

# Comitês de monitoramento para a proteção de participantes de pesquisa

Marcelo Nobile Franco<sup>1</sup>, Beatriz Kaippert<sup>1</sup>, Marisa Palacios<sup>1</sup>

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

## Resumo

O tema segurança tem sido intensamente discutido, mostrando-se cada vez mais relevante na saúde pública e em projetos de pesquisa envolvendo seres humanos. Participantes de estudos clínicos estão sujeitos a riscos, físicos ou não, que impactam em sua integridade, direitos ou autonomia. Este trabalho apresenta e discute a atuação do Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança para a proteção do participante de pesquisa e minimização de riscos em pesquisa clínica. A metodologia consiste em revisão integrativa da literatura, realizada com o propósito de identificar as funções dos comitês e seu papel na proteção dos participantes. Identificou-se que grande parte das publicações analisadas confirmam que os comitês de monitoramento têm como responsabilidade principal a proteção do participante de pesquisa, além da garantia de integridade e credibilidade da pesquisa.

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

## Resumen

### Comités de seguimiento para la protección de los participantes en investigación

La seguridad ha sido un tema muy discutido, por lo que muestra su relevancia para la salud pública y los proyectos de investigación que involucran a seres humanos. Los participantes en estudios clínicos están sujetos a riesgos físicos o de otro tipo, que impactarán su integridad, derechos o autonomía. Este texto realiza un debate sobre el desempeño del Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad destinado a la protección de los participantes de investigación y la mitigación de los riesgos en investigación clínica. Se realizó una revisión integradora de la literatura, con el propósito de identificar las funciones de los comités y su rol en la protección de los participantes. La mayoría de las publicaciones analizadas confirman que los comités de seguimiento tienen como principal responsabilidad la protección del participante de la investigación, además de garantizar la integridad y credibilidad de la investigación.

**Palabras clave:** Comités de monitoreo de datos de ensayos clínicos. Seguridad del paciente. Ética en investigación.

## Abstract

### Monitoring committees for research participant protection

Of increasingly relevance in public health and research projects involving human beings, the topic of safety has been intensely discussed. Participants in clinical trials are subject to risks, physical or otherwise, that impact their integrity, rights, or autonomy. This study outlines and discusses the performance of the Data and Safety Monitoring Committee for research participant protection and risk minimization in clinical research. An integrative literature review was conducted to identify the committees' duties and role in protecting participants. Most of the analyzed articles confirm that the monitoring committees are mainly responsible for protecting research participants, as well as ensuring research integrity and credibility.

**Keywords:** Clinical trials data monitoring committees. Patient safety. Ethics, research.

Declararam não haver conflito de interesse.

A segurança do paciente tem sido discutida há décadas por inúmeros autores no campo da ciência e da medicina, e também por agências reguladoras e alguns órgãos que atuam na garantia da proteção de pacientes<sup>1</sup>. Cada vez mais relevante para a prática médica e para a saúde pública, sobre esse tema foram construídos alguns princípios da ética médica moderna.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em sua resolução aprovada em 2002, pela 55ª assembleia mundial da saúde World Health Assembly (WHA), define a segurança de pacientes como *redução ao mínimo aceitável do risco de dano desnecessário, associado ao cuidado à saúde*<sup>2</sup>. Anos mais tarde, esse conceito também foi adotado pelo Ministério da Saúde em sua Portaria 529/2013, que instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente para contribuir com a melhoria do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional<sup>3</sup>.

Definir quais riscos são aceitáveis para um indivíduo ou grupo de indivíduos não é uma atribuição trivial. A busca pela segurança, bússola moral dos profissionais da saúde na proteção dos pacientes, não se apresenta como valor absoluto no panorama da prática clínica; para toda intervenção clínica, há riscos a que os pacientes estão sujeitos<sup>4</sup>.

A garantia de segurança deverá sempre ser priorizada, pois preza pelo princípio da não maleficência, princípio que requer que se evitem danos aos pacientes e que se evite o que vai contra os interesses dos pacientes<sup>5</sup>. A não maleficência assegura a prevenção de riscos e minimização de possíveis danos, aos quais os benefícios deverão se sobressair<sup>6</sup>.

Nesse sentido, questiona-se também a proteção dos participantes de pesquisas clínicas, a fim de discutir sua segurança diante de intervenções previstas em um estudo clínico. Diferentemente dos pacientes conduzidos pela assistência (ambulatorial ou hospitalar, por exemplo), os participantes de pesquisas clínicas enfrentam riscos potencialmente maiores, sujeitando-se a novas terapias ou novas intervenções. Muitas vezes, expõem-se a riscos desconhecidos quando aceitam participar de um estudo clínico, sem entender plenamente a que estão se expondo de fato. Em muitas ocasiões, tampouco sabem que teriam direito ao mesmo benefício na rotina assistencial<sup>7</sup>.

