

ABORDAGENS EM MONITORAMENTO DE DADOS: ESTRATÉGIAS APLICÁVEIS A PESQUISA CLÍNICA ACADÊMICA

APPROACHES TO DATA MONITORING: STRATEGIES APPLICABLE TO ACADEMIC CLINICAL RESEARCH

Fernanda Rohrsetzer Cunegatto¹ , Natália Bronzatto Medolago² ,
Tiago Stumpf Horn¹  e Vera Lorentz de Oliveira-Freitas¹ 

RESUMO

Nos últimos anos, o aumento no número e na complexidade dos estudos clínicos tem gerado desafios consideráveis na supervisão e garantia da qualidade desses estudos. Este artigo explora diversas abordagens de monitoramento em ensaios clínicos, discutindo a importância de planos de monitoria robustos, a padronização global dos procedimentos e a integração de tecnologias avançadas. A discussão abrange tanto estudos com fins regulatórios quanto aqueles de iniciativa acadêmica, destacando as especificidades e dificuldades enfrentadas por cada tipo de estudo. Além disso, o artigo analisa o papel dos comitês de ética, a importância da colaboração interinstitucional e as soluções práticas que podem ser adotadas para melhorar a eficiência e a qualidade dos estudos clínicos. As considerações finais enfatizam que a adoção de abordagens eficazes de monitoramento pode transformar significativamente a pesquisa clínica e acadêmica, promovendo avanços importantes na saúde pública.

Palavras-chave: *Monitoramento de estudos clínicos; pesquisa acadêmica; conformidade regulatória; colaboração interinstitucional; tecnologia avançada*

ABSTRACT

In recent years, the increase in the number and complexity of clinical studies has posed significant challenges in overseeing and ensuring the quality of these trials. This article explores various monitoring approaches in clinical trials, discussing the importance of robust monitoring plans, global standardization of procedures, and the integration of advanced technologies. The discussion covers both regulatory-driven and academic-initiated studies, highlighting the specific challenges faced by each type. Additionally, the article examines the role of ethics committees, the importance of inter-institutional collaboration, and practical solutions that can be implemented to enhance the efficiency and quality of clinical studies. The final considerations emphasize that adopting effective monitoring approaches can significantly transform clinical and academic research, promoting important advancements in public health.

Keywords: *Clinical trial monitoring; academic research; regulatory compliance; interinstitutional collaboration; advanced technology*

Introdução

Nos últimos vinte anos, observou-se um crescimento no número e na complexidade dos estudos clínicos¹ — definidos como os estudos conduzidos em seres humanos para avaliar novas opções de tratamento, que podem incluir medicamentos, produtos biológicos, dispositivos médicos e suas combinações². Com o crescimento da complexidade desses estudos, que são essenciais para o avanço da ciência, cresceram também os desafios para a sua supervisão dos estudos, um aspecto essencial para garantir a segurança dos participantes, proteger os seus direitos e bem-estar e

Clin Biomed Res. 2025;45:1-7

1 Escritório de Projetos e Parcerias Estratégicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Unidade de Pesquisa Clínica, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu. São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente:

Vera Lorentz de Oliveira-Freitas
vlfreitas@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
Rua Ramiro Barcelos, 2350.
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

a integridade e uso ético dos dados coletados, conforme destacado pelo Conselho Internacional de Harmonização (ICH) ^{3,4-6}.

O patrocinador, definido como qualquer pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico, desempenha um papel fundamental nesse processo de supervisão⁷. De acordo com o Guia de Boas Práticas Clínicas E6(R2) da ANVISA, os patrocinadores realizam a supervisão por meio de monitores que os representam e visitam regularmente os centros de pesquisa⁷. Os monitores supervisionam continuamente a condução do estudo, garantindo que os dados sejam coletados e registrados em conformidade com o protocolo. Além disso, certificam-se de que a segurança do participante seja mantida e seus direitos respeitados^{8,9,10}. Esse tipo de atividade é comum e essencial para os estudos clínicos destinados ao registro de novos produtos, ou seja, aqueles com fins regulatórios. Tal monitoramento garante que esses estudos contribuam de maneira segura e eficiente para a saúde pública^{3,11}.

