre de possíveis interferências, onde o único foco de sua atuação seria a proteção do participante da pesquisa e a integridade de seus dados.

Já com relação às possibilidades de atuação dos CMDS, vê-se, portanto, que é promissor o trabalho adicional e complementar dos comitês de monitoramento aos Comitês de Ética em Pesquisa. Como extensivamente discutido acima, CMDS e CEPs podem trabalhar de forma complementar, a garantir uma maior proteção dos participantes de pesquisa. Tal complementação se confirma em ambas as análises previamente apresentadas, após avaliação do estado da arte do que é trazido pela revisão integrativa e também após comparação das normativas que dispõem sobre os comitês de monitoramento em diferentes partes do mundo. Como exemplos de ferramentas que fortalecem esse trabalho complementar, citamos: todos os documentos aprovados pelo CEP devem ser submetidos ao CMDS, como termos de

consentimento, protocolos de pesquisa, procedimentos e manuais; o papel do CEP deve estar descrito no Regimento Interno do CMDS, assim como o papel do patrocinador e pesquisador; o Regimento Interno do CMDS deve ser compartilhado com o CEP, indicando as responsabilidades do CMDS para com a pesquisa em questão; os relatórios produzidos pelo CMDS, bem como suas deliberações, devem ser compartilhados com o CEP – e o CEP pode tomar ações baseado nos relatórios e recomendações do CMDS; os CEPs podem recomendar a constituição de um CMDS para um determinado estudo, bem como solicitar informações sobre sua composição e funcionamento.

Assim como os CEPs, o CMDS é peça importante na avaliação de um projeto de pesquisa clínica, tendo atuação marcante nas avaliações de segurança e eficácia de um projeto, com intuito principal de proteger o participante da pesquisa, mantendo alto padrão de qualidade dos dados do estudo.

Em adição a isso, há também, como elucidado ao longo do trabalho, possibilidades de estreitamento dos trabalhos realizados entre bioeticista e estatísticos, para que se trabalhem de forma conjunta os parâmetros éticos e estatísticos que podem desencadear as deliberações do comitê, incluindo continuidade ou término precoce de um estudo. A avaliação dos quatro princípios básicos do Princípioalismo poderia ser uma ferramenta de grande valor se somada às metodologias já existentes em comitês de monitoramento, como as famosas metodologias analíticas e estatísticas. Nesse âmbito, uma possibilidade de atuação concisa dos comitês de monitoramento é a promoção de treinamentos para os membros – treinamentos que cubram tópicos chaves como intervenção clínica estudada e seus eventos adversos já conhecidos, doença a ser tratada/prevenida, métodos estatísticos e, não menos importantes, princípios da bioética.

Profissionais da área da saúde com experiência no campo terapêutico estudado, profissionais com experiência em estatística e profissionais com experiência no campo da bioética são fundamentais para um amplo monitoramento dos dados e da segurança de um estudo. Para tal, a composição dos comitês deve ser sempre avaliada e priorizada. Os profissionais que trazem uma bagagem de conhecimentos em ética e bioética são tão importantes quanto os demais membros de um comitê de monitoramento.

Por último, a função primordial do CMDS de proteger o participante de pesquisa está entre suas principais possibilidades de atuação, quando exercida de forma completa e sem conflitos de interesses. Como citado ao longo do trabalho, há outros entes que atuam direta ou indiretamente na proteção dos participantes de pesquisa, como Comitês de Ética, agências regulatórias, monitoria clínica por parte do patrocinador, coordenadores e pesquisadores

atuando em ensaios clínicos. Entretanto, apenas o CMDS tem como objetivo principal a proteção do participante. Essa função deve ser melhor explorada e os comitês de monitoramento deveriam, cada vez mais, fazer parte habitual dos ensaios clínicos. Os CMDS devem ser cada vez mais frequentes e atuantes na pesquisa clínica e, para isso, precisamos de regulamentações de peso para sua indicação.