Para proteger os participantes de pesquisa e minimizar os riscos a que estão sujeitos, o National

Institutes of Health (NIH) criou, em 1967, os comitês de monitoramento de dados e de segurança (CMDs; em inglês, DSMB)<sup>8</sup>, comitês independentes dos patrocinadores das pesquisas e dos pesquisadores, destinados à supervisão e ao monitoramento de ensaios clínicos, com a função principal de proteger os participantes e garantir a integridade da pesquisa. Desde sua criação, todo ensaio clínico multicêntrico, randomizado, com potencial risco aos participantes patrocinado pelo NIH passou a contar com a presença desses comitês.

No Brasil, os CMDs foram instituídos oficialmente pelo Ministério da Saúde em 2008, nas Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança<sup>9</sup>. Os CMDs são necessários e particularmente importantes em estudos que exigem monitoramento contínuo e periódico de aspectos de segurança para garantir a proteção dos participantes da pesquisa<sup>9,10</sup>.

A Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012<sup>11</sup> trata do sistema integrado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), conhecido como Sistema CEP/Conep. Essa resolução diz:

*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*<sup>11</sup>.

Dessa forma, uma vez que toda pesquisa com seres humanos envolve riscos e a garantia de segurança para seus participantes não é absoluta, o objetivo primário deste artigo é discutir o papel dos CMDs na proteção dos participantes de pesquisa.

Adicionalmente, tem-se como objetivos secundários:

- Conhecer o estado da arte das publicações trabalhadas;
- Conhecer as lacunas existentes quando se discutem o papel dos CMDs, os problemas

apresentados, os critérios utilizados e sua integração com normativas de ética em pesquisa.

## Método

A metodologia utilizada consistiu em uma revisão integrativa da literatura disponível em bases de dados, baseada em busca sistemática. Para o entendimento do objeto de estudo e desenvolvimento da questão norteadora e para a revisão bibliográfica deste trabalho, além de literatura científica indexada, utilizaram-se documentos oficiais, guias e manuais, nacionais e internacionais, publicados por órgãos como Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Food and Drug Administration (FDA) e outros. Utilizou-se, ainda, a regulamentação brasileira sobre pesquisa com seres humanos.

A revisão integrativa é um método de pesquisa que (...) *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*<sup>12</sup>. Conforme será demonstrado a seguir, a revisão integrativa compreende seis etapas:

1. Determinar a questão norteadora da pesquisa;
2. Estabelecer critérios para a inclusão e exclusão de artigos na busca bibliográfica;
3. Categorizar os dados extraídos dos estudos levantados e organizar as informações obtidas;

4. Analisar sistematicamente o material selecionado e seus dados coletados;
5. Interpretar os resultados;
6. Apresentar evidências e conclusões.

## Revisão integrativa

### A questão norteadora da pesquisa

Como questão norteadora para realização da revisão integrativa, propôs-se identificar as funções do CMDS e seu papel no monitoramento dos dados de uma pesquisa.

### Crerios de inclusão e exclusão

Para a construção da revisão integrativa, foi realizada uma busca exploratória e sistemática de artigos indexados utilizando as plataformas essenciais de busca bibliográfica: PubMed, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O Quadro 1 sintetiza os descritores, seus sinônimos e termos livres utilizados para a busca bibliográfica.

Todas as chaves de busca foram unidas em termos únicos, utilizando conectores booleanos “and” e “or”. Para todos os termos do Quadro 1 foram também utilizadas suas versões em português, na base BVS. As bases Scopus e Web of Science foram acessadas por meio do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

**Quadro 1.** Relação de descritores, seus sinônimos e termos livres utilizados para a busca bibliográfica

Elementos-problemas contidos nas perguntas		Estrutura DeCS/MeSH	Termos que não foram retirados do vocabulário controlado
<b>Termo</b>	DeCS/MeSH	Sinônimos; (PubMed=entry terms)	Termos livres
<b>CMDS</b>	Comitês de monitoramento de dados de ensaios clínicos (Clinical trials data monitoring committees)	Data monitoring committees; Safety monitoring boards; Data and safety; Monitoring boards.	DSMB; Monitoring committee
<b>Segurança do paciente</b>	Segurança do paciente (Patient safety)	Patient safeties	Participant safety; Subject safety

CMDS: Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança; DeCS/MeSH: Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings

Como filtros de busca, foram utilizadas as seguintes ferramentas para delineamento da pesquisa

bibliográfica, quando disponíveis nas bases de dados (não foram utilizados filtros temporais para a busca):

- Artigos publicados apenas nas línguas espanhola, inglesa ou portuguesa;
- Artigos relacionados apenas à espécie humana.

Após o término da busca bibliográfica, foram encontrados 1.245 artigos, que foram salvos no gerenciador de referências EndNote. Antes de iniciada a leitura do material coletado, excluíram-se referências duplicadas, com o auxílio do próprio gerenciador. Dessa forma, o total de referências a ser analisado resultou em 479 artigos. O Quadro 2 sintetiza os artigos encontrados em cada plataforma de busca bibliográfica utilizada.