Vale notar que o monitoramento não é obrigatório em projetos acadêmicos ou estudos de iniciativa do pesquisador (EIs), exceto quando exigido contratualmente pelo financiador, por requisitos regulatórios específicos ou quando o estudo visa subsidiar uma nova indicação terapêutica^{9,12}. Estudos acadêmicos são geralmente conduzidos por estudantes de graduação e pós-graduação, resultando em dissertações ou teses para a obtenção de graus acadêmicos. Por outro lado, os estudos EIs têm como objetivo enfrentar desafios na área da saúde, contribuir para o avanço do conhecimento médico, aprimorar práticas clínicas, informar políticas de saúde e orientar as decisões dos gestores¹³.

Neste contexto, o presente artigo tem como objetivo principal explorar de maneira abrangente as diversas abordagens de monitoramento em estudos clínicos, analisando suas eficiências e aplicabilidades, especialmente no ambiente acadêmico e estudos de iniciativa do pesquisador. Adicionalmente, pretende-se discutir as implicações dessas abordagens para a saúde pública e o progresso da ciência.

Partes envolvidas nos estudos clínicos

A responsabilidade pela condução dos estudos é compartilhada entre o patrocinador e a instituição proponente, conforme figura 1.

Tipos de monitoramento

A excelência na condução de estudos clínicos depende de um planejamento consistente para o

monitoramento dos dados e da implementação de um sistema de qualidade eficiente. Diferentemente de outras etapas de um estudo clínico, seja de caráter acadêmico ou regulatório, o processo de monitoria é flexível e pode ser realizado por diversos métodos, escolhidos conforme as necessidades específicas do estudo¹⁴. Essa escolha pode considerar características do protocolo, aspectos financeiros e particularidades do país ou do centro de pesquisa. **O Monitoramento in Loco** é realizado presencialmente, com o objetivo de verificar a precisão dos dados relatados, garantindo que sejam completos e rastreáveis a partir do documento-fonte (local onde o dado foi registrado pela primeira vez). Além disso, assegura que o estudo seja conduzido de acordo com o protocolo, as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis^{15,16}.

O Monitoramento Centralizado, também conhecido como monitoramento remoto, é conduzido através do acompanhamento virtual dos dados do estudo e da comunicação com os centros¹⁷. Essa abordagem permite uma avaliação remota dos dados em tempo real, utilizando tecnologias avançadas como sistemas eletrônicos de coleta de dados (eCRF). Isso possibilita a padronização dos procedimentos de monitoramento em escala global, melhorando a eficiência, reduzindo custos e minimizando erros¹⁸⁻²¹.

Atualmente, o monitoramento centralizado está fortemente associado ao monitoramento baseado em risco (MBR), que tem se tornado uma alternativa aos métodos clássicos de monitoria¹⁷. A Food and Drug Administration (FDA) considera a monitoria centralizada uma opção viável para acompanhamento de estudos clínicos e estabelece um guia de recomendações²². A *TransCelerate Research* defende que um sistema MBR deve se destacar nas áreas de avaliação de riscos, planejamento de ações de mitigação, integração e revisão de dados de indicadores de risco, além de gerenciamento e análise de riscos e problemas^{10, 23}.

Os pontos-chave do estudo, mais vulneráveis a falhas, são identificados para que as variáveis relacionadas sejam monitoradas pela equipe de forma remota. Assim, problemas podem ser detectados e solucionados virtualmente com agilidade e eficiência²⁴. Para a análise de risco, utilizam-se ferramentas que identificam, calculam e classificam os procedimentos críticos, orientando o nível de exposição ao risco em cada fase do projeto de pesquisa¹⁹. **A monitoria in loco/centralizada** é a combinação dos métodos in loco e centralizados, aproveitando os benefícios de ambos para assegurar a qualidade e a conformidade dos estudos clínicos.

