



Diretrizes para bons ensaios clínicos randomizados

Novembro de 2023 v1.1

Desenvolvido pela Good Clinical Trials Collaborative

goodtrials.org

Índice

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Introdução | 3 |
| 2 | O papel dos ensaios clínicos randomizados na melhoria da saúde | 3 |
| 3 | Desenvolvimento das diretrizes | 3 |
| 4 | Objetivo | 4 |
| 5 | Escopo | 4 |
| 6 | Como usar estas diretrizes | 5 |
| 7 | Princípios de bons ensaios clínicos randomizados..... | 6 |
| 8 | 1. Bons ECRs são concebidos para responder questões relevantes de forma cientificamente sólida | 6 |
| 9 | População adequada ao ensaio..... | 6 |
| 10 | Alocação robusta das intervenções..... | 7 |
| 11 | Tamanho adequado | 7 |
| 12 | Cegamento e mascaramento da intervenção alocada..... | 8 |
| 13 | Adesão à intervenção alocada | 8 |
| 14 | Integralidade do acompanhamento..... | 8 |
| 15 | Indicadores relevantes dos desfechos | 9 |
| 16 | Aquisição de dados equilibrada, eficiente e confiável..... | 9 |
| 17 | Verificação dos desfechos | 10 |
| 18 | Análise estatística | 10 |
| 19 | Avaliação dos efeitos benéficos e prejudiciais da intervenção..... | 11 |
| 20 | Monitoramento de informações emergentes sobre benefícios e danos | 12 |
| 21 | 2. Bons ECRs respeitam os direitos e o bem-estar dos participantes..... | 12 |
| 22 | Comunicação apropriada com os participantes..... | 13 |
| 23 | Consentimento relevante..... | 13 |
| 24 | Alteração do consentimento..... | 14 |
| 25 | Implicações da alteração do consentimento | 14 |
| 26 | Gestão da segurança dos indivíduos participantes do ECR | 14 |
| 27 | Comunicação de novas informações relevantes para a intervenção | 15 |
| 28 | 3. Bons ECRs envolvem colaboração e transparência..... | 15 |
| 29 | Trabalho em parceria com pessoas e comunidades | 15 |
| 30 | Colaboração entre organizações | 16 |
| 31 | Transparência | 16 |
| 32 | 4. Bons ECRs são concebidos para serem viáveis no seu contexto | 16 |
| 33 | Cenário e contexto | 17 |
| 34 | Uso dos recursos existentes | 17 |

| | | |
|----|---|----|
| 35 | 5. Bons ECRs gerenciam a qualidade de forma eficaz e eficiente..... | 17 |
| 36 | Aconselhamento e tomada de decisões competentes | 17 |
| 37 | Proteção da integridade do ensaio | 18 |
| 38 | Planejamento para o sucesso e foco em questões importantes | 18 |
| 39 | Monitoramento, auditoria e inspeção da qualidade do estudo | 19 |
| 40 | Conclusão | 19 |
| 41 | Desenvolvimento das Diretrizes..... | 21 |
| 42 | Agradecimentos | 21 |

43 Introdução

44 O papel dos ensaios clínicos randomizados na melhoria da saúde

45 Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) desempenham um papel central na geração das
46 evidências necessárias para embasar o desenvolvimento e a implementação de intervenções de
47 saúde.

48 A maioria das intervenções tem efeitos modestos na saúde e na doença, mesmo que apresentem
49 um grande efeito em aspectos secundários (p. ex., testes fisiológicos ou laboratoriais). Contudo,
50 mesmo melhorias modestas na saúde podem ser importantes para os beneficiários, desde que os
51 benefícios não sejam substancialmente contrabalançados por efeitos prejudiciais. Para determinar
52 de forma confiável se uma intervenção de saúde tem algum efeito, é necessário que quaisquer
53 vieses ou erros aleatórios inerentes ao desenho do estudo sejam ambos pequenos em relação ao
54 efeito esperado do tratamento.

55 Infelizmente, evidências úteis de bons ECRs são frequentemente escassas. Isto pode ocorrer
56 porque os ECRs nunca foram realizados, ou os que foram realizados não produziram respostas
57 cientificamente robustas e clinicamente relevantes, ou os resultados nunca foram publicados. Isto
58 pode resultar em falhas na identificação e utilização de intervenções eficazes ou no uso contínuo
59 de intervenções ineficazes ou perigosas. Esses problemas geram desperdício de recursos, causam
60 danos ou sofrimento desnecessário e reduzem a confiança nos profissionais e instituições que
61 desenvolvem ou utilizam intervenções de saúde. A realização de bons ECRs para embasar o
62 desenvolvimento de melhores intervenções e a prestação de cuidados no futuro deveria ser mais
63 fácil.

64 Desenvolvimento das diretrizes

65 Há uma necessidade clara de diretrizes para promover os benefícios singulares dos ECRs em
66 todos os contextos, com foco nos pontos fortes inerentes à randomização e que estabeleçam os
67 princípios fundamentais dos ECRs, os quais são necessários para a geração de resultados
68 confiáveis com segurança e de forma ética, independentemente do contexto. A Good Clinical Trials
69 Collaborative (GCTC) foi criada com o objetivo de desenvolver e promover a adoção de novas
70 diretrizes para abordar esta questão. A GCTC reuniu uma ampla gama de indivíduos e
71 organizações com interesses e papéis a desempenhar na concepção, realização, análise e
72 divulgação de ECRs, bem como na implementação dos resultados. Foram incluídas as pessoas e

73 entidades que financiam, regulam, concebem, realizam ou são responsáveis pelos ECRs, os
74 envolvidos na garantia da qualidade, em funções de auditoria ou inspeção, organizações de
75 pesquisa, especialistas em ética, médicos, participantes e defensores leigos de direitos em saúde.
76 Uma ampla variedade de setores (indústria, academia, governo, instituições de caridade,
77 organizações não-governamentais, grupos públicos e de participantes) e ambientes (incluindo
78 países de renda mais alta e mais baixa em todo o mundo) foi contemplada.

79 **Objetivo**

80 O objetivo destas diretrizes é estabelecer os princípios-chave dos ECRs: o que torna um ECR bom
81 na sua concepção e análise, bem como no seu valor ético e social; e por que isso acontece. Estas
82 diretrizes visam permitir que os envolvidos em ECRs (em qualquer capacidade) descubram, por
83 conta própria, como um ECR deve ser concebido e realizado em um ambiente específico.

84 Estas novas diretrizes foram desenvolvidas para:

- 85 • **Terem como base princípios científicos e éticos fundamentais** e se concentrarem em
86 questões concretamente importantes para o bem-estar dos participantes do ensaio e para a
87 confiabilidade dos resultados do ECR ;
- 88 • **Serem claras, concisas, consistentes e adequadas** ao contexto e ao ambiente em que
89 os ECRs são realizados, reconhecendo que existem riscos associados à prática clínica
90 habitual e à falta de evidências confiáveis sobre os efeitos de uma intervenção;
- 91 • **Olharem para o futuro, promovendo a inovação em intervenções de saúde e**
92 **metodologias de ensaios clínicos**, incluindo o uso adequado de dados, tecnologias e
93 esquemas de cuidados de saúde de rotina; e
- 94 • **Serem flexíveis, amplamente aplicáveis, utilizáveis e duráveis** em todas as áreas de
95 doença, tipos de intervenção, fases de desenvolvimento, desenhos de ensaios, áreas
96 geográficas e períodos de tempo.

97 **Escopo**

98 Estas diretrizes **destinam-se a dar apoio a todos os indivíduos e organizações envolvidos** no
99 planejamento, execução, análise, supervisão, interpretação, financiamento e supervisão de **todos**
100 **os ensaios em que a randomização for utilizada para avaliar os efeitos de qualquer**
101 **intervenção de saúde, para qualquer finalidade e em qualquer ambiente**. A missão inclui, por
102 exemplo:

- 103 • **Qualquer desenho de ensaio**: incluindo comparações de duas ou mais intervenções (uma
104 das quais pode envolver o não fornecimento de intervenções ativas adicionais além da
105 prática habitual); estudos cegos ou não; paralelos, agrupados, com grupos cruzados ou
106 outros desenhos.
- 107 • **Qualquer intervenção de saúde**: incluindo terapias farmacêuticas e biológicas;
108 dispositivos médicos; procedimentos cirúrgicos; vacinas; medidas nutricionais; intervenções
109 cognitivas, comportamentais e psicológicas; abordagens digitais e de saúde pública.
- 110 • **Qualquer finalidade**: destina-se a embasar avaliações confiáveis da segurança e eficácia
111 de intervenções novas e existentes; submissões regulatórias; avaliações de tecnologias de
112 saúde; e estratégias de saúde pública.
- 113 • **Qualquer ambiente**: incluindo qualquer contexto geográfico, econômico ou social; e
114 qualquer contexto, incluindo ECRs baseados em hospitais, unidades de atenção básica ou
115 ambientes comunitários; ou realizados diretamente com os participantes.