O Brasil vem se estruturando para estabelecer os comitês de monitoramento como requisito para a condução de estudos clínicos em seres humanos. No entanto, ainda não é suficiente. É necessário mais. É necessário qualificar e treinar profissionais, exigir a presença de bioeticistas como membro diferencial na composição dos comitês de monitoramento. É necessário propor metodologias para análises de dados que incluam critérios adequados para a interrupção ou suspensão de um estudo. É necessário um pensamento ético como fator determinante na avaliação e monitoramento de projetos de pesquisa clínica. É necessário se preocupar com os participantes de pesquisa. É necessário protegê-los.

Portanto, fortalecer os CMDS é, em última instância, fortalecer todo o aparato ético-moral de deliberação científica, que por sua vez, beneficia a todos, garantindo uma ciência justa, verdade, integral, transparente e benéfica a todos.

REFERÊNCIAS

AARONS, D. E. Exploring the risk/benefit balance in biomedical research: some considerations. **Revista Bioética**, v. 25, n. 2, p. 320-327, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-80422017252192>;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos**. Brasília: ANVISA, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manual-para-notificacao-de-eventos-adversos-e-monitoramento-de-seguranca-em-ensaios-clinicos-1a-edicao.pdf>. Acesso em: 01 maio 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 41, 3 mar. 2015. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6. Acesso em: 01 maio 2021.

PALMA, A.; GUIMARÃES, C. A. A importância da participação social para os Comitês de Ética em Pesquisa com seres humanos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, e10101219973, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.19973>.

ALLAHBADIA, G. N.; Primum non nocere. **Journal of Obstetrics and Gynaecology of India**,; v. 66, n. 2, p. 71-75, 2016. DOI: 10.1007/s13224-015-0799-1.

ANGELL, M. Industry-sponsored clinical research: a broken system. **JAMA**, v. 300, n. 9, p. 1069-1071, Sept. 2008. DOI: 10.1001/jama.300.9.1069.

AQUINO, S. T. **Suma teológica**. Tradução clássica de Alexandre Correia. [S. l.: s. n.], 2017. Segunda Parte, Questão 40, Art. 8. Acesso em 18 de junho de 2019. Disponível em: <https://sumateologica.files.wordpress.com/2017/04/suma-teolc3b3gica.pdf>;

ARTINIAN, N. T.; FROELICHER, E. S.; VANDER WAL. J. S. Data and safety monitoring during randomized controlled trials of nursing interventions. **Nursing Research**, v. 53, n. 6, 414-418, 2004. DOI: 10.1097/00006199-200411000-00010.

ASPLUND, K. The role of the data safety and monitoring committee in stroke trials. **European Neurology**, v. 49, n. 2, p. 115-119, 2003. DOI: 10.1159/000068511.

BALL, G.; PILLER, I.; SILVERMAN, M. Continuous safety monitoring for randomized controlled clinical trials with blinded treatment information. **Contemporary Clinical Trials**, v. 32, suppl. 1, S2-S17, 2011. DOI: 10.1016/j.cct.2011.05.010.

BEAUCHAMP, T.; CHILDRESS, J. **Principles of biomedical ethics**. 7th. ed. New York: Oxford University Press, 1979.

BRASIL. Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf. Acesso em: 18 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria MS/GM nº 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Diário oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html. Acesso em: 18 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde; Organização Mundial da Saúde. **Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_operacionais_%20dados_seguranca.pdf. Acesso em: 18 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html. Acesso em: 18 jun. 2019.

BUHR, K. A. *et al.* Reports to independent data monitoring committees: an appeal for clarity, completeness, and comprehensibility. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 52, n. 4, 2017. DOI: 10.1177/2168479017739268.

BURKE, N. J. Rethinking the therapeutic misconception: social justice, patient advocacy, and cancer clinical trial recruitment in the US safety net. **BMC Medical Ethics**, v. 15, 2014. DOI: 10.1186/1472-6939-15-68.

CALIS, K. A. *et al.* Recommendations for data monitoring committees from the Clinical Trials Transformation Initiative. **Clinical Trials**, v. 14, n. 4, p. 342-348, 2017a. DOI: 10.1177/1740774517707743.