**Quadro 2.** Total de artigos encontrados nas diferentes plataformas de busca utilizadas neste trabalho

Plataforma de busca bibliográfica utilizada	Artigos encontrados	Total de artigos após aplicação de filtros
PubMed	285	244
Scopus	328	322
Web of Science	71	71
Biblioteca Virtual em Saúde	806	608
<b>Total de artigos: 1245</b>		

Como critério de inclusão, buscaram-se artigos que tivessem o CMDS como foco e discorressem sobre sua importância, suas funções ou atribuições na proteção do participante de pesquisa. O critério de exclusão foi a ocorrência de menções

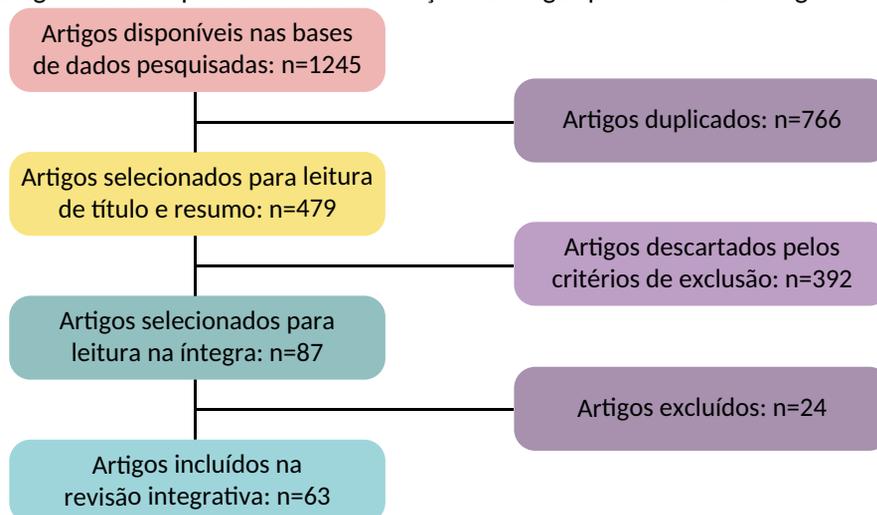
superficiais à existência de um comitê de monitoramento em uma pesquisa ou a suas deliberações para a referida pesquisa, sem que fosse descrita a fundamentação de seu parecer, sua importância, suas funções ou atribuições na proteção do participante de pesquisa.

A etapa de leitura dos títulos e resumos de todo o material foi realizada por dois avaliadores, a fim de evitar vieses na seleção dos artigos. Os avaliadores, após terem entendido e chegado a um consenso quanto aos critérios de inclusão e exclusão, selecionaram os artigos de interesse.

Após leitura de títulos e resumos e aplicação do critério de inclusão, foram selecionados 87 artigos. Estes foram encaminhados 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.

Dentre os 87 artigos selecionados para a leitura na íntegra, 24 foram excluídos pelos seguintes motivos: 10 artigos eram de revisão, 7 artigos não estavam disponíveis na íntegra e 7 artigos não discorriam sobre a importância do CMDS, suas funções ou atribuições na proteção do participante de pesquisa. Por fim, 63 artigos foram incluídos nas etapas subsequentes da revisão integrativa e apenas 28 foram utilizados como referência para a elaboração da revisão. A Figura 1 ilustra o fluxo de etapas até a inclusão dos artigos na revisão integrativa.

**Figura 1.** Diagrama de etapas realizadas na seleção de artigos para a revisão integrativa



## 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, para registro dos dados que fundamentavam os critérios de inclusão.

Em um segundo momento, os dados registrados foram categorizados por temas de interesse para o trabalho. As seguintes temáticas foram identificadas:

1. Temáticas relacionadas ao funcionamento dos CMDS:
  - a. Temática 1: conceituação e composição do CMDS;
  - b. Temática 2: métodos utilizados para proteção do participante de pesquisa;
  - c. Temática 3: relação do CMDS com CEP, pesquisadores e patrocinadores.
2. Temáticas relacionadas a outras questões éticas identificadas durante a leitura dos artigos:
  - a. Temática 4: conflitos de interesses e confidencialidade;
  - b. Temática 5: outras questões éticas relevantes.

Por último, em um terceiro momento, categorias que se enquadrassem nas temáticas acima foram propostas para melhor entendimento dos artigos trabalhados. As categorias identificadas em cada temática, juntamente com a frequência de apresentação nas publicações incluídas na revisão integrativa, são apresentadas a seguir.

### Temática 1

Categorias relativas à conceituação e composição do CMDS (artigos que conceituam os CMDS e descrevem a composição mínima para sua constituição):

- Conceito de CMDS, suas atribuições e funções (39,7%);
- Presença de (bio)eticistas recomendada ou obrigatória para constituição de um CMDS (47,6%);
- Dificuldades para identificar membros experientes para compor um CMDS (14,3%).