- 116 • **Qualquer função:** incluindo pesquisadores e médicos; grupos de pacientes e de públicos
117 (incluindo participantes de ensaios); reguladores e outros órgãos governamentais; comitês
118 de ética e conselhos de revisão institucionais; financiadores; patrocinadores do ensaio (p.
119 ex., acadêmicos ou comerciais); a indústria de intervenção em saúde e os responsáveis
120 pela regulamentação ou realização de atividades de auditoria e garantia da qualidade.

121 **Como usar estas diretrizes**

122 Este documento fornece os **princípios básicos** de bons ECRs. A palavra “deve” implica que algo
123 geralmente é a abordagem correta ou uma boa ideia, mas raramente de forma absoluta. Os
124 detalhes de como os princípios são aplicados a qualquer ensaio clínico específico irão variar e as
125 diretrizes não devem ser aplicadas de forma rígida ou acrítica.

126 **Princípios de bons ensaios clínicos randomizados**

127 Nestas diretrizes, «bom» deve significar: informação confiável, ética e eficiente. Os princípios a
128 seguir, tomados em conjunto, reúnem as qualidades necessárias de um ensaio clínico bem
129 planejado, bem executado e clinicamente relevante. Os métodos e abordagens necessários para
130 alcançar essas qualidades irão diferir em maior ou menor grau de ensaio para ensaio, mas a sua
131 validade é universal.

132 **1. Bons ECRs são concebidos para responder questões relevantes de forma** 133 **cientificamente sólida**

134 Os ECRs devem ajudar a dirimir incertezas importantes sobre os efeitos das intervenções de
135 saúde. Dependendo do contexto, os resultados podem ser necessários para determinar se o
136 desenvolvimento ou avaliação adicional da intervenção devem ou não prosseguir, ou para embasar
137 o licenciamento regulatório, as diretrizes clínicas e/ou as políticas de saúde. Em cada caso,
138 quaisquer incertezas restantes ao final do ECR, aplicáveis à(s) questão(ões) específica(s), devem
139 ser pequenas o suficiente para permitir a tomada de decisões relevantes.

140 Isso requer a combinação de:

- 141 • **Randomização sem conhecimento prévio da alocação da intervenção:** para que
142 quaisquer diferenças nos desfechos de saúde entre os grupos sejam devidas ao efeito da
143 intervenção do estudo ou aos efeitos do acaso;
- 144 • **Tamanho adequado da amostra:** para reduzir o impacto de *erros aleatórios* (ou seja, o
145 efeito do acaso) nos resultados;
- 146 • **Avaliação imparcial dos desfechos:** ou seja, não influenciada pelo conhecimento de como
147 as intervenções foram alocadas; e
- 148 • **Análises da intenção de tratar:** para comparar os desfechos de acordo com o braço de
149 intervenção ao qual os participantes foram alocados e **sem ênfase nos subgrupos**
150 **derivados dos dados.**

151 Bons ECRs devem incluir as seguintes características:

152 **População adequada ao ensaio**

153 *Mensagem principal:* os critérios de elegibilidade devem ser adaptados à pergunta que o ECR se
154 propõe a responder e os critérios de inclusão não devem ser desnecessariamente restritivos.
155 Devem ser realizados esforços para incluir uma população ampla e variada (p. ex., com sexo,
156 idade, diversidade étnica e socioeconômica adequada), a menos que haja uma boa justificativa
157 médica ou científica para a inclusão ser realizada de outra maneira.

158 Os critérios de exclusão devem centrar-se na identificação de indivíduos cuja participação os
159 colocaria sob risco injustificado na comparação com quaisquer benefício potencial (p. ex., com
160 base no histórico médico ou medicação concomitante) ou para os quais os benefícios já tenham
161 sido demonstrados de forma confiável.

162 *Por que isto é importante:* critérios de elegibilidade inclusivos aumentam a relevância das
163 conclusões. Às vezes, esses critérios permitem avaliar se há boas evidências de diferenças
164 concretas nos efeitos (benéficos ou adversos) e/ou na aceitabilidade de uma intervenção ou de sua
165 aplicação em qualquer subgrupo específico (p. ex., com base em características genéticas,

166 demográficas ou de saúde específicas), embora o poder estatístico para detectar essas diferenças
167 possa ser limitado.

168 **Alocação robusta das intervenções**

169 *Mensagem principal:* a randomização requer a criação de um esquema de alocação imprevisível,
170 com ocultação da intervenção que será atribuída a um determinado participante até depois do
171 ponto da randomização. Deveria ser impossível prever antecipadamente a que participante
172 individual ou grupo de indivíduos do ensaio (p. ex., hospital ou cidade num ECR agrupado) a
173 intervenção do estudo será provavelmente alocada, para que os pesquisadores, prestadores de
174 cuidados de saúde e outros profissionais envolvidos e os potenciais participantes não tenham
175 ciência da alocação da intervenção.

176 *Por que isso é importante:* a randomização possibilita comparações entre semelhantes, de forma
177 que quaisquer diferenças subsequentes nos desfechos de saúde entre os grupos (sejam benéficas
178 ou adversas) possam ser atribuídas ao acaso ou causadas por diferenças na intervenção do
179 estudo. Medidas como a minimização podem ser usadas para reduzir o tamanho das diferenças
180 aleatórias entre os grupos de intervenção, desde que sejam implementadas de uma forma em que
181 os potenciais participantes e aqueles que os recrutam não sejam capazes de prever qual
182 intervenção será alocada no momento da randomização. A ausência de ocultação adequada da
183 alocação antes da randomização pode resultar em viés de seleção (ou seja, a decisão de inscrever
184 um determinado participante no estudo pode ser influenciada pelo conhecimento prévio da
185 intervenção à qual ele provavelmente será designado).

186 **Tamanho adequado**

187 *Mensagem principal:* um ECR deve ser suficientemente grande e ter poder estatístico para fornecer
188 uma resposta robusta à questão que se propõe abordar.

189 *Por que isto é importante:* para que os efeitos das intervenções de saúde sejam detectados ou
190 refutados de forma confiável, além da randomização (para minimizar vieses), os erros aleatórios
191 devem ser pequenos em comparação ao tamanho previsto do efeito da intervenção. A melhor
192 maneira de minimizar o impacto dos erros aleatórios é estudar números suficientemente grandes
193 (observando que os ECRs que avaliam o impacto de desfechos binários ou categóricos, como
194 mortalidade, exigirão mais participantes do que aqueles que avaliam o impacto em variáveis
195 contínuas, como resultados de testes laboratoriais, como é frequentemente o caso em ensaios
196 clínicos de fase inicial).

197 Existem alguns cenários em que é inadequado ou difícil randomizar um número suficientemente
198 grande de participantes, como nos ensaios que avaliam intervenções em doenças raras. Para
199 esses ensaios, pode ser útil buscar uma colaboração mais ampla para a realização do ECR ou
200 selecionar um desfecho clinicamente relevante para o qual se espera que o tamanho do efeito seja
201 maior (p. ex., um biomarcador fisiológico ou de imagem). É possível atenuar o impacto dos erros
202 aleatórios por meio das análises estatísticas realizadas (p. ex., análises de um desfecho contínuo
203 ajustadas para valores basais desse desfecho normalmente aumentam o poder estatístico em
204 comparação com uma análise dos níveis médios durante o acompanhamento ou uma análise das
205 alterações médias nos níveis) ou por avaliações em um momento no qual se espera que os efeitos
206 da intervenção sejam mais intensos.

207 Cegamento e mascaramento da intervenção alocada

208 *Mensagem principal:* o conhecimento da alocação da intervenção do ensaio pode influenciar o
209 comportamento dos participantes, dos profissionais que cuidam deles ou dos responsáveis pela
210 avaliação dos desfechos do estudo (particularmente se os desfechos forem subjetivos). Isto pode
211 ser evitado com o uso de medicações placebo ou de intervenções simuladas, ou assegurando-se
212 de que os indivíduos ou sistemas responsáveis pela avaliação dos desfechos dos participantes não
213 tenham ciência da alocação do tratamento.