CALIS, K. A. *et al.* Understanding the functions and operations of data monitoring committees: Survey and focus group findings. **Clinical Trials**, v. 14, n. 1, p. 59-66, 2017b. DOI: 10.1177/1740774516679665.

SMITH, C. M. Origin and uses of *primum non nocere* - above all, do no harm! **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, n. 4, p. 371-377, Apr. 2005. DOI: 10.1177/0091270004273680.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Revisão do Código de Ética Médica. **CFM**, 2010. Disponível em: <http://www.rcem.cfm.org.br/index.php/cem-atual>. Acesso em: 18 jun. 2019.

CONWIT, R. A. *et al.* Data and safety monitoring in clinical research: a National Institute of Neurologic Disorders and Stroke perspective. **Annals of Emergency Medicine**, v. 45, n. 4, p. 388-392, 2005. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2004.08.006.

CORRÊA, R. A. Diretrizes: necessárias, mas aplicáveis? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 2, p. 139-141, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/NzkfFKdvdfQzHnbWx9KQWsM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 27 jul. 2021.

DAVIS, B. *et al.* University of Pennsylvania 10th annual conference on statistical issues in clinical trials: Current issues regarding data and safety monitoring committees in clinical trials (morning panel session). **Clinical Trials**, v. 15, n. 4, p. 335-351, 2018. DOI: 10.1177/1740774518780434.

DEMETS, D. L. *et al.* Liability issues for data monitoring committee members . **Clinical Trials**, v. 1, n. 6, p. 525-531, 2004. DOI: 10.1191/1740774504cn54oa.

DEMETS, D. L.; FOST, N.; POWERS, M. An institutional review board dilemma: responsible for safety monitoring but not in control. **Clinical Trials**, v. 3, n. 2, p. 142-148, 2006. DOI: 10.1191/1740774506cn137oa.

ECKSTEIN, L. Building a more connected DSMB: better integrating ethics review and safety monitoring. **Accountability in Research-Policies and Quality Assurance**, v. 22, n. 2, p. 81-105, 2015. DOI: 10.1080/08989621.2014.919230.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). **Guideline on data monitoring committees**. July 2005 EMEA/CHMP/EWP/5872/03. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf. Acesso em: 04 maio 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **ICH Note for guidance E6**: guideline for good clinical practice E6(R2). December 2016 EMA/CHMP/ICH/135/1995. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf. Acesso em: 04 maio 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **ICH Note for guidance E9**: statistical principles for clinical trials E9. September 1998 CPMP/ICH/363/96. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf. Acesso em: 04 maio 2021.

FIELD, M. J.; LOHR, K. N. **Clinical practice guidelines**: directions for a new program. Washington, DC: National Academies Press, 1990. 2, Definitions of Key Terms. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235758/>. Acesso em: 27 jul. 2021.

FIGUEIREDO, A. M. Bioética: crítica ao principialismo, Constituição brasileira e princípio da dignidade humana. **Revista Bioética**, v. 26, n. 4, p. 494-505, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/QhCBHGnvLgSx5ScSNXCnPF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 jan. 2022.

FILIPPATOS, G. S. *et al.* Independent academic Data Monitoring Committees for clinical trials in cardiovascular and cardiometabolic diseases. **European Journal of Heart Failure**, v. 19, n. 4, p. 449-456, 2017. DOI: 10.1002/ejhf.761.

FLEMING, T. R. *et al.* Data monitoring committees: Promoting best practices to address emerging challenges. **Clinical Trials**, v. 14, n. 2, p. 115-123, 2017. DOI: 10.1177/1740774516688915.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (United States). **Code of Federal Regulations: CFR Title 21. Part 50.24: Protection of human subjects.** [S. l.]: FDA, 2020. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=50.24>. Acesso em: 01 maio 2021.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (United States). **Guidance for clinical trial sponsors: establishment and operation of clinical trial data monitoring committees.** [S. l.]: FDA, 2006. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/75398/download>. Acesso em: 01 maio 2021.

FREEDMAN, B. Equipoise and the ethics of clinical research. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 3, p. 141-5, July 1987. DOI: 10.1056/NEJM198707163170304.