No caso dos estudos acadêmicos ou EIs, nos quais o monitoramento não é obrigatório, os comitês de ética em pesquisa (CEPs), que revisam e aprovam os

projetos para assegurar que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes sejam protegidos assumem um papel essencial, exigindo relatórios periódicos para verificar a conformidade ética e regulatória durante todo o estudo²⁵. Além disso, as instituições acadêmicas podem buscar alternativas, como as desenvolvidas a partir da pandemia da COVID-19.

A pandemia da COVID-19 impulsionou a adoção de metodologias de monitoramento alternativas, como o monitoramento remoto, que continua sendo uma solução viável em situações de restrições de deslocamento⁹. Um exemplo foi a enchente ocorrida em maio de 2024 no Rio Grande do Sul, que impossibilitou o deslocamento dos monitores aos centros de pesquisa devido ao fechamento temporário de estradas e aeroportos. Mesmo em circunstâncias normais, o monitoramento remoto tem demonstrado ser tão capaz quanto o presencial, com menores custos financeiros¹⁰.

Para lidar com desafios no monitoramento de dados de estudos, as instituições de pesquisa podem adotar diversas abordagens:

- Implantação de serviços que ofereçam suporte especializado para pesquisa clínica, como escritórios de pesquisa, centros de pesquisa clínica ou mesmo uma Academic Research Organization (ARO), em português, Organização de Pesquisa Acadêmica. Essas organizações oferecem suporte administrativo, orientação regulatória e recursos especializados, facilitando a conformidade e a eficiência nos processos de monitoramento^{26,27}.
- Treinamento e Capacitação Contínua: Programas de treinamento e capacitação para pesquisadores e equipes de monitoramento sobre aspectos técnicos e éticos. A formação continuada assegura que as equipes estejam preparadas para lidar com os desafios de forma eficiente e atualizada²⁸.
- Sistemas de Gestão de Dados e Tecnologia: Sistemas de gestão de dados permitem o rastreamento e a análise em tempo real, facilitando a detecção precoce de problemas e a tomada de decisões. Tecnologias emergentes, como inteligência artificial, podem automatizar e otimizar o monitoramento, reduzindo a necessidade de mão de obra intensiva²⁹. Um exemplo é o Research Electronic Data Capture (REDCap), uma plataforma para coleta, gerenciamento e disseminação de dados de pesquisas³⁰.
- Formação de Comissões de Monitoramento: Comitês específicos, constituídos por especialistas internos e externos, para a avaliação contínua dos projetos. Esses comitês garantem uma visão abrangente e imparcial, promovendo a integridade dos estudos.
- Desenvolvimento de Protocolos Padronizados: Diretrizes claras e protocolos específicos para o monitoramento asseguram que todos os envolvidos compreendam os procedimentos e expectativas, garantindo a consistência e conformidade em todas as etapas do estudo^{31,32}.
- Parcerias e Colaborações Interinstitucionais: Parcerias com outras instituições permitem compartilhar melhores práticas e recursos. A colaboração interinstitucional pode enfrentar desafios comuns e promover a padronização de processos, como demonstrado pelo European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN)³³.
- Captação de Recursos Externos: Buscar financiamento através de editais de fomento à pesquisa, subsídios e bolsas específicas para monitoramento e gestão de projetos. Propostas bem estruturadas podem atrair recursos adicionais para fortalecer o monitoramento, incluindo custos específicos como contratação de pessoal, aquisição de software e hardware, treinamentos e auditorias, justificando cada item do orçamento com base na necessidade e nos benefícios esperados³⁴.
- Adaptação de Modelos de Monitoramento: Modelos flexíveis, como o monitoramento remoto ou metodologias simplificadas, ajustam-se às limitações de recursos financeiros e humanos³⁵.