214 *Por que isto é importante:* em alguns ECRs, o conhecimento da alocação das intervenções pode
215 influenciar a natureza e a intensidade da gestão clínica, o relato de sintomas ou a avaliação do
216 estado funcional ou dos desfechos clínicos. Isto é particularmente importante nos ensaios em que o
217 cegamento da intervenção alocada não é viável ou desejável. O mascaramento (ou cegamento)
218 dos participantes, pesquisadores, prestadores de cuidados de saúde ou profissionais que avaliam
219 os desfechos em relação à intervenção atribuída pode ajudar a prevenir tais problemas, assim
220 como a utilização de informações registradas à parte do ensaio clínico (p. ex., bases de dados
221 clínicos de rotina e de registro de doenças). Estas considerações são importantes tanto para a
222 avaliação da eficácia quanto para a segurança da intervenção, incluindo processos relacionados ao
223 julgamento dos desfechos e considerações sobre a possibilidade de um evento de saúde individual
224 ter sido causado pela intervenção.

225 Adesão à intervenção alocada

226 *Mensagem principal:* devem ser realizados esforços para facilitar e encorajar a adesão às
227 intervenções alocadas.

228 *Por que isto é importante:* se os participantes do ensaio alocados à intervenção ativa não a
229 receberem conforme planejado, ou se os participantes alocados ao grupo controle (p. ex., placebo
230 ou cuidados habituais) começarem a receber a intervenção ativa, então o contraste entre os dois
231 grupos de estudo será menor. Consequentemente, a capacidade de avaliar quaisquer diferenças
232 (benéficas ou prejudiciais) entre as intervenções é reduzida (e é mais provável chegar à conclusão
233 falsa de que não existe nenhuma diferença significativa entre as intervenções, quando na verdade
234 ela existe).

235 Integralidade do acompanhamento

236 *Mensagem principal:* os desfechos dos participantes devem ser verificados durante toda a duração
237 do ECR, independentemente de um participante do estudo continuar a receber a intervenção
238 alocada ou deixar de fazê-lo (p. ex., devido a efeitos adversos percebidos ou reais da intervenção).
239 Em alguns casos, pode ser apropriado continuar o acompanhamento durante muitos anos, para
240 além da divulgação das análises principais.

241 *Por que isto é importante:* o acompanhamento contínuo de todos os participantes randomizados
242 (mesmo que alguns parem de receber a intervenção atribuída a eles) mantém a comparação entre
243 semelhantes produzida pelo processo de randomização. A cessação prematura do
244 acompanhamento ou a exclusão pós-randomização dos participantes devem, portanto, ser
245 evitadas, uma vez que podem introduzir vieses sistemáticos, principalmente porque o tipo de
246 pessoas excluídas de um grupo de intervenção pode diferir daquelas excluídas de outro. O
247 acompanhamento incompleto pode reduzir o poder estatístico de um ECR (ou seja, a capacidade
248 de distinguir quaisquer diferenças entre as intervenções) e subestimar os verdadeiros efeitos
249 (benefícios ou riscos) da intervenção. O acompanhamento prolongado pode permitir a detecção de

250 efeitos benéficos ou prejudiciais da intervenção do estudo, os quais podem persistir ou surgir
251 meses ou anos após a comparação randomizada inicial.

252 **Indicadores relevantes dos desfechos**

253 *Mensagem principal:* os desfechos avaliados em um ECR devem ser relevantes para a questão
254 abordada. Estes podem incluir medidas fisiológicas, escores de sintomas, desfechos relatados
255 pelos participantes, estado funcional, eventos clínicos ou utilização de serviços de saúde. A
256 avaliação desses desfechos deve ser realizada de maneira suficientemente robusta e interpretável
257 (p. ex., foi utilizada em ensaios anteriores ou validada num contexto relevante).

258 *Por que isto é importante:* as formas de medição das consequências da intervenção randomizada
259 devem ser sensíveis aos efeitos previstos da intervenção, adequadas à questão do estudo e, em
260 geral, devem ser aplicáveis e significativas para a população relevante. A escolha dos desfechos
261 pode variar, dependendo da extensão do conhecimento prévio relacionado aos efeitos da
262 intervenção (p. ex., os primeiros ensaios podem avaliar efeitos nos marcadores de imagem e
263 laboratoriais e os ensaios posteriores, os efeitos nos desfechos clínicos). Raramente é possível ou
264 desejável avaliar toda a gama de desfechos potenciais num único ECR. Em vez disso, deve-se
265 focar no fornecimento de uma resposta robusta à uma questão bem formulada e específica.

266 **Aquisição de dados equilibrada, eficiente e confiável**

267 *Mensagem principal:* a coleta de dados deve centrar-se nos aspectos necessários para avaliar e
268 interpretar os resultados do ensaio, conforme especificado no protocolo, e não deve ser excessiva.
269 O escopo das informações (p. ex., sobre as características dos participantes, tratamentos
270 concomitantes, eventos clínicos e marcadores laboratoriais) que são coletadas e registradas, e os
271 meios e o nível de detalhe com que isso é feito, devem ser adaptados a cada ECR. Isto deve levar
272 em conta o que é necessário para responder à pergunta do ensaio, assim como o nível de
273 conhecimento existente sobre a condição de saúde subjacente e a intervenção em estudo. A
274 escolha da abordagem de coleta dos dados também pode ser influenciada por considerações como
275 adequação, disponibilidade e facilidade de uso, bem como pela medida em que tais informações
276 são suficientemente precisas, abrangentes, detalhadas e oportunas.

277 As ferramentas e métodos para coleta, armazenamento, compartilhamento e acesso dos dados
278 devem permitir a realização do ECR conforme planejado, garantir a privacidade e a segurança e
279 possibilitar análises confiáveis e consistentes. A tecnologia digital e os dados de assistência à
280 saúde de rotina podem fornecer meios alternativos ou complementares para o registro de
281 informações sobre os participantes e sobre a saúde deles no início do estudo, durante a
282 intervenção inicial e no período de acompanhamento, e durante muitos anos depois, quando
283 apropriado.

284 *Por que isto é importante:* o volume, a natureza e o nível de detalhe da coleta de dados devem ser
285 equilibrados em relação ao seu valor potencial. A coleta excessiva de dados desperdiça tempo e
286 recursos. Ela impõe um fardo desnecessário aos participantes e à equipe do ensaio, desvia a
287 atenção dos aspectos com consequência mais importante para os participantes e diminui a escala
288 (número de participantes, duração do acompanhamento) do que pode ser alcançado com os
289 recursos disponíveis. Em alguns ensaios, pode ser adequado medir algumas características (p. ex.,
290 biomarcadores intermediários) num subconjunto de participantes, escolhidos com base nas
291 características iniciais ou por seleção aleatória, ou em poucos momentos. A escolha do método
292 utilizado para a coleta de dados pode exercer uma influência significativa na confiabilidade e na

293 viabilidade do ensaio. O uso de padrões de dados ajuda a assegurar a qualidade e a integridade
294 dos dados. A utilização de tecnologia digital e de dados de saúde de rotina pode dar maior
295 relevância e integralidade às informações coletadas (p. ex., ao reduzir as perdas no
296 acompanhamento).

297 **Verificação dos desfechos**

298 *Mensagem principal:* os processos de verificação dos desfechos do estudo devem ser os mesmos
299 em todos os grupos randomizados. Isso inclui a frequência e a intensidade das avaliações. Deve-se
300 tomar cuidado especial para garantir que os profissionais que avaliam, esclarecem e julgam os
301 desfechos do estudo não sejam influenciados pelo conhecimento da alocação da intervenção (ou
302 seja, uma avaliação cega ou mascarada dos desfechos). Da mesma forma, os métodos para
303 adquirir, processar e combinar fontes de informação (p. ex., para definir as características dos
304 participantes ou desfechos clínicos) devem ser concebidos e operados sem acesso à alocação da
305 intervenção para participantes individuais ou conhecimento dos resultados não cegos do ensaio.

306 *Por que isto é importante:* Se os métodos utilizados para avaliar, esclarecer ou classificar os
307 desfechos diferirem entre as intervenções atribuídas, os resultados podem se tornar enviesados,
308 levando a conclusões inadequadas sobre o verdadeiro efeito da intervenção. Portanto, a
309 abordagem utilizada para avaliar o que acontece com os participantes deve ser a mesma,
310 independentemente da intervenção atribuída. As pessoas que fazem julgamentos sobre a
311 ocorrência ou natureza destes desfechos também devem desconhecer a intervenção atribuída (ou
312 características como sintomas ou ensaios laboratoriais, que tornariam mais fácil adivinhar a
313 atribuição) para cada participante.