GARRAFA, V.; MARTORELL, L. B.; NASCIMENTO, W. M. Críticas ao principlalismo em bioética: perspectivas desde o norte e desde o sul. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 442-451, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902016150801>.

GHOUI, R. B. Conflict of interest in clinical research. **Perspectives in Clinical Research**, v. 6, n. 1, p. 10-14, Jan./Mar. 2015. DOI: 10.4103/2229-3485.148794.

GILLON, R. “Primum non nocere” and the principle of non-maleficence. **British Medical Journal: Clinical Research Edition**, v. 291, n. 6488, p.130-131, 1985. DOI: 10.1136/bmj.291.6488.130.

GOLDIM, J. R. Equipolência. **UFRGS**, 29 abr. 2001. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/equipol.htm>. Acesso em: 26 abr. 2022.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA. Marco Regulatório – o que é? **Ipea**, 2006. Disponível em: http://desafios.ipea.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2093:catid=28&Itemid=23. Acesso em: 01 nov. 2021.

HARRISON, C. Primum non nocere is only the beginning. **Paediatrics & Child Health**, v. 12, n. 5, p. 379-380, 2007. DOI: 10.1093/pch/12.5.379.

HENDERSON, G. E. *et al.* Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 11, p. e324, Nov. 2007. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040324.

INSTITUTE OF MEDICINE (United States). Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Field MJ, Lohr KN, editors. **Clinical practice guidelines: directions for a new program.** Washington, DC: National Academies Press, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144032/>. Acesso em: 27 jul. 2021.

INSTITUTE OF MEDICINE (United States). Committee on Quality of Health Care in America. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. **To err is human: building a safer health system**. Washington, DC: National Academies Press, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>. Acesso em: 18 jun. 2019.

INSTITUTE OF MEDICINE (United States). National Roundtable on Health Care Quality. Donaldson MS, editor. **Statement on Quality of Care. The Urgent Need to Improve Health Care Quality: Consensus Statement**. Washington, DC: National Academies Press, 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223995/>. Acesso em: 18 jun. 2019.

JAMOULLE, M. **Quaternary prevention: prevention as you never heard before** (definitions for the four prevention fields as quoted in the WONCA international dictionary for general/family practice). [S. l.: s. n.], 2000. Disponível em: <http://www.ulb.ac.be/esp/mfsp/quat-en.html>. Acesso em: 18 jun. 2019.

JOHNSON, O. E. Ethical considerations of human research. **Novel Science: International Journal of Medical Science**, v. 1, n. 11-12, p. 304-307, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/283855484_Ethical_Considerations_of_Human_Research. Acesso em: 30 mar. 2022.

LIDZ, C. W. *et al.* Why is therapeutic misconception so prevalent? **Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics**, v. 24, n. 2, p. 231-241, 2015. DOI: 10.1017/S096318011400053X.

MACHADO FILHO, C. O juramento de Hipócrates e o código de ética médica. **Residência Pediátrica**, v. 6, n. 1, p. 45-46, 2016. Disponível em: <https://residenciapediatria.com.br/exportar-pdf/194/v6n1a10.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2019.

MATOS, L. S. Dicionário de Filosofia Moral e Política. Instituto de Filosofia da Nova, Lisboa, 2015. Disponível em: <http://ifilnova.pt/file/uploads/20b80ffab42e5adbe998e8d35b6450a0.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2019.

MCKAY, T.; TIMMERMANS, S. The bioethical misconception: a response to Lidz. **Social Science & Medicine**, v. 69, n. 12, p. 1793-1796, 2009. Disponível em: http://www.academia.edu/22003214/The_bioethical_misconception_A_response_to_Lidz. Acesso em: 18 jun. 2019.

MCWHIRTER, R. E. The history of bioethics: implications for current debates in health research. **Perspectives in Biology and Medicine**, v. 55, n. 3, p. 329-338, 2012. DOI: 10.1353/pbm.2012.0025.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2019.

MILLER, F. G.; BRODY, H. A critique of clinical equipoise. Therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. **Hastings Center Report**, v. 33, n. 3, p. 19-28, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12854452>. Acesso em: 18 jun. 2019.

NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH. Department of Health and Human Services (United States). **The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research**. [S. l.: s. n.], 1979. Disponível em: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>. Acesso em: 18 jun. 2019.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (United States). **Further guidance on a data and safety monitoring for phase I and phase II trials**. [S. l.: s. n.], 2000. Disponível em: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not-od-00-038.html>. Acesso em: 01 maio 2021.

NORMAN, A. H.; TESSER, C. D. Prevenção quaternária na atenção primária à saúde: uma necessidade do Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 9, p. 2012-2020, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v25n9/15.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2019.

OLIVEIRA, R. C. R. **Curso de direito administrativo**. 5. ed. rev., atual. ampl. Rio de Janeiro: Forense; São Paulo: Método, 2017. Disponível em https://forumturbo.org/wp-content/uploads/wpforo/default_attachments/1552228271-Rafael-Carvalho-Rezende-Oliveira-Curso-de-Direito-Administrativo-2017-Pdf.pdf. Acesso em: 01 maio 2021.

ORGANIZATION, review, and administration of cooperative studies (Greenberg Report): a report from the Heart Special Project Committee to the National Advisory Heart Council, May 1967. **Controlled Clinical Trials**, v. 9, n. 2, p. 137-148, 1988. DOI: 10.1016/0197-2456(88)90034-7.

PAGE, K. The four principles: Can they be measured and do they predict ethical decision making? **BMC Medical Ethics**, n. 13, 2012. DOI: 10.1186/1472-6939-13-10.

REICH, W. T. The word “bioethics”: the struggle over its earliest meanings. **Kennedy Institute of Ethics Journal**, v. 5, n. 1, p. 19-34, 1995. DOI: 10.1353/ken.0.0143.

REZENDE, J. M. O Juramento de Hipócrates. In: REZENDE, J. M. **À sombra do plátano: crônicas de história da medicina**. São Paulo: Ed. Unifesp, 2009, p. 31-48. (História da Medicina series, v. 2). DOI: <https://doi.org/10.7476/9788561673635.0004>.

ROCHA, R. O. Bioética e alocação de recursos em saúde: reflexões sobre o compartilhamento democrático das tecnologias médicas avançadas. **Direito UNIFACS**, n. 154, 2013. Disponível em: <https://revistas.unifacs.br/index.php/redu/article/view/2543>. Acesso em: 15 jan. 2022.

SARTOR, O.; HALABI, S. Independent data monitoring committees: an update and overview. **Urologic Oncology**, v. 33, p. 143-8, 2015. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.12.013.

SCHRAMM, F. R. Bioética da proteção: ferramenta válida para enfrentar problemas morais na era da globalização. **Revista Bioética**, v. 16 n. 1, p. 11-23, 2008. Disponível em: https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/52. Acesso em: 30 mar. 2022.

SCHRAMM, F. R.; PALÁCIOS, M.; REGO, S. O modelo bioético principialista para a análise da moralidade da pesquisa científica envolvendo seres humanos ainda é satisfatório? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 2, p. 361-370, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000200011>.

SHAH, S. K. *et al.* Should sponsors and DSMBs share interim results across trials? **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 58, n. 5, p. 433-435, 2011. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318236eca3.

SIMKOVICH *et al.* A risk assessment tool for resumption of research activities during the COVID-19 pandemic for field trials in low resource settings. **BMC Medical Research Methodology**, v. 21, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01232-x>.

SNOWDON, C. *et al.* "You have to keep your nerve on a DMC." Challenges for Data Monitoring Committees in neonatal intensive care trials: Qualitative accounts from the BRACELET Study. **PLoS One**, 13, n. 7, p. e0201037, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0201037.

SUERTEGARAY, P. Entenda os termos mais usados na administração pública. **Agência Brasília**, 6 ago. 2016. Disponível em: <https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/2016/08/06/entenda-os-termos-mais-usados-na-administracao-publica/>. Acesso em: 18 maio 2021.