### Temática 2

Categoria relativa à proteção do participante de pesquisa (artigos que descrevem o monitoramento de aspectos de segurança para a devida proteção do participante de pesquisa):

- Monitoramento de eventos adversos e avaliação risco/benefício como mecanismo para a proteção do participante de pesquisa (61,9%).

### Temática 3

Categorias relativas à relação do CMDS com CEP, pesquisadores e patrocinadores (artigos que afirmam que o CMDS tem função complementar aos CEP, além de funções compartilhadas com os pesquisadores e patrocinadores de uma pesquisa):

- Relação com CEP (15,9%);
- Preocupação com outros participantes de pesquisa e pacientes futuros (23,8%).

### Temática 4

Categorias relativas a conflitos de interesses e confidencialidade (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 trabalhados e informações geradas):

- Questões levantadas acerca das deliberações dos CMDS (28,6%);
- Pagamento para membros do CMDS (19,0%).

### Temática 5

Categorias relativas a outras questões éticas relevantes (artigos que explicitam alguma discussão ética a respeito do papel do CMDS na proteção do participante de pesquisa):

- CMDS é responsável pela manutenção da *equipoise* clínica (4,8%);
- CMDS deve agir conforme princípios de beneficência, não maleficência, justiça e autonomia (3,2%);
- Término precoce de estudos clínicos (27,0%).

As temáticas e categorias acima apresentadas são discutidas de forma aprofundada nos tópicos a seguir.

## Análise sistemática e interpretação dos resultados

Após fichamento bibliográfico dos artigos e identificação das categorias de acordo com as 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 elas.

### Definição e composição dos comitês de monitoramento de dados e de segurança

Apenas 39,7% dos artigos apresentam uma conceituação dos CMDS. De forma geral, esses comitês são definidos como órgãos multidisciplinares, formados por profissionais com experiência na condução de estudos clínicos e independentes do patrocinador do estudo e dos pesquisadores, tendo como função principal assegurar a proteção dos participantes e garantir a integridade ética e científica da pesquisa.

Ainda no que diz respeito à conceituação dos comitês, os estudos divergem quanto à abrangência de atuação do CMDS. Do total de artigos, 16% apontam a demanda pela presença dos CMDS em todos os estudos clínicos – e não apenas em estudos com potencial risco ao participante da pesquisa, como citado por outros artigos e preconizado, por exemplo, pela política implementada pelo NIH<sup>8,13</sup>, em 1998, ou pelas diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil para a constituição de CMDS<sup>9</sup>, de 2008.

Aproximadamente 75% dos artigos trabalhados descrevem, mesmo que sucintamente, como um CMDS deve ser composto. Não há consenso sobre a composição do comitê: 47,6% dos artigos destacam que a presença de um (bio)eticista na composição dos CMDS é fortemente recomendada, e mesmo obrigatória. De acordo com Asplund<sup>14</sup>, apesar de a presença do profissional bioeticista não ser compulsória, via de regra ela é favorável e importante durante o desenvolvimento do estudo, conforme as regulamentações que dispõem sobre os CMDS.

A presença do profissional com conhecimento em ética/bioética se faz necessária, principalmente, para estudos com população vulnerável ou intervenções de alto risco<sup>15</sup>; outras vezes, para proporcionar ao CMDS uma perspectiva de análise mais ampla<sup>16</sup>; ou para *advocacy* dos participantes da pesquisa, sendo também importante para a proteção de seus direitos e interesses<sup>17</sup>.

Ainda em relação à composição dos CMDS, 14,3% dos artigos alegam alguma dificuldade em recrutar membros com experiência na condução das atividades, monitoramento de dados e

proteção do participante de pesquisa. Há artigos que apontam a dificuldade em encontrar membros com *expertise* na condução de ensaios clínicos em pediatria neonatal, situação que exige conhecimento adequado para o devido julgamento moral<sup>18</sup>. 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<sup>10</sup>.

### Proteção do participante de pesquisa

Como esperado, de acordo com o proposto pelas regulamentações e normativas vigentes, a maioria dos artigos responsabiliza os CMDS pela proteção dos participantes e garantia da integridade e credibilidade da pesquisa<sup>19-26</sup>. Assim, 96,8% dos artigos afirmam que o CMDS tem como responsabilidade principal a proteção do participante; 84,1% afirmam que o CMDS deve garantir a integridade e credibilidade da pesquisa, assegurando dados fidedignos e com qualidade. Aos comitês atribui-se a função de proteger os participantes durante o estudo clínico, mesmo que isso implique alterações em seu escopo e desenvolvimento<sup>27</sup>.

Ainda, 13% dos artigos destacam que as funções do CMDS se enquadram na categoria de responsabilidade ética<sup>28</sup> e servem ao dever de proteção do participante e de garantia de sua segurança e direitos. De acordo com Fleming<sup>22</sup>, assumir essas responsabilidades é um imperativo ético para o funcionamento dos comitês de monitoramento.