Independente da abordagem de monitoria escolhida, é essencial que todas incluam um plano de monitoria detalhado. O plano de monitoria é um documento estratégico desenvolvido por patrocinadores ou pesquisadores, estabelecendo diretrizes e procedimentos para a supervisão e controle padronizado de um estudo³⁶. Este plano abrange a verificação do processo de consentimento informado, a identificação de resultados inesperados ou riscos potenciais, e a análise tempestiva dos dados, visando a conclusão bem-sucedida da pesquisa dentro dos prazos estipulados³⁷. Tal plano é indispensável para qualquer tipo de estudo, seja regulatório ou acadêmico, garantindo a consistência e a integridade dos dados coletados.

Portanto, a implementação de um plano de monitoria minucioso não apenas aborda questões previamente identificadas, mas também proporciona uma estrutura sistemática para a supervisão contínua e a gestão de estudos clínicos³⁸. Para estudos acadêmicos e EILs, esse plano é crucial para garantir a qualidade das publicações científicas e apoiar a gestão competente dos estudos. Além disso, facilita a produção de relatórios e promove a transparência e a credibilidade das pesquisas³⁷.

Discussão

A concepção, preparação cuidadosa e a análise rigorosa dos resultados de um estudo clínico são essenciais para o avanço da ciência médica. Apesar dos esforços de pesquisadores, autoridades e comitês ético-científicos para garantir a alta qualidade dos estudos e a integridade dos participantes e dos dados, os riscos inerentes à pesquisa clínica não podem ser totalmente eliminados. Portanto, o participante de um estudo é um recurso valioso que deve ser cuidadosamente tratado, respeitado e valorizado¹⁷.

Neste trabalho, apresentamos as abordagens de monitoramento de dados em estudos clínicos, destacando o monitoramento *in loco*, centralizado, baseado em risco e a combinação de monitoramento *in loco*/centralizado. Cada método possui características únicas, vantagens, e desafios que afetam a qualidade e a eficiência dos estudos clínicos.

O monitoramento *in loco*, com a presença física do monitor no local do estudo, é tradicionalmente considerado o padrão-ouro. Essa abordagem permite uma revisão detalhada dos dados e da documentação do estudo, garantindo a conformidade com o protocolo, boas práticas clínicas (BPC) e requisitos regulatórios³⁹. No entanto, o monitoramento *in loco* exige muitos recursos financeiros e de tempo. Viagens frequentes e visitas ao centro de pesquisa podem aumentar consideravelmente os custos e prolongar a conclusão do estudo. Além disso, a dependência de visitas presenciais pode reduzir a flexibilidade e a capacidade de resposta a problemas emergentes³⁹.

O monitoramento centralizado emprega ferramentas tecnológicas para revisar dados eletrônicos remotamente, permitindo a análises em tempo real e a identificação precoce de problemas. Essa abordagem é geralmente mais econômica e eficiente em comparação ao monitoramento *in loco*, pois reduz a necessidade de visitas presenciais⁴⁰. Entretanto, o monitoramento centralizado pode enfrentar desafios relacionados ao acesso a dados eletrônicos e à segurança da informação, além de potencialmente limitar a verificação da conformidade com documento-fonte do protocolo do estudo⁴¹.

O monitoramento baseado em risco (MBR) concentra esforços nas áreas de maior risco para a qualidade e integridade dos dados do estudo. Utiliza uma combinação de monitoramento *in loco* e centralizado, ajustando a intensidade e a frequência do monitoramento com base em uma avaliação contínua dos riscos^{23, 24}. Quando orientado por monitoria centralizada, o MBR pode ser altamente eficaz ao implementar gatilhos confiáveis associados a variáveis de risco. Por outro lado, a implementação eficaz do MBR exige uma estrutura robusta de avaliação de riscos e uma compreensão profunda

dos processos do estudo, o que pode ser complexo e demorado⁴²⁻⁴⁵.