TESSER, C. D. Prevenção Quaternária para a humanização da Atenção Primária à Saúde. **O Mundo da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 416-426, 2012. DOI: 10.15343/0104-7809.2012363416426.

UFSC. Universidade Federal de Santa Catarina. Conceitos em Legislação. **UFSC**, 2012. Disponível em: <https://legislacao.ufsc.br/conceitos/>. Acesso em: 18 jun. 2019.

UNICEF *et al.* **Operational guidelines for the establishment and functioning of data and safety monitoring boards**. [S. l.]: WHO, 2005. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69171/TDR_GEN_Guidelines_05.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 01 maio 2021.

UNITED STATES. National Institutes of Health. **NIH Policy for data and safety monitoring**. [S. l.: s. n.], 1998. Disponível em: <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-084.html>. Acesso em: 01 maio 2021.

VENTURA, M. M. O estudo de caso como modalidade de pesquisa. **Revista SOCERJ**, v. 20, n. 5, p. 383-386 set./out. 2007. Disponível em: http://unisc.br/portal/upload/com_arquivo/o_estudo_de_caso_como_modalidade_de_pesquisa.pdf. Acesso em: 18 jun. 2019.

WITTES, J.; SCHAETMAN, M. On independent data monitoring committees in oncology clinical trials. **Chinese Clinical Oncology**, v. 3, n. 3, p. 40, 2014. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.06.01.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fifty-Fifth World Health Assembly**. Geneva: WHO, 2002. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/ewha5518.pdf. Acesso em: 18 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World alliance for patient safety**: forward programme. Geneva: WHO, 2005. Disponível em: http://www.who.int/patientsafety/en/brochure_final.pdf. Acesso em: 18 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World alliance for patient safety**: summary of the evidence on patient safety: implications for research. Spain. 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43874>. Acesso em: 18 jun. 2019.

APÊNDICE

APÊNDICE A – RELAÇÃO DE ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO INTEGRATIVA

Número	Título	Autor(es)	Ano
A03	Views on Emerging Issues Pertaining to Data Monitoring Committees for Adaptive Trials	Antonijevic Z, Gallo P, Chuang-Stein C, Dragalin V, Loewy J, Menon S, <i>et al.</i>	2013
A05	Data and Safety Monitoring Boards Academic Credit Where Credit Is Due?	Armstrong PW, Califf RM	2013
A06	Data and Safety Monitoring During Randomized Controlled Trials of Nursing Interventions	Artinian NT, Froelicher ES, Vander-Wal JS	2004
A07	The Role of the Data Safety and Monitoring Committee in Stroke Trials	Asplund K	2003
A08	Continuous safety monitoring for randomized controlled clinical trials with blinded treatment information Part 1: Ethical considerations	Ball G, Piller LB, Silverman MH	2011
A10	Responsibilities of Data Monitoring Committees: Consensus Recommendations	Bierer BL, Li R, Seltzer J, Sleeper LA, Frank E, Knirsch C, <i>et al.</i>	2016
A12	Data and Safety Monitoring Board evaluation and management of a renal adverse event signal in TOPCAT	Bristow MR, Sharma K, Assmann SF, Linas S, Gersh BJ, Grady C, <i>et al.</i>	2016
A13	Reports to Independent Data Monitoring Committees: An Appeal for Clarity, Completeness, and Comprehensibility	Buhr KA, Downs M, Rhorer J, Bechhofer R, Wittes J	2017
A14	Role of the data safety and monitoring board in an international trial	NIMH Collaborative	2007
A15	Toward protecting the safety of participants in clinical trials	Califf RM, Morse MA, Wittes J, Goodman SN, Nelson DK, DeMets DL, <i>et al.</i>	2003