Dos artigos trabalhados, 61,9% definem a proteção dos participantes da pesquisa como principal atribuição do CMDS, elencando o monitoramento de eventos adversos e outros dados de segurança e a avaliação da relação dos riscos e benefícios do estudo como formas de assegurá-la. Esses procedimentos se aplicam, principalmente, à verificação de critérios que podem determinar o término do estudo<sup>28,29</sup>.

De acordo com Conwit e colaboradores<sup>16</sup>, é responsabilidade do CMDS revisar dados de segurança para garantir que os participantes não se exponham a riscos inaceitáveis. Pode-se, inclusive, recomendar a suspensão ou alteração do curso natural do estudo se resultados preliminares mostrarem riscos, danos ou ausência de benefícios aos participantes<sup>30</sup>.

### Relação com os comitês de ética em pesquisa

Em torno de 16% dos artigos analisados destacam que o CMDS tem uma função complementar aos CEP. Apesar de serem independentes e terem responsabilidades diferentes, CMDS e CEP se completam no que diz respeito às funções e atividades no acompanhamento de ensaios clínicos<sup>31</sup>. Além de os CEP aprovarem os regimentos de um CMDS, devem também ser informados sobre suas deliberações, para tomada de ação e suporte técnico durante a avaliação ética de um estudo, do início ao fim<sup>32,33</sup>.

Adicionalmente, os CEP enfrentam o dilema de serem corresponsáveis pelo monitoramento da segurança dos participantes de um estudo na ausência de uma infraestrutura que lhes permita cumprir tal atribuição, seja pela composição e experiência de seus membros, seja por questões administrativas<sup>34</sup>.

Em 23,8% dos artigos mencionou-se que o CMDS deve se preocupar, também, com participantes de outras pesquisas, além de futuros pacientes, considerados potenciais usuários das intervenções testadas. Nessa linha, Eckstein<sup>20</sup> discute o princípio de uma ética coletiva, capaz de proteger futuros pacientes (e não só os participantes em estudo).

O CMDS pode interromper um estudo por questões de segurança. Shah e colaboradores<sup>35</sup> apontam para a importância de discutir se o comitê deveria ou não compartilhar os resultados de suas análises, deliberando sobre a interrupção do estudo para além do ensaio clínico em questão. Ainda de acordo com estes autores, qualquer tomada de ação se justificaria, eticamente, pela proteção a participantes de outras pesquisas e futuros pacientes: afinal, comitês de monitoramento e patrocinadores têm obrigações éticas de proteger seus participantes e outros indivíduos de qualquer risco potencial.

### Confidencialidade

Durante qualquer comunicação entre CMDS, patrocinadores, pesquisadores, comitês de ética e participantes de pesquisa, devem ser considerados os termos, contratos e acordos de celebrados entre comitês de monitoramento e patrocinadores, visto que a assinatura desses documentos é premissa para que os membros do CMDS possam receber e analisar os dados de uma pesquisa. Segundo Shah e colaboradores<sup>35</sup>,

os comitês de monitoramento devem ter como prioridades minimizar riscos e prevenir danos aos participantes, mesmo de outros estudos.

Por outro lado, alguns artigos sinalizam que o CMDS deve garantir a confidencialidade dos dados recebidos e analisados por eles, bem como o conteúdo de suas deliberações enviadas aos patrocinadores e pesquisadores. Eckstein<sup>20</sup>, por exemplo, aponta que a confidencialidade é importante para que os CMDS mantenham sua função de promover a integridade científica de uma pesquisa.

Com relação à emissão de deliberações pelos CMDS aos patrocinadores e pesquisadores como forma de proteção ao participante de pesquisa, 28,6% dos artigos trabalhados discutem essa categoria. As deliberações de um CMDS podem incluir a indicação de suspensão do estudo, a interrupção do recrutamento de participantes ou, ainda, indicação de término do estudo como medida de segurança e proteção dos participantes de pesquisa<sup>24,36</sup>.

Ball, Piller e Silverman<sup>27</sup> apontam, ainda, que o CMDS deve considerar aspectos éticos para suas deliberações – e não apenas aspectos científicos e estatísticos, como tradicionalmente são compostos os planos de análise de dados de vários ensaios clínicos. Para os autores, os guias e critérios estatísticos propostos em um plano para análise de dados não devem ser um empecilho para as tomadas de decisões éticas, e sim propostas para melhorar a interação entre os desfechos científicos e éticos em uma pesquisa.

A satisfação de critérios para interrupção precoce de estudos ou a emissão de pareceres desfavoráveis à continuidade de uma intervenção devem provocar deliberações assertivas para que o estudo seja finalizado. Nesses casos, prosseguir com a pesquisa seria considerado antiético<sup>27</sup>.

### Conflito de interesses

Como forma de minimizar e evitar alguns conflitos de interesse entre os profissionais que compõem os comitês de monitoramento e os pesquisadores e patrocinadores do estudo, 19% dos artigos ressaltam que não deve haver qualquer tipo de pagamento aos membros do CMDS, que devem ser independentes dos pesquisadores e, principalmente, dos patrocinadores do estudo, sem vínculos profissionais ou financeiros<sup>37,38</sup>.