A combinação de monitoramento *in loco* e centralizado integra os benefícios de ambas as abordagens, proporcionando uma cobertura abrangente e flexível¹⁷. Esta abordagem híbrida permite revisões detalhadas de dados eletrônicos, além de visitas estratégicas aos locais do estudo para verificar a conformidade e resolver problemas que não podem ser detectados remotamente^{16,17}. Essa combinação pode maximizar a eficiência e a eficácia do monitoramento, equilibrando custos e recursos com a necessidade de manter altos padrões de qualidade e conformidade. No entanto, a gestão dessa abordagem híbrida pode ser desafiadora, exigindo coordenação e comunicação efetiva entre os monitores *in loco* e centralizados¹⁷.

O monitoramento em estudos acadêmicos ou de EIs apresenta características e desafios específicos que diferem dos estudos patrocinados pela indústria farmacêutica¹³. Enquanto os estudos conduzidos pela indústria farmacêutica estão sujeitos a rigorosos requisitos normativos, os estudos acadêmicos não têm a mesma obrigatoriedade regulatória¹³. Um desafio persistente na pesquisa acadêmica e nos estudos EIs é a falta de diretrizes práticas claras e de suporte robusto para a gestão da qualidade¹⁵. Além disso, esses estudos frequentemente operam com orçamentos restritos e recursos humanos limitados, dificultando um monitoramento extensivo.

Desde 2016, com a revisão do ICH GCP E6(R2), tornou-se obrigatório que "o patrocinador implemente um sistema para gerir a qualidade durante todos os estágios do processo do ensaio"²⁵. A gestão da qualidade envolve a criação de protocolos, ferramentas e procedimentos eficientes para a coleta e processamento de dados, o que pode impor um ônus significativo às instituições²⁵. Embora os pesquisadores e as instituições acadêmicas frequentemente não estejam plenamente familiarizados com esses requisitos, é importante destacar que a instituição à qual o pesquisador está afiliado é responsável pelo estudo. Dessa forma, tanto a instituição quanto o pesquisador são considerados patrocinadores^{9, 46}. Assim, como já enfatizado, os CEPs têm a importante responsabilidade de garantir que os estudos clínicos conduzidos na instituição sejam devidamente executados e monitorados.

Diante disso, todos os estudos clínicos, independentemente da instituição de origem ou da fonte de financiamento (privada, pública ou filantrópica), devem aderir aos princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque, assim como às regulamentações nacionais e internacionais (2). Além disso, devem seguir as Boas Práticas para Condução de Estudos Clínicos e

Boas Práticas Científicas, que incluem diretrizes para qualidade, segurança e eficácia, quando aplicável. A abordagem multidisciplinar e a padronização são essenciais para facilitar a aceitação global de dados clínicos e pré-clínicos provenientes de universidades⁴⁷.

Enfrentar os desafios de financiamento e recursos humanos limitados no monitoramento de projetos acadêmicos ou ELLs requer estratégias eficientes²⁵. Na Holanda, hospitais adotaram modelos que combinam práticas tradicionais de aprendizado com sistemas de mentoria, promovendo suporte mútuo e colaboração eficaz, melhorando a gestão de qualidade³⁷. Em Dublin, durante o estudo ReStOre II, os hospitais implementaram uma abordagem de monitoramento que não exigiu acompanhamento do Health Products Regulatory Authority (HPRA)³⁸. Essa abordagem incluiu três visitas de monitoramento (Iniciação, Interina e Final) totalizando 15 dias, equilibrando rigor e recursos disponíveis. A abordagem demonstrou supervisão eficiente sem sobrecarregar as equipes ou os participantes²⁶.

Para sustentar avanços científicos significativos, é fundamental promover uma cultura de monitoramento rigoroso e contínuo. Isso assegura o desenvolvimento seguro e ético de inovações terapêuticas. Investir em recursos, capacitações necessárias a um monitoramento eficaz de estudos clínicos é essencial para habilitar profissionais de pesquisa. Além de manter o rigor científico e ético, os membros das equipes devem buscar e demonstrar engajamento durante a condução dos estudos clínicos, em consideração aos voluntários que participam da pesquisa médica pela esperança na melhora da sua doença ou diminuição de seu sofrimento, pelo desejo de ajudar ao próximo, ou pela simples fé na ciência, oferecem o seu corpo como instrumento de pesquisa médica.