314 **Análise estatística**

315 *Mensagem principal:* os resultados do ensaio devem ser analisados conforme o protocolo e o plano
316 de análise estatística, os quais devem ser desenvolvidos antes do conhecimento dos resultados do
317 estudo. Quaisquer análises post-hoc devem ser claramente identificadas como tal. As análises
318 principais devem seguir o princípio da intenção de tratar, o que significa que os desfechos devem
319 ser comparados de acordo com o braço de intervenção ao qual os participantes foram
320 originalmente alocados na randomização, independentemente de alguns desses participantes
321 terem recebido posteriormente alguma ou nenhuma das intervenções pretendidas, e
322 independentemente do grau de conclusão dos procedimentos de acompanhamento pós-
323 randomização.

324 As análises de subgrupos devem ser interpretadas com cautela, principalmente se não forem pré-
325 especificadas ou se forem numerosas (quer sejam pré-especificadas ou não). Em geral, qualquer
326 elemento prognóstico que se pretenda utilizar nas análises dos efeitos da intervenção em ECRs
327 deve ser registrado de forma irreversível (ou a amostra deve ser coletada) antes da randomização.

328 *Por que isto é importante:* a força de um ECR está na presença de um grupo controle randomizado
329 com o qual se pode comparar a incidência de todos os eventos de saúde. Desta maneira, será
330 possível distinguir os eventos cujo impacto tem relação causal com a alocação à intervenção
331 daqueles que derivam da saúde pregressa dos participantes. É importante analisar todos os
332 participantes de acordo com a intervenção para a qual foram originalmente alocados (análise da
333 “intenção de tratar”) porque, mesmo num ensaio adequadamente randomizado, vieses podem ser
334 acidentalmente introduzidos pela remoção pós-randomização de certos indivíduos das análises
335 (como os que são identificados a posteriori como não elegíveis, os que não aderem ao tratamento

336 alocado no estudo ou os que recebem a intervenção ativa tendo sido alocados a um grupo
337 controle).

338 Análises adicionais também podem ser relatadas, por exemplo, ao descrever a frequência de um
339 efeito colateral específico. O registro da sua incidência apenas entre aqueles que receberam a
340 intervenção ativa pode ser justificável na avaliação de grandes efeitos porque, nestes casos,
341 comparações aleatórias podem não ser necessárias. No entanto, as análises “durante o
342 tratamento” ou “por protocolo” podem ser enganosas quando são avaliados efeitos moderados do
343 tratamento. Portanto, as análises da “intenção de tratar” são geralmente mais confiáveis para
344 avaliar a existência de diferenças reais nos efeitos das intervenções do ensaio.

345 Uma das fontes mais importantes de vieses de análise é o foco indevido apenas em parte das
346 evidências (p. ex., ênfase seletiva no resultado de um subgrupo entre muitos ou num subgrupo
347 definido após o início da análise dos dados). As diferenças aparentes entre os efeitos terapêuticos
348 observados em diferentes subgrupos de participantes do estudo podem ser, muitas vezes, apenas
349 resultado do acaso. Portanto, os subgrupos devem ser relevantes, pré-especificados e em número
350 limitado. A análise dos resultados em subgrupos formados por fatores observados após a
351 randomização deve ser evitada porque, se o valor registrado de algum fator for ou puder ser
352 afetado pela intervenção do estudo, então as comparações nos subgrupos definidos por esse fator
353 poderão ser enviesadas. É importante interpretar os resultados de subgrupos específicos (p. ex.,
354 homens vs. mulheres) com cautela e ponderar se são ou não consistentes com o resultado global.
355 Quando esses cuidados não são tomados, as pessoas desses subgrupos podem receber
356 tratamento inadequado (com intervenções ineficazes ou prejudiciais) ou deixar de receber
357 tratamento adequado (ao não receber uma intervenção que as beneficiaria), se não houverem boas
358 evidências de que o efeito varia entre eles.

359 **Avaliação dos efeitos benéficos e prejudiciais da intervenção**

360 *Mensagem principal:* os dados gerados durante a realização de um ECR podem revelar novas
361 informações sobre os efeitos da intervenção que sejam claras o suficiente para alterar a forma
362 como o ensaio é conduzido e como os participantes são tratados, ou que sejam suficientemente
363 convincentes para mudar o uso da intervenção dentro e fora do ensaio. Os danos potenciais da
364 intervenção devem ser ponderados com os potenciais benefícios, levando em consideração o
365 contexto clínico e de saúde mais amplo.

366 *Por que isto é importante:* nem todos os eventos de saúde que ocorrem em um ensaio são
367 causados por uma das intervenções; os participantes podem sofrer eventos de saúde não
368 relacionados ao ensaio ou às intervenções em estudo. (Quanto menos saudáveis forem os
369 participantes no ECR, maior será a probabilidade de os eventos de saúde se relacionarem a fatores
370 que não a intervenção).

371 A análise de significância das diferenças observadas na frequência de parâmetros (p. ex., taxas de
372 eventos clínicos ou de resultados laboratoriais anormais), entre os participantes que receberam
373 uma intervenção de saúde e os do grupo controle, fornece uma avaliação confiável do impacto da
374 intervenção. Ela fornece uma avaliação justa dos eventos cujo impacto tem relação causal com a
375 alocação à intervenção, em comparação aos que derivam da saúde pregressa dos participantes.
376 Num ECR em andamento, essas comparações não cegas devem ser realizadas por um grupo
377 (como um Comitê de Monitoramento de Dados) que seja independente (ou suficientemente
378 separado) da equipe do ensaio, para evitar a revelação prematura dos resultados emergentes aos
379 envolvidos na execução do ensaio.

380 Por outro lado, os relatos de eventos individuais que se acredita (p. ex., pelo participante ou por um
381 médico) serem causados pela intervenção são muito menos informativos devido à falta de
382 comparação com a incidência do evento no grupo controle e ao julgamento inerentemente
383 impreciso de causalidade. As exceções são eventos raros nos tipos de pessoas envolvidas no
384 ensaio, mas que se sabe apresentarem associação potencialmente forte a intervenções específicas
385 (p. ex., anafilaxia ou insuficiência da medula óssea em associação com medicamentos).

386 Os efeitos prejudiciais e benéficos das intervenções de saúde podem ter impactos ou frequências
387 diferentes, podem ter diferentes cursos de tempo e podem ocorrer em grupos específicos de
388 indivíduos. Algumas intervenções (p. ex., cirurgia, quimioterapia) podem estar associadas a efeitos
389 reduzidos ou mesmo perigosos no curto prazo, mas proporcionam benefícios a longo prazo.
390 Também é necessário reconhecer que, para muitas intervenções, os benefícios podem não ser
391 aparentes individualmente, como nas situações em que um desfecho prejudicial foi evitado (p. ex.,
392 um acidente vascular cerebral ou uma infecção).

393 **Monitoramento de informações emergentes sobre benefícios e danos**

394 *Mensagem principal:* um Comitê de Monitoramento de Dados (DMC) independente fornece um
395 meio robusto para avaliar os dados de segurança e eficácia de um ECR em andamento, incluindo
396 comparações não cegas da frequência de eventos específicos, sem revelar prematuramente essas
397 informações aos outros envolvidos na concepção, execução ou governança do ensaio. Em muitos
398 ECRs, particularmente em ensaios de fase inicial, as funções de um DMC podem ser asseguradas
399 internamente, mas os envolvidos devem, no entanto, ser adequadamente protegidos da equipe do
400 ensaio para garantir que o conhecimento dos resultados não introduz vieses (ou a percepção de
401 vieses). Alguns ensaios podem não exigir um DMC (p. ex., se o ensaio for de curta duração e não
402 for modificado independentemente dos dados provisórios).

403 *Por que isto é importante:* todas as pessoas envolvidas na concepção, realização e supervisão de
404 um ECR em andamento não devem ter conhecimento dos resultados provisórios até à conclusão
405 do estudo, de modo a não introduzirem vieses nesses resultados (p. ex., interrompendo o ensaio
406 precocemente se os resultados parecerem favoráveis ou adversos por mero acaso). A
407 necessidade, o momento e a natureza de quaisquer análises provisórias devem ser
408 cuidadosamente considerados, para não haver o risco da tomada de decisões prematuras com
409 base em dados limitados.

410 O DMC deve incluir membros com competências relevantes para compreender e interpretar os
411 dados emergentes de segurança e eficácia e deve revisar as análises dos dados gerados no
412 ensaio sem cegamento em relação ao grupo de intervenção randomizado. O DMC deve fazer
413 recomendações aos organizadores do ECR quando houver evidências claras que sugiram uma
414 mudança no protocolo ou nos procedimentos, incluindo a cessação de um ou mais aspectos do
415 ensaio. Estas alterações podem decorrer de evidências do benefício, dano ou de futilidade (quando
416 é pouco provável que a continuação do ensaio forneça novas informações significativas). Ao fazer
417 tais recomendações, o DMC deve levar em conta tanto as análises não cegas do ECR quanto a
418 informação disponível a partir de outras fontes (incluindo publicações de outros ensaios).