### Outras questões éticas relevantes

Cerca de 4,8% dos artigos explicitam alguma discussão ética acerca da *equipoise* clínica do estudo, pela qual os CMDS devem se responsabilizar. É preciso 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, seu término. Dessa forma, quando a *equipoise* clínica não mais for sustentada, tem-se um critério para interrupção precoce do estudo<sup>25</sup>.

Alguns artigos (em torno de 3,2%) conduzem uma discussão ética baseada no princípalismo para fundamentar a tomada de ação do CMDS. Esses estudos defendem a autonomia dos participantes, a beneficência, a não maleficência e a justiça como pilares da ética médica; entretanto, de acordo com Davis e colaboradores<sup>39</sup>, a tomada de decisão por parte dos patrocinadores e/ou membros do CMDS pode ser paternalista, contrariando o princípio da autonomia. Isso acontece quando uma falsa interpretação da beneficência pode proporcionar aos participantes algo não desejado que não lhes traga, de fato, benefícios<sup>39</sup>.

Em 27% dos artigos afirma-se que o término precoce do estudo, quando recomendado pelo CMDS, produz um dilema ético. De acordo com DeMets e colaboradores<sup>40</sup>, isto se dá porque a interrupção precoce poderia privar alguns pacientes do acesso a novas intervenções e tratamentos, com potenciais benefícios. Mas a interrupção prematura de um estudo também previne a exposição de mais pacientes a riscos e danos causados durante a pesquisa; por isso, o equilíbrio entre risco e benefício de qualquer intervenção deve ser avaliado antes que se delibere sobre sua interrupção ou continuidade<sup>40</sup>.

### Considerações finais

Os CMDS são peças importantes na condução de projetos de pesquisa clínica, pois garantem a devida proteção aos participantes. Como exposto, toda pesquisa pode ocasionar riscos e danos aos seus participantes, em variados tipos e gradações; nesse cenário, a devida atuação dos comitês de monitoramento se torna especialmente relevante.

Como mostrado, as funções dos CMDS poderão ser complementares às funções dos CEP. E, por mais que exista a figura dos comitês de ética para apreciação dos projetos de pesquisa e avaliação ética, os CMDS são imprescindíveis para monitoramento contínuo dos dados de eficácia e segurança, assim como para a avaliação, com olhar ético, dos critérios necessários para a continuidade ou interrupção precoce de um estudo.

Do início à conclusão do estudo, os CMDS atuam revisando e aprovando seus protocolos, antes mesmo que se inicie qualquer intervenção junto aos participantes da pesquisa. Além disso, esses comitês avaliam dados interinos, desfechos clínicos, avaliações de eficácia e, principalmente, de segurança. O monitoramento contínuo de eventos adversos e outros aspectos é importante para que se tenha uma visão global dos dados de segurança de uma intervenção, bem como de seus resultados.

As deliberações dos CMDS devem ser assertivas e fomentar tomadas de decisão que determinem a continuidade de um estudo ou sua suspensão. Avaliar os riscos a que os participantes estão expostos é necessário, mesmo que haja benefícios diretos a eles. Os riscos deverão ser gerenciados e, preferencialmente, mitigados, para que não haja danos aos participantes. O monitoramento de dados de segurança pelos CMDS é imprescindível, então, para o acompanhamento dos participantes de pesquisa e sua exposição a riscos reais e potenciais em um estudo clínico.

Desde 2008, o Ministério da Saúde vem estabelecendo normas e diretrizes para o funcionamento dos comitês de monitoramento. Mais recentemente, em 2015, a Anvisa também destacou a necessidade de comitês de monitoramento para a condução de projetos de pesquisa. A Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa (RDC) 9/2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, estabelece que todo estudo clínico fase III deve ser acompanhado por um CMDS e determina que suas deliberações sejam reportadas à Anvisa<sup>41</sup>.

O Brasil possui um sistema ético-regulatório conectado, que conta com a Conep e centenas de CEP espalhados pelo país, em todas as regiões. Diferentemente do que ocorre em outros países, estes órgãos estão conectados sob uma articulação coordenada.

Os comitês de ética seguem diretrizes publicadas pela Conep para acompanhamento de pesquisas envolvendo seres humanos, com o intuito de proteger a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisa. Somada aos comitês de monitoramento, esta estrutura oferece uma rede estruturada e organizada para garantir que suas deliberações sejam atendidas e, acima de tudo, que o participante de pesquisa seja protegido.

Enfim, o Brasil vem se estruturando para fazer dos comitês de monitoramento um requisito para a condução de estudos clínicos em

seres humanos. Não é suficiente: é necessário qualificar e treinar profissionais e exigir a presença de bioeticistas como membros diferenciais 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 que o fator determinante na avaliação e monitoramento de projetos seja o pensamento ético. É necessário se preocupar com os participantes de pesquisa. É necessário protegê-los.