Número	Título	Autor(es)	Ano
A16	Recommendations for data monitoring committees from the Clinical Trials Transformation Initiative	Calis KA, Archdeacon P, Bain R, DeMets DL, Donohue M, Elzarrad MK, <i>et al.</i>	2017
A17	Understanding the functions and operations of data monitoring committees: Survey and focus group findings	Calis KA, Archdeacon P, Bain RP, Forrest A, Perlmutter J, DeMets DL	2017
A18	Data Safety Monitoring Boards and Other Study Methodologies That Address Subject Safety in "High-Risk" Therapeutic Trials in Youths	Carandang C, Santor D, Gardner DM, Carrey N, Kutcher S	2007
A19	Data sharing among data monitoring committees and responsibilities to patients and Science	Iain Chalmers ¹ , Douglas G Altman ² , Hazel McHaffie ³ , Nancy Owens ⁴ and Richard WI Cooke ⁵	2013
A20	The Role of Data and Safety Monitoring in Acute Trauma Resuscitation Research	Champion HR, Fingerhut A, Escobar MA, Bweiskopf R	2007
A21	Ensuring safety, implementation and scientific integrity of clinical trials: lessons from the Criminal Justice–Drug Abuse Treatment Studies Data and Safety Monitoring Board	Chandler RK, Dennis ML, El-Bassel N, Schwartz RP, Field G	2009
A22	Experiences and challenges in data monitoring for clinical trials within an international tropical disease research network	Chen-Mok M, VanRaden MJ, Higgs ES, Dominik R	2006
A23	Data and Safety Monitoring in Clinical Research: A National Institute of Neurologic Disorders and Stroke Perspective	Conwit RA, Hart RG, Moy CS, Marler JR	2005
A24	Data and safety monitoring in social behavioral intervention trials: the REACH 11 experience	Czaja SI, Schulz R, Belle SH, Burgio SD, Armstrong N, Gitlin LN, <i>et al.</i>	2006

Número	Título	Autor(es)	Ano
A25	University of Pennsylvania 10th annual conference on statistical issues in clinical trials: Current issues regarding data and safety monitoring committees in clinical trials (morning panel session)	Davis B, Kerr D, Maguire M, Sanders C, Snapinn S, Wittes J	2018
A26	Liability issues for data monitoring committee members	DeMets DL, Fleming TR, Rockhold F, Massie F, Merchant T, Meisel A, <i>et al.</i>	2004
A27	An Institutional Review Board dilemma: responsible for safety monitoring but not in control	DeMets DL, Fost N, Powers M	2006
A28	Monitoring Committees: Why and How	DeMets DL, Furberg CD, Friedman LM	2006
A29	University of Pennsylvania 10th annual conference on statistical issues in clinical trials: Current issues regarding data and safety monitoring committees in clinical trials (afternoon panel session)	Dickersin K, Dixon D, Ferris F, Goldberg J, Kimmel S, Lachin J	2018
A30	Data and safety monitoring policy for National Institute of Allergy and Infectious Diseases clinical trials	Dixon DO, Weiss S, Cahill K, Fox L, Love J, McNamara J, <i>et al.</i>	2011
A31	Building a More Connected DSMB: Better Integrating Ethics Review and Safety Monitoring	Eckstein L	2015
A32	The use of data monitoring committees in clinical trials	Ellenberg S	1996
A33	Data monitoring committees for pragmatic clinical trials	Ellenberg S, Culbertson R, Gillen DL, Goodman S, Schrandt S, Zirkle M	2015
A34	Independent academic Data Monitoring Committees for clinical trials in cardiovascular and cardiometabolic diseases	Filippatos GS, Graeff P, Bax JJ, Borg JJ, Cleland JGF, Dargie HJ, <i>et al.</i>	2017
A35	Monitoring clinical trials: issues and controversies regarding confidentiality	Fleming TR, Ellenberg S, DeMets DL	2002
A36	Enhancing Trial Integrity by Protecting the Independence of Data Monitoring Committees in Clinical Trials	Fleming TR, Hennekens CH, Pfeffer MA, DeMets DL	2014