419

420 **2. Bons ECRs respeitam os direitos e o bem-estar dos participantes**

421 Os ensaios clínicos éticos combinam a busca de respostas para questões importantes com
422 validade científica e a proteção e respeito adequados para todos os envolvidos, especialmente os
423 participantes. A análise independente de propostas de nova pesquisa, por um Conselho de Revisão
424 Institucional (CRI), Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou equivalente, é uma ferramenta de

425 governança importante e pode assegurar que sejam tomadas medidas adequadas para proteger os
426 direitos e o bem-estar dos participantes.

427 **Comunicação apropriada com os participantes**

428 *Mensagem principal:* em todas as fases de um ECR (antes, durante e depois), informações
429 relevantes e facilmente compreensíveis devem ser compartilhadas com os participantes do ensaio,
430 ponderando cuidadosamente o dever de informar e o risco de saturação com informações, levando
431 em consideração o contexto clínico. A informação deve ser prestada de forma clara e em línguas e
432 formatos adequados ao público-alvo.

433 *Porque isto é importante:* o fornecimento de informações oportunas e relevantes aos participantes
434 durante um ensaio favorece a ética na pesquisa, com benefícios tanto para os participantes quanto
435 para a qualidade dos resultados do ensaio. É essencial que os participantes potenciais ou
436 recrutados para o ensaio sejam devidamente informados, mas a apresentação de detalhes
437 excessivos ou exaustivos pode dificultar este objetivo ao sobrecarregar, confundir ou preocupar os
438 potenciais participantes. É necessário cuidado para que a comunicação seja realizada de forma
439 eficaz e permita discussões relevantes. A abordagem específica pode ser influenciada pelo
440 contexto da pesquisa, incluindo questões clínicas e culturais, entre outras.

441 **Consentimento relevante**

442 *Mensagem principal:* o processo de consentimento do ensaio deve explicar claramente aos
443 potenciais participantes as razões pelas quais o ensaio está sendo realizado, as questões que
444 procura responder, o que está envolvido para eles e os potenciais benefícios e riscos da
445 participação. A extensão, a natureza e o momento do fornecimento das informações, antes e
446 durante o processo de consentimento informado, devem ser orientados pelo nível de riscos
447 adicionais e pelo compromisso que a participação no ECR envolveria no contexto dos cuidados
448 clínicos habituais ou das circunstâncias que os mesmos indivíduos normalmente receberiam. As
449 informações fornecidas devem priorizar as necessidades e expectativas do potencial participante, e
450 não da organização ou dos indivíduos que realizam o ECR. As informações sobre o consentimento
451 devem ser amplamente acessíveis e facilmente compreensíveis (p. ex., no que diz respeito à
452 legibilidade), evitar linguagem jurídica ou outra linguagem técnica e ser tão sucintas quanto
453 possível. As abordagens para obter e manter o consentimento e a comunicação contínuos devem
454 ser relevantes para o ECR a que se referem.

455 *Por que isto é importante:* o consentimento é válido se for esclarecido, voluntário e dado de forma
456 competente antes do ingresso no ensaio. Existem situações em que não é possível um indivíduo
457 dar consentimento esclarecido (p. ex., bebês ou indivíduos com deficiência mental) ou não é prático
458 fazê-lo devido à urgência da situação médica (p. ex., trauma ou emergências médicas). Estas
459 situações não devem impedir automaticamente a realização de ECRs (que podem ser a única
460 forma de fornecer informações confiáveis sobre a melhor forma de lidar com esses problemas de
461 saúde), mas devem ser criadas medidas de proteção adequadas para manter os direitos dos
462 indivíduos participantes. Para alguns ensaios e em algumas situações individuais, o consentimento
463 explícito pode ser desnecessário. Nesses casos, os riscos e encargos adicionais para a
464 participação devem ser mínimos na comparação com os cuidados habituais que um potencial
465 participante pode receber fora do ensaio.

466 Alteração do consentimento

467 *Mensagem principal:* os participantes devem ser livres para interromper ou alterar a natureza da
468 sua participação sem afetar os cuidados habituais recebidos, e devem ser realizados esforços para
469 determinar a intenção de tais decisões individuais.

470 *Por que isto é importante:* o termo "desistência" pode ter significados diferentes para pessoas
471 diferentes, incluindo desde o desejo de deixar de receber a intervenção, o não comparecimento
472 presencial aos encontros do estudo (mas aceitando receber contato ou aceitando a coleta, junto
473 aos seus médicos habituais ou aos sistemas de dados de saúde de rotina, das informações
474 relacionadas aos desfechos de saúde), até a revogação da permissão para a análise e
475 armazenamento de amostras biológicas, ou do processamento e compartilhamento de dados.
476 Portanto, é melhor evitar o termo e, em vez disso, esclarecer com o(s) participante(s) qual o nível
477 de participação que desejam ter e o que desejam cessar. Se isto não for devidamente explorado e
478 a "desistência" for interpretada erroneamente no sentido de uma exclusão completa do estudo, os
479 participantes do ensaio podem perder desnecessária e inadvertidamente o acompanhamento
480 completo ou parcial, com possíveis implicações para a confiabilidade dos resultados do ensaio, e
481 podem perder aspectos do ECR que lhes interessam (por exemplo, a participação nos encontros
482 do estudo ou as informações sobre o progresso e os resultados do estudo).

483 Implicações da alteração do consentimento

484 *Mensagem principal:* os direitos de um participante individual de revogar o consentimento para a
485 utilização dos dados de ensaios que já foram coletados devem ser ponderados com requisitos
486 científicos e éticos.

487 *Por que isto é importante:* A exclusão de dados pode afetar a confiabilidade dos resultados ou
488 torná-los inconclusivos, com consequências éticas e de segurança clínica tanto para os
489 participantes que continuam no ensaio quanto para os cuidados de futuros doentes (por exemplo,
490 podem não ser detectados sinais de segurança importantes). Pode ser adequado disponibilizar
491 para análise os dados que já tenham sido coletados, de maneira a demonstrar ou preservar a
492 integridade da pesquisa. Os envolvidos num ensaio e as pessoas cujo cuidado é influenciado pelos
493 seus resultados devem poder ter a certeza de que os dados são válidos e que não foram
494 modificados por meios não intencionais, deliberados ou dolosos.

495 Gestão da segurança dos participantes individuais do ECR

496 *Mensagem principal:* a detecção e a gestão das informações relevantes para a segurança dos
497 participantes do ensaio devem ser adaptadas à população alvo e ao que já se sabe sobre os
498 efeitos das intervenções. Essas abordagens podem ser modificadas à medida que surgem novas
499 informações (p. ex., de outros ensaios ou estudos clínicos na população relevante). Em algumas
500 circunstâncias, pode ser adequado excluir alguns grupos de indivíduos de um ensaio se o risco
501 para a saúde deles for excessivo (em comparação com o ganho potencial) e não puder ser
502 atenuado por estratégias clínicas razoáveis. Em alguns ensaios cegos, o conhecimento da
503 intervenção alocada para um participante individual pode, em algumas ocasiões, influenciar
504 concretamente os cuidados médicos imediatos desse participante. Nessas circunstâncias, deve
505 haver a possibilidade de que a atribuição do tratamento seja revelada e divulgada de imediato à
506 equipe médica competente.

507 *Por que isto é importante:* os procedimentos utilizados para detectar, investigar e responder a
508 eventos de saúde indesejados para participantes individuais devem ser moldados pelo que já se
509 sabe sobre os efeitos da intervenção a partir de pesquisas ou usos anteriores, bem como as
510 características epidemiológicas e clínicas de base da população alvo do estudo (p. ex., dados
511 demográficos, comorbidades e intervenção concomitante). Se novas informações surgirem durante
512 o andamento do ensaio (p. ex., de outros estudos ou como consequência do aconselhamento
513 fornecido pelo Comitê de Monitoramento de Dados do ensaio), os processos e procedimentos para
514 gerenciar a segurança dos participantes individuais devem ser revisados e podem exigir
515 modificações (p. ex., alterações na natureza e no calendário das avaliações, treinamento
516 ministrado à equipe do ensaio, informações fornecidas aos participantes ou nos critérios de
517 elegibilidade para o ensaio).