### Referências

1. Allahbadia GN. Primum non nocere. *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. 2016 [acesso 21 nov 2022];66(2):71-5. DOI: 10.1007/s13224-015-0799-1
2. World Health Organization. Fifty-fifth world health assembly [Internet]. 2002 [acesso 21 nov 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3PIWuyp>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). *Diário Oficial da União* [Internet]. 2013 [acesso 21 nov 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3VJI8Km>
4. Machado Filho C. O juramento de Hipócrates e o código de ética médica. *Residência Pediátrica* [Internet]. 2016 [acesso 21 nov 2022];6(1):45-6. Disponível: <https://bit.ly/3UH0A58>
5. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 4ª ed. New York: Oxford University Press; 1994.
6. Gillon R. "Primum non nocere" and the principle of non-maleficence. *BMJ* [Internet]. 1985 [acesso 21 nov 2022];291(6488):130-1. Disponível: <https://bit.ly/3VG8aOx>
7. Miller FG, Brody H. A critique of clinical equipoise: therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. *Hastings Cent Rep* [Internet]. 2003 [acesso 21 nov 2022];33(3):19-28. Disponível: <https://bit.ly/3iOF15c>
8. 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. National Institute of Health [Internet]. 1988 [acesso 21 nov 2022];9:137-48. Disponível: <https://unc.live/3VWuzXC>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes operacionais para o estabelecimento e o funcionamento de comitês de monitoramento de dados e de segurança [Internet]. 2008 [acesso 21 nov 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3h9p2OK>
10. Fleming TR, DeMets DL, Roe MT, Wittes J, Calis KA, Vora AN *et al*. Data monitoring committees: promoting best practices to address emerging challenges. *Clin Trials* [Internet]. 2017 [acesso 21 nov 2022];14(2):115-23. DOI: 10.1177/1740774516688915
11. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprovar diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União* [Internet]. 2012 [acesso 21 nov 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3mnoWSV>
12. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2008 [acesso 21 nov 2022];17(4):758-64. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018
13. NIH Policy for data and safety monitoring. National Institutes of Health [Internet]. 1998 [acesso 21 nov 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3Y6IMDm>

14. Asplund K. The role of the data safety and monitoring committee in stroke trials. *Eur Neurol* [Internet]. 2003 [acesso 21 nov 2022];49:115-9. DOI: 10.1159/000068511
15. Calis KA, Archdeacon P, Bain R, DeMets DL, Donohue M, Elzarrad MK *et al.* Recommendations for data monitoring committees from the clinical trials transformation initiative. *Clin Trials* [Internet]. 2017 [acesso 21 nov 2022];14(4):342-8. DOI: 10.1177/1740774517707743
16. Conwit RA, Hart RG, Moy CS, Marler JR. Data and safety monitoring in clinical research: a national institute of neurologic disorders and stroke perspective. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2005 [acesso 21 nov 2022];45(4):388-92. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2004.08.006
17. Wittes J. Behind closed doors: the data monitoring board in randomized clinical trials. *Stat Med* [Internet]. 1993 [acesso 21 nov 2022];12(5-6):419-24. DOI: 10.1002/sim.4780120504
18. Snowden C, Brocklehurst P, Tasker RC, Ward Platt M, Elbourne D. "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* [Internet]. 2018 [acesso 21 nov 2022];13(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0201037
19. Bristow MR, Sharma K, Assmann SF, Linas S, Gersh BJ, Grady C *et al.* Data and safety monitoring board evaluation and management of a renal adverse event signal in TOPCAT. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2018 [acesso 21 nov 2022];19(4):457-65. DOI: 10.1002/ejhf.686
20. Eckstein L. Building a more connected DSMB: better integrating ethics review and safety monitoring. *Account Res* [Internet]. 2015 [acesso 21 nov 2022];22(2):81-105. DOI: 10.1080/08989621.2014.919230
21. Ellenberg S. The use of data monitoring committees in clinical trials. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 1996 [acesso 21 nov 2022];30(2):553-7. DOI: 10.1177/00928615960300023
22. Fleming TR, Ellenberg S, DeMets DL. Monitoring clinical trials: issues and controversies regarding confidentiality. *Stat Med* [Internet]. 2002 [acesso 21 nov 2022];21(19):2843-51. DOI: 10.1002/sim.1288
23. Fleming TR, Hennekens CH, Pfeffer MA, Demets DL. Enhancing trial integrity by protecting the independence of data monitoring committees in clinical trials. *J Biopharm Stat* [Internet]. 2014 [acesso 21 nov 2022];24(5):968-75. DOI: 10.1080/10543406.2014.925719
24. Kowalski CJ, Hewet JL. Data and safety monitoring boards: some enduring questions. *J Law Med Ethics* [Internet]. 2009 [acesso 21 nov 2022];37(3):496-506. DOI: 10.1111/j.1748-720X.2009.00410.x
25. Sartor O, Halabi S. Independent data monitoring committees: an update and overview. *Urol Oncol* [Internet]. 2015 [acesso 21 nov 2022];33(3):143-8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.12.013
26. Wakim PG, Shaw PA. Data and Safety Monitoring. In: Gallin JI, Ognibene FP. *Principles and practice of clinical research*. 2<sup>a</sup> ed. Cambridge: Harvard University Press; 2007. p. 127-40.
27. Ball G, Piller I, Silverman M. Continuous safety monitoring for randomized controlled clinical trials with blinded treatment information. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2011 [acesso 21 nov 2022];32(supl 1):S2-4. DOI: 10.1016/j.cct.2011.05.010
28. Califf RM, Morse MA, Wittes J, Goodman SN, Nelson DK, DeMets DL *et al.* Toward protecting the safety of participants in clinical trials. *Control Clin Trials* [Internet]. 2003 [acesso 21 nov 2022];24(3):256-71. DOI: 10.1016/s0197-2456(03)00005-9
29. Calis KA, Archdeacon P, Bain R, Forrest A, Perlmutter J, DeMets DL. Understanding the functions and operations of data monitoring committees: survey and focus group findings. *Clin Trials* [Internet]. 2017 [acesso 21 nov 2022];14(1):59-66. DOI: 10.1177/1740774516679665
30. Buhr KA, Downs M, Rhorer J, Bechhofer R, Wittes J. Reports to independent data monitoring committees: an appeal for clarity, completeness, and comprehensibility. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2018 [acesso 21 nov 2022];52(4):459-68. DOI: 10.1177/2168479017739268
31. Artinian NT, Froelicher ES, Vander Wal JS. Data and safety monitoring during randomized controlled trials of nursing interventions. *Nurs Res* [Internet]. 2004 [acesso 21 nov 2022];53(6):414-8. DOI: 10.1097/00006199-200411000-00010