Número	Título	Autor(es)	Ano
A37	Data monitoring committees: Promoting best practices to address emerging challenges	Fleming TR, DeMets DL, Roe MT, Wittes J, Calis KA, Vora NA, <i>et al.</i>	2017
A38	Data Monitoring Committees: Current issues	Fleming TR, Ellenberg S, DeMets DL	2018
A39	Data and Safety Monitoring Boards	Friedman LM	2007
A40	Ensuring Participant Safety and Trial Integrity With Clinical Trials Oversight	Godfrey C, Payton M, Tasker S, Proestel S, Schouten JT	2014
A43	Detecting Safety Issues in Clinical Trials	Heeley E	2018
A44	Independent data monitoring committees: Preparing a path for the future	Hess CN, Roe MT, Gibson CM, Temple RJ, Pencina MJ, Zarin DA, <i>et al.</i>	2014
A45	Monitoring Participant Safety in Phase I and II Interventional Trials: Options and Controversies	Hibberd PL, Weiner DL	2004
A47	Clinical Trials in Children: How Are They Implemented?	Hirtz DG, Gilbert PR, Terrill CM, Buckman SY	2006
A51	Data and Safety Monitoring Boards: Some Enduring Questions	Kowalski CJ, Hewett JL	2009
A52	Monitoring Boundaries for Adverse Effects in Long-Term Clinical Trials	Lan KKG, Friedman L	1986
A53	Data safety and monitoring boards for African clinical trials	Lang T, Chilengi R, Noor RA, Ogutu B, Todd JE, Kilama WL, <i>et al.</i>	2008
A54	Independent Data and Safety Monitoring in Psychiatric Intervention Research	Leon AC	2012
A55	Enhancing the Scientific Integrity and Safety of Clinical Trials: Recommendations for Data Monitoring Committees	Lewis RJ, Calis KA, DeMets DL	2016
A56	The Role of the Data Safety Monitoring Board: Why Was the Avastin Phase III Clinical Trial Stopped?	McLemore MR	2006
A57	Is it ethical to keep interim findings of randomised controlled trials confidential?	Miller FG, Wendler D	2008

Número	Título	Autor(es)	Ano
A58	Data safety monitoring boards: a word from a sponsor (NHLBI)	Mondoro TH	2009
A59	Monitoring and Ensuring Safety During Clinical Research	Morse MA, Califf RM, Sugarman J	2001
A61	How to construct an optimal interim report: What the data monitoring committee does and doesn't need to know	Neaton JD, Grund B, Wentworth D	2018
A62	Data Monitoring Committees	Novack GD	2010
A67	A Practical Guide to Data Monitoring Committees in Adaptive Trials	Kam MS, Gallo P, Loewy J, Menon S, Antonijevic Z, Christensen J, <i>et al.</i>	2013
A68	Independent data monitoring committees: An update and overview	Sartor O, Halabi S	2015
A70	A Benefit-risk Model to Facilitate DMC-sponsor Communication and Decision Making	Sashegyi A	2011
A71	Should Sponsors and DSMBs Share Interim Results Across Trials?	Shah SK, Dawson L, Dixon DO, Lie RK	2011
A73	Role of Independent Data-Monitoring Committees in Randomized Clinical Trials Sponsored by the National Cancer Institute	Smith MA, Ungerleider RS, Korn EL, Rubinstein L, Simon R	1997
A74	"You have to keep your nerve on a DMC." Challenges for Data Monitoring Committees in neonatal intensive care trials: Qualitative accounts from the BRACELET Study	Snowdon C, Brocklehurst P, Tasker RC, Platt MW, Elbourne D	2018
A75	Challenges to Data Monitoring Committees When Regulatory Authorities Intervene	Swedberg K, Borer JS, Pitt B, Pocock S, Rouleau J	2016
A76	Enhancing communication among data monitoring committees and institutional review boards	Taylor HA, Chaisson L, Sugarman J	2008
A80	Data and Safety Monitoring	Wakim PG, Shaw PA	2007
A81	Role of the Data and Safety Monitoring Committee (DSMC)	Wilhelmsen L	2002

Número	Título	Autor(es)	Ano
A83	Behind closed doors: the data monitoring board in randomized clinical trials	Wittes J	1993
A85	On independent data monitoring committees in oncology clinical trials	Wittes J, Schactman M	2014
A87	Developing training for Data Safety Monitoring Board members: A National Institute of Allergy and Infectious Diseases case study	Zuckerman J, Schalie BV, Cahill K	2015