518 **Comunicação de novas informações relevantes para a intervenção**

519 *Mensagem principal:* durante um ensaio em andamento, podem ser disponibilizadas novas
520 informações (provenientes do próprio ensaio ou de fontes externas) que alteram de forma concreta
521 o que se sabe sobre os efeitos da intervenção para alguns ou todos os participantes. Esta
522 informação deve ser comunicada às pessoas envolvidas na supervisão, execução ou participação
523 no ensaio clínico para as quais seja relevante (p.ex., porque pode afetar a sua compreensão da
524 intervenção ou porque é exigida alguma ação da parte delas). Essas comunicações e relatórios
525 devem ser informativos, oportunos e aplicáveis.

526 *Por que isto é importante:* relatórios excessivos, irrelevantes ou pouco informativos (especialmente
527 os relacionados a casos individuais) desviam a atenção dos relatórios que exigem ação.
528 Frequentemente, é preferível produzir e divulgar atualizações periódicas contextualizadas que se
529 concentrem em questões de segurança importantes. Esses relatórios também podem ser
530 fornecidos ao Comitê de Monitoramento de Dados (para consideração no contexto dos dados
531 emergentes não cegos dos ensaios) e aos órgãos reguladores (para avaliação das implicações
532 para os participantes de outros ensaios e para o grupo mais amplo de pacientes e público geral). A
533 publicação dos relatórios deve ser feita num formato e em momentos compatíveis com a ação que
534 provavelmente será necessária e com o público a que se destinam (por exemplo, participantes,
535 clínicos, reguladores).

536 537 **3. Bons ECRs envolvem colaboração e transparência**

538 Todos os envolvidos nos ECRs compartilham a responsabilidade de construir e manter a confiança
539 das organizações parceiras colaboradoras e das comunidades clínicas, dos participantes e do
540 público em geral. A confiança é comprometida quando os ECRs não são suficientemente
541 relevantes, justos, transparentes e focados no respeito aos direitos, interesses, preocupações e
542 valores de todos os envolvidos (principalmente dos participantes ou das pessoas cujos cuidados
543 serão influenciados pelos resultados).

544 **Trabalho em parceria com pessoas e comunidades**

545 *Mensagem principal:* os participantes potenciais e/ou membros da comunidade relevante fornecem
546 contribuições valiosas para a concepção, execução e interpretação de ECRs.

547 *Por que isto é importante:* o envolvimento dos pacientes e de membros relevantes do público geral
548 pode desempenhar um papel fundamental no refinamento e na priorização das questões de
549 pesquisa; na avaliação da aceitabilidade e viabilidade do ECR; na seleção de desfechos relevantes

550 e significativos para a população alvo; no desenvolvimento da estrutura e dos procedimentos do
551 ECR; na otimização da natureza e da comunicação das informações; e no encorajamento do
552 diálogo relacionado ao acesso às intervenções de saúde que se mostrarem eficazes. O trabalho
553 em parceria com as pessoas e as comunidades é uma forma de aumentar a confiança e a
554 segurança, ao mesmo tempo em que reduz o risco de exclusão de grupos importantes ou de
555 incompreensão das necessidades das populações e setores locais.

556 **Colaboração entre organizações**

557 *Mensagem principal:* é importante que as interações entre indivíduos de diferentes organizações,
558 incluindo aqueles em ambientes com muitos ou poucos recursos e entre os setores comercial,
559 acadêmico e de saúde, sejam justas e respeitem os interesses, preocupações e valores de todos
560 os envolvidos, incluindo os participantes do ensaio e suas comunidades. O trabalho em
561 colaboração com os parceiros para identificar as características de um ECR que são críticas para a
562 sua qualidade, dando suporte a uma abordagem de execução adequada ao cenário e ao contexto,
563 pode aumentar a resiliência e a eficiência de um ensaio.

564 *Por que isto é importante:* o trabalho colaborativo compartilha ideias e experiências, ajuda a evitar
565 abordagens desalinhadas ou prioridades substancialmente diferentes e pode maximizar a utilização
566 de recursos, resultando em maior eficiência.

567 **Transparência**

568 *Mensagem principal:* os ensaios clínicos devem ser cadastrados desde o início em uma base de
569 dados disponível publicamente. É fortemente recomendado tornar públicas outras informações do
570 ensaio (incluindo o protocolo e outras documentações). Uma vez concluído o ECR, os relatórios do
571 ensaio devem ser disponibilizados para o público em tempo hábil (normalmente dentro de 12
572 meses) e devem descrever o desenho do ensaio, os métodos e os resultados do estudo de forma
573 clara e transparente. Pode ser útil disponibilizar esses relatórios em formatos que permitam a
574 compreensão e a interpretação dos resultados tanto por profissionais quanto por leigos. A
575 comunicação dos resultados aos participantes e ao público requer abordagens diferentes das
576 usadas na comunicação dos resultados à comunidade clínica e científica. O compartilhamento de
577 dados deve ser realizado em um momento adequado, desde que seja ético, viável e cientificamente
578 apropriado.

579 *Por que isto é importante:* a transparência e o compartilhamento de conhecimento sobre as
580 intervenções de cuidados de saúde ajudam a gerar mais conhecimento, a construir e a manter a
581 confiança, e transmitem essa confiança tanto aos envolvidos no ECR quanto aos que não estão. A
582 comunicação oportuna dos resultados dos ensaios (independentemente de quais sejam essas
583 conclusões) é vital para orientar pesquisas futuras, reduzir a duplicação desnecessária de esforços
584 (que desperdiça recursos) e permitir que os cuidados sejam orientados por uma base de evidências
585 atualizada. Uma boa comunicação também pode dar apoio a esforços mais amplos no sentido de
586 promover potenciais colaborações e aumentar a participação esclarecida nos ECRs.

587

588 **4. Bons ECRs são concebidos para serem viáveis no seu contexto**

589 Garantir que um ensaio seja preparado para ser praticável e produzir resultados confiáveis e
590 acionáveis é um importante dever científico e ético. Levar em consideração o contexto e os
591 recursos existentes no ambiente proposto pode criar uma base mais sólida para o desenho eficaz
592 do ensaio.

593 **Cenário e contexto**

594 *Mensagem principal:* a concepção e a implementação dos ECRs devem levar em conta as
595 características dos ambientes em que ocorrem e ser moldadas por elas. Isto pode incluir as
596 necessidades e preferências de saúde das comunidades, a capacidade de acesso dessas
597 comunidades aos cuidados de saúde e a compreensão que elas têm em relação aos ensaios
598 clínicos, conforme identificado através do envolvimento, consulta e engajamento adequados com
599 os pacientes e o público.

600 *Por que isto é importante:* estas características, juntamente com a natureza e a complexidade da
601 pesquisa, são fundamentais para identificar as questões éticas em jogo e os problemas, encargos e
602 benefícios da execução do ECR nesse contexto. ECRs relevantes e acessíveis têm maior
603 probabilidade de recrutar um número suficiente de participantes para o ensaio. O bom
604 envolvimento e educação dos pacientes e do público nas comunidades relevantes contribui para o
605 êxito do recrutamento e a conseqüente adoção dos resultados.

606 **Uso dos recursos existentes**

607 *Mensagem principal:* os ECRs, para serem viáveis, devem ser adaptados de acordo com a
608 infraestrutura disponível nos ambientes relevantes. Isto inclui o uso otimizado dos recursos e
609 instalações pré-existentes, incluindo a utilização de quaisquer conhecimentos, competências,
610 padrões profissionais e mecanismos de supervisão de qualidade associados à prática rotineira de
611 assistência à saúde. Embora todos os indivíduos envolvidos na execução de um ECR devam ser
612 qualificados por educação, treinamento ou experiência para executar suas respectivas tarefas,
613 deve-se reconhecer que existem muitos aspectos da realização de um ensaio clínico que estão em
614 conformidade com os cuidados de rotina e, portanto, podem não requerer treinamento,
615 procedimentos ou verificações adicionais.

616 *Por que isto é importante:* os ECRs não devem desperdiçar o tempo da equipe e dos participantes,
617 bem como os materiais usados na intervenção ou outros suprimentos médicos, energia ou recursos
618 ambientais. Sempre que existam pontos fortes e salvaguardas nos sistemas de rotina, estes não
619 devem ser duplicados ou alterados sem uma justificativa cuidadosa. Quanto mais os processos do
620 ensaio clínico se aproximarem da prática de rotina (para os participantes e a equipe), mais eficiente
621 e eficaz será a sua execução e menor será a probabilidade de ocorrência de erros, resultando em
622 melhor qualidade.