32. Lewis RJ, Calis KA, De Mets DL. Enhancing the scientific integrity and safety of clinical trials: Recommendations for data monitoring committees. *JAMA* [Internet]. 2016 [acesso 21 nov 2022];316(22):2359-60. DOI: 10.1001/jama.2016.16070
33. Novack GD. Data monitoring committees. *Ocul Surf* [Internet]. 2010 [acesso 21 nov 2022];8(1):40-3. DOI: 10.1016/S1542-0124(12)70217-3
34. DeMets DL, Fost N, Powers M. An institutional review board dilemma: responsible for safety monitoring but not in control. *Clin Trials* [Internet]. 2006 [acesso 21 nov 2022];3(2):142-8. DOI: 10.1191/1740774506cn137oa
35. Shah SK, Dawson L, Dixon DO, Lie RK. Should sponsors and DSMBs share interim results across trials? *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2011 [acesso 21 nov 2022];58(5):433-5. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318236eca3
36. Hibberd PL, Weiner DL. Monitoring participant safety in phase I and II interventional trials: options and controversies. *J Investig Med* [Internet]. 2004 [acesso 21 nov 2022];52(7):446-52. DOI: 10.1136/jim-52-07-36
37. Wittes J, Schactman M. On independent data monitoring committees in oncology clinical trials. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2014 [acesso 21 nov 2022];3(3):40. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.06.01
38. Hirtz DG, Gilbert PR, Terrill CM, Buckman SY. Clinical trials in children-how are they implemented? *Pediatr Neurol* [Internet]. 2006 [acesso 21 nov 2022];34(6):436-8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.09.011
39. Davis B, Kerr D, Maguire M, Sanders C, Snapinn S, Wittes J. 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). *Clin Trials* [Internet]. 2018 [acesso 21 nov 2022];15(4):335-51. DOI: 10.1177/1740774518780434
40. DeMets DL, Fleming TR, Rockhold F, Massie B, Merchant T, Meisel A *et al.* Liability issues for data monitoring committee members. *Clin Trials* [Internet]. 2004 [acesso 21 nov 2022];1(6):525-31. DOI: 10.1191/1740774504cn54oa
41. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (RDC) 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* [Internet]. Brasília, nº 41, 3 mar 2015 [acesso 21 nov 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3iMpl2H>

**Marcelo Nobile Franco** – Mestre – [marcelonfranco@yahoo.com.br](mailto:marcelonfranco@yahoo.com.br)

 0000-0002-9792-1679

**Beatriz Kaippert** – Mestre – [kaippertbeatriz@gmail.com](mailto:kaippertbeatriz@gmail.com)

 0000-0001-7643-6212

**Marisa Palacios** – Doutora – [marisa.palacios@gmail.com](mailto:marisa.palacios@gmail.com)

 0000-0001-6507-4199

#### Correspondência

Marcelo Nobile Franco – Rua Venceslau Brás, 71, Campus Praia Vermelha CEP 22290-140. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

#### Participação dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a elaboração do artigo.

**Recebido:** 30.8.2021

**Revisado:** 17.11.2022

**Aprovado:** 30.11.2022