623

624 **5. Bons ECRs gerenciam a qualidade de forma eficaz e eficiente**

625 A realização de um ensaio de alta qualidade requer processos de tomada de decisão competentes
626 e uma execução coordenada. Uma boa governança e uma boa gestão da qualidade dos ensaios
627 podem ajudar a alcançar estas características.

628 **Aconselhamento e tomada de decisões competentes**

629 *Mensagem principal:* os ECRs devem estar sujeitos a controles que permitam a realização de um
630 estudo informativo, ético e eficaz e que evite, corrija ou atenua os problemas.

631 *Por que isto é importante:* uma governança eficaz e eficiente (realizada por um Comitê Diretor do
632 Ensaio, por exemplo) promove a integridade científica e ética de um ensaio e fornece
633 aconselhamento sobre cursos de ação apropriados. Ela deve ser estruturada para responder de

634 forma eficaz às questões que possam surgir, especialmente quando múltiplas organizações estão
635 envolvidas, e permitir uma implementação razoavelmente consistente durante todo o ensaio.

636 A composição das estruturas de gestão dos ensaios deve refletir os conhecimentos necessários
637 para analisar as principais funções, responsabilidades e riscos, e deve basear-se nos diversos
638 pontos fortes e capacidades das pessoas envolvidas. A necessidade de independência por um
639 membro ou componente da estrutura de governança, em relação ao patrocínio e à gestão do
640 ensaio, deve ser estabelecida pela avaliação do risco de influência concreta desse relacionamento
641 sobre o julgamento e o aconselhamento (ou a percepção de influência).

642 As abordagens de gestão devem levar em conta o custo de oportunidade das atividades
643 associadas, considerando em que medida estas podem impedir os participantes e as comunidades
644 de se beneficiarem de uma intervenção eficaz ou prolongar o tempo de utilização de uma
645 intervenção ineficaz ou perigosa. Devem ser evitadas atividades de gestão prolongadas ou
646 excessivas, que gerem custos desnecessários, que impeçam a concepção de ensaios de dimensão
647 ou duração suficientes ou desencorajem o envolvimento dos médicos e dos participantes.

648 **Proteção da integridade do ensaio**

649 A integridade dos resultados dos ensaios deve ser protegida pela garantia de que as decisões
650 sobre a concepção, execução e análise dos ensaios não sejam influenciadas pelo acesso
651 prematuro às informações não cegas relacionadas aos resultados que emergem do ensaio.

652 **Planejamento para o sucesso e foco em questões importantes**

653 *Mensagem principal:* a boa qualidade deve ser incorporada durante a concepção e execução dos
654 ECRs, em vez de tentar detectar problemas após a sua ocorrência, de forma retrospectiva (quando
655 muitas vezes já não podem ser corrigidos). Os ECRs devem ser descritos num protocolo bem
656 articulado, conciso e operacionalmente viável, adaptado para ser executável dada a infraestrutura
657 disponível nos locais relevantes.

658 *Por que isto é importante:* em vez de tentar evitar todos os problemas possíveis, o objetivo deve ser
659 identificar os principais problemas com impacto significativo no bem-estar e na segurança dos
660 participantes ou na tomada de decisões com base nos resultados do ensaio. Os esforços podem
661 então concentrar-se na minimização, mitigação e monitoramento desses problemas. Essa
662 avaliação deve considerar o contexto do ECR e o que há de adicional ou especial nele em
663 comparação com os cuidados de rotina. Em termos gerais, essas considerações se enquadram em
664 quatro categorias:

- 665 • *fatores associados à intervenção* (p. ex., efeitos adversos conhecidos e potenciais;
666 comorbidades ou medicações concomitantes que possam afetar a segurança; requisitos
667 especiais para a administração da intervenção)
- 668 • *fatores associados às avaliações necessárias para responder ao objetivo do estudo, que não*
669 *seriam esperados nos cuidados habituais* (p. ex., investigações invasivas adicionais)
- 670 • *implicações de recursos* (p. ex., necessidade de exames de imagem ou laboratoriais
671 especializados; procedimentos novos ou pouco conhecidos que exigem treinamento adicional)
- 672 • *implicações éticas e de privacidade* (p. ex., acesso a registros médicos e compartilhamento de
673 informações de saúde com empresas farmacêuticas, pesquisadores ou reguladores)

674 Esse processo de avaliação pode ser utilizado para orientar o desenvolvimento de abordagens de
675 atenuação de erros, bem como os procedimentos operacionais padrão, treinamento e
676 monitoramento dos ensaios. Os processos de ensaio que acrescentam valor científico ou ético aos

677 ECRs devem ser priorizados, e aqueles que não o fazem, ou onde a complexidade adicional
678 supera os benefícios, devem ser evitados.

679 **Monitoramento, auditoria e inspeção da qualidade do estudo**

680 *Mensagem principal:* a natureza e a frequência de quaisquer atividades de monitoramento,
681 auditoria e inspeção de ensaios devem ser proporcionais a quaisquer riscos identificados para a
682 qualidade do estudo.

683 *Por que isto é importante:* boas atividades de monitoramento, auditoria e inspeção de ensaios
684 identificam questões importantes (desvios importantes no protocolo ou questões imprevistas que
685 ameaçam minar a confiabilidade dos resultados ou a proteção dos direitos e bem-estar dos
686 participantes) e fornecem uma oportunidade para melhorar ainda mais a qualidade (p. ex., através
687 de modificações no protocolo e procedimentos, treinamento e orientação da equipe ou informações
688 fornecidas aos participantes). Atividades excessivas de monitoramento, auditoria e inspeção e a
689 falta de foco em detalhes com impacto concreto na qualidade do ensaio desperdiçam recursos,
690 criam distrações e desmotivam a equipe.

691 O monitoramento racional se concentra nas questões que farão uma diferença concreta para os
692 participantes do ensaio e na confiabilidade dos resultados (p. ex., recrutamento para o ensaio,
693 adesão à intervenção alocada, cegamento e integralidade do acompanhamento). Ele cria as bases
694 para ações corretivas, dá suporte à equipe e permite melhorias. É importante não confundir mais
695 documentação com melhor qualidade. Exemplos de abordagens que podem ser usadas incluem
696 revisão centralizada (incluindo a análise estatística) dos dados do ensaio e métricas para avaliar o
697 desempenho da equipe e dos locais, apoio presencial ou virtual e orientação para a equipe do
698 ensaio (p. ex., por meio da observação dos encontros do estudo, com consentimento dos
699 participantes) e visitas a locais e instalações dos ensaios clínicos.

700 Os requisitos regulatórios, de auditoria ou de inspeção devem ser equilibrados e sensíveis às
701 qualidades e objetivos científicos e éticos de um ECR. Eles devem reconhecer o custo de
702 oportunidade e evitar a definição de requisitos irrelevantes ou desproporcionais que possam
703 desencorajar a realização ou a participação em bons ECRs concebidos para abordar questões
704 importantes.

705

706 **Conclusão**

707 Os ECRs desempenham um papel central na geração das evidências necessárias para embasar o
708 desenvolvimento e a implementação de intervenções para a melhoria da saúde. Ao promover os
709 benefícios inerentes à randomização, estas orientações promovem uma metodologia que, quando
710 implementada de forma eficaz, responde às perguntas de forma confiável.

711 O investimento nos princípios desta diretriz e a aderência a eles fortalecerá a qualidade científica e
712 ética de qualquer ECR. Esta diretriz reconhece que a aplicação destes princípios será diferente de
713 ensaio para ensaio. Contudo, os objetivos essenciais permanecem os mesmos e um bom ensaio
714 aplicará todos os princípios com sabedoria. Ao apoiar as mensagens principais com explicações
715 sobre a sua importância, o guia pode funcionar como uma ferramenta para estimular e justificar a
716 aplicação personalizada dos princípios para um determinado ensaio ou contexto.

717 É importante reconhecer e enfrentar as barreiras à implementação dos princípios desta diretriz. Os
718 ensaios clínicos necessitam de sistemas e funções administrativas robustos para serem bem-

719 sucedidos, mas esses mesmos sistemas e funções administrativas podem não facilitar, ou mesmo
720 impedir, a busca dos princípios de bons ECRs, em detrimento da saúde e do bem-estar individual e
721 público.

722 A diretriz terá sido bem-sucedida se ajudar a comunidade de ensaios clínicos a desenvolver,
723 financiar, participar, executar, regular e utilizar bons ensaios de forma mais eficaz. No entanto, os
724 autores agradecem o envio de recomendações de modificação ou refinamento baseadas na
725 experiência de uso.

726 Envie seus comentários para o endereço contact@goodtrials.org, para consideração em trabalhos
727 futuros da Good Clinical Trials Collaborative.

728 **Desenvolvimento das Diretrizes**

729 **Secretaria da Good Clinical Trials Collaborative**

- 730 • Martin Landray | Senior Lead
- 731 • Nick Medhurst | Team Lead
- 732 • Charlie Rowley | Project Manager
- 733 • Nana Shimosako | Project Manager
- 734 • Alice Barney | Coordinator
- 735 • Aisha Mazhar | Officer
- 736 • Isabel Smith | Officer

737

738 com um agradecimento especial a

- 739 • Christina Reith | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford

740

741 **Grupo diretor da Good Clinical Trials Collaborative**

- 742 • Rob Califf | anteriormente Verily Life Sciences e Google Health
- 743 • Mimi Darko | Food And Drugs Authority, Gana
- 744 • Jim Elliott | UK Health Research Authority
- 745 • Jeremy Farrar | Wellcome Trust
- 746 • Ian Hudson | Bill & Melinda Gates Foundation
- 747 • Dorcas Kamuya | KEMRI-Wellcome Trust Research Programme
- 748 • Kathryn Maitland | KEMRI-Wellcome Trust Research Programme
- 749 • Vasee Moorthy | World Health Organization
- 750 • Amrit Ray | Biohaven Pharmaceuticals
- 751 • Nancy Roach | Fight Colorectal Cancer
- 752 • Soumya Swaminathan | World Health Organization
- 753 • Fergus Sweeney (Observador) | European Medicines Agency
- 754 • Janet Woodcock (Observador) | U.S. Food & Drug Administration

755

756 **Agradecimentos**

757 O trabalho da Good Clinical Trials Collaborative foi possível graças a generosas doações da Bill &
758 Melinda Gates Foundation e do Wellcome Trust.

759 Ao reconhecer as contribuições das pessoas abaixo mencionadas, não reivindicamos o endosso
760 delas às diretrizes, mas desejamos expressar a nossa gratidão por terem oferecido voluntariamente
761 conhecimentos e tempo para o seu desenvolvimento.

762

- 763 • John H. Alexander | Duke Clinical Research Institute, Duke University
- 764 • Susana Almeida | Medicines for Europe
- 765 • Frank E. Baiden | Department of Clinical Research, London School of Hygiene and Tropical
766 Medicine
- 767 • Sunita Sheel Bandewar | Vidhayak Trust; Health, Ethics and Law Institute of FMES
- 768 • Trishna Bharadia | Independent Patient Advocate
- 769 • Barbara E. Bierer | Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
- 770 • Anders Bjartell | Skåne University Hospital and Lund University
- 771 • Gillian Booth | University of Leeds
- 772 • Devi Leena Bose | International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)
- 773 • Louise Bowman | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 774 • Marc Buyse | International Drug Development Institute (IDDI), Louvain-la-Neuve, Bélgica

- 775 • Marina Cardozo Vasco, PhD | Flutter Innovation
- 776 • Nichapa Choengsamor | DSIL Global
- 777 • Adam Cohen | Leiden University Medical Centre
- 778 • Sarah Collen | European Association of Urology
- 779 • Rory Collins | Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit (CTSU), University of
780 Oxford
- 781 • Sabrina Comic-Savic | Trialspark
- 782 • Janet Darbyshire | University College London
- 783 • PJ Devereaux | McMaster University
- 784 • Martin Dreyling | LMU University Hospital, Department of Medicine III
- 785 • John Eikelboom | David Braley Cardiac Vascular and Stroke Research Institute, Hamilton Health
786 Sciences, McMaster University
- 787 • M. Khair ElZarrad (Observer) | CDER - U.S. Food & Drug Administration
- 788 • Ezekiel J. Emanuel | Department of Medical Ethics and Health Policy, Perelman School of
789 Medicine, University of Pennsylvania
- 790 • Jonathan Emberson | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 791 • Marcela Fajardo-Moser | ERA-EDTA
- 792 • Andrew J. Farmer | NIHR Health Technology Assessment Programme
- 793 • Barbara Farrell | UK Trial Managers' Network
- 794 • Dean A. Fergusson | Ottawa Hospital Research institute
- 795 • Morenike Oluwatoyin Folayan | Faculty of Health Science, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife,
796 Nigéria
- 797 • Alan G Fraser | Cardiff University
- 798 • Janet Frost | Independent Adviser
- 799 • Christian Gisselbrecht | European Hematology Association
- 800 • Jennifer Harris | Association of the British Pharmaceutical Industry
- 801 • Richard Haynes | MRC Population Health Research Unit and Clinical Trial Service Unit, Nuffield
802 Department of Population Health, University of Oxford
- 803 • Chris Hayward | Peninsula Clinical Trials Unit, University of Plymouth
- 804 • J.M. den Heijer | Centre for Human Drug Research, Leiden
- 805 • Kaustubh Joag | Centre for Mental Health Law & Policy, ILS, Pune
- 806 • Pichet Kamolrungsantisuk | Medical Research Network for Social, Medical Research Foundation
807 Thailand
- 808 • Evelyne Kestelyn | Oxford University Clinical Research Unit (OUCRU)
- 809 • Patricia Kingori | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 810 • Carol Knott | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 811 • Denis Lacombe | European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- 812 • Trudie Lang | The Global Health Network, University of Oxford
- 813 • Roger J. Lewis | Berry Consultants, LLC, Austin, Texas
- 814 • Anne S Lindblad | anteriormente The Emmes Company LLC
- 815 • Amalee McCoy | Independent
- 816 • Maisie McKenzie | Patient and Public Involvement and Engagement Adviser
- 817 • Georgina McMasters | Independent Lay Adviser
- 818 • Ann Meeker-O'Connell | anteriormente Vertex Pharmaceuticals
- 819 • Usha Menon | MRC Clinical Trials Unit, Institute of Clinical Trials & Methodology, University
820 College London
- 821 • Janet Messer | Health Research Authority
- 822 • Hamid Moradi | Associate Clinical Professor
- 823 • Neetha Shagan Morar | HIV Prevention Research Unit, South African Medical Research Council
824 (HPRU, SAMRC)
- 825 • Briggs W. Morrison | Independent
- 826 • Henry Mwandumba | Malawi Liverpool Wellcome Clinical Research Programme
- 827 • Della Ogunleye | Independent Lay Adviser
- 828 • Martin O'Kane | MHRA
- 829 • Deepa Pandit | Centre for Mental Health Law and Policy, Indian Law Society, Pune

- 830 • Michael Parker | Ethox Centre, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 831 • Nicola Perrin | Independent
- 832 • Nittaya Phanuphak | Institute of HIV Research and Innovation (IHRI)
- 833 • Sheuli Porkess | Actaros
- 834 • Ian Roberts | LSHTM
- 835 • John Roberts | Independent Lay Adviser
- 836 • Sara Román Galdrán | European Hematology Association
- 837 • Michel Satya Naslavsky | Human Genome and Stem Cell Research Center, Biosciences Institute, University of São Paulo
- 838 • Daniel I. Sessler | Michael Cudahy Professor & Chair, Department of Outcomes Research, Cleveland Clinic
- 839 • Rachit Shah | Quicksand Design Studio Pvt. Ltd
- 840 • Joseph Skhosana | Independent
- 841 • Joseph Skhosana | Independent
- 842 • Joseph Skhosana | Independent
- 843 • Natalie Staplin | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 844 • Kannan Subramaniam Viatrix
- 845 • Jeremy Sugarman | Harvey M. Meyerhoff Professor of Bioethics and Medicine, Berman Institute of Bioethics and School of Medicine, Johns Hopkins University
- 846 • Matthew R Sydes | MRC Clinical Trials Unit at UCL, Institute of Clinical Trials and Methodology & BHF Data Science Centre with HDR UK
- 847 • Matthew R Sydes | MRC Clinical Trials Unit at UCL, Institute of Clinical Trials and Methodology & BHF Data Science Centre with HDR UK
- 848 • Wojciech Szczeklik | Jagiellonian University Medical College, Cracovia
- 849 • Wojciech Szczeklik | Jagiellonian University Medical College, Cracovia
- 850 • Pamela Tenaerts | Medable (anteriormente Clinical Trials Transformation Initiative)
- 851 • Shaun Treweek | Health Services Research Unit, University of Aberdeen
- 852 • Catherine Wandie | Matchboxology
- 853 • Christoph Wanner | European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association
- 854 • Christoph Wanner | European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association
- 855 • Tanyaporn Wansom | Independent
- 856 • Tanyaporn Wansom | Independent
- 857 • Nicholas J White | Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok
- 858 • Scott Williams | Independent
- 859 • Scott Williams | Independent
- 859 • Janet Wittes | WCG Statistics Collaborative