Apesar de discutir diversas abordagens de monitoramento e apresentar um panorama abrangente das práticas atuais, este estudo possui algumas limitações. Primeiramente, a análise das abordagens de monitoramento foi baseada principalmente em

literatura existente e experiências descritas, sem a inclusão de estudos empíricos diretos. Além disso, a implementação prática das abordagens discutidas pode variar significativamente entre diferentes instituições e países, dependendo dos recursos disponíveis, regulamentações locais e experiência dos pesquisadores. A falta de exemplos práticos detalhados e estudos de caso específicos pode limitar a aplicabilidade direta das recomendações. Futuras pesquisas devem focar em avaliações empíricas das abordagens de monitoramento discutidas, incluindo estudos de caso detalhados que possam fornecer uma visão mais prática e aplicável das metodologias.

Considerações Finais

Em síntese, diversas abordagens de monitoramento de ensaios clínicos estão disponíveis, cada uma com características específicas que atendem a diferentes propósitos. A escolha da abordagem mais adequada depende do tipo de estudo, do perfil dos participantes e das necessidades específicas de cada investigação. Essa escolha reflete o compromisso contínuo com a qualidade e a segurança no contexto do estudo.

Ao abordar as complexidades associadas à implementação de abordagens de monitoramento em estudos acadêmicos, identificamos desafios significativos, como limitações de recursos e expertise. No entanto, também reconhecemos as oportunidades para aprimorar práticas de monitoramento, capacitando pesquisadores e instituições acadêmicas para alcançar padrões elevados de qualidade e segurança em suas investigações.

Ao considerar os modelos de monitoramento aliados à colaboração interinstitucional e ao uso de tecnologias avançadas, percebe-se que essas práticas têm o potencial de transformar a pesquisa acadêmica e as iniciativas de pesquisadores. Essas abordagens garantem que a pesquisa clínica e acadêmica opere de forma eficaz na promoção e no avanço da saúde global.

Referências

- Molloy SF, Henley P. Monitoring clinical trials: a practical guide. 2016. 15 de setembro de 2016;21(12):1602-11.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Perguntas Frequentes sobre Estudos Clínicos [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/acesso-a-informacao/perguntas-frequentes/estudos-clinicos>
- DuBois JM, Mozersky JT, Antes AL, Baldwin K, Jenkerson M. Assessing clinical research coordinator knowledge of good clinical practice: An evaluation of the state of the art and a test validation study. *J Clin Transl Sci.* abril de 2020;4(2):141-5.
- FDA. Guidance for Industry - Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application. 2003;12.
- European Medicines Agency (EMA). [Internet]. 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/08/WC500095754.pdf
- Buyse M, George SL, Evans S, Geller NL, Ranstam J, Scherrer B, et al. The role of biostatistics in the prevention, detection and treatment of fraud in clinical trials. *Stat Med.* 30 de dezembro de 1999;18(24):3435-51.

7. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Ensaio Clínico: Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. RDC 09/ 2015. ed. DOU nº 41, 3 de março de 2015.
8. Macefield RC, Beswick AD, Blazeby JM, Lane JA. A systematic review of on-site monitoring methods for health-care randomised controlled trials. *Clin Trials*. 2013;10(1):104-24.
9. Love SB, Yorke-Edwards V, Lensen S, Sydes MR. Monitoring in practice – How are UK academic clinical trials monitored? A survey. *Trials*. 9 de janeiro de 2020;21(1):59.
10. Brosteau O, Schwarz G, Houben P, Paulus U, Strenge-Hesse A, Zettelmeyer U, et al. Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study. *Clin Trials*. 2017;14(6):584-96.
11. Gates A, Caldwell P, Curtis S, Dans L, Fernandes RM, Hartling L, et al. Reporting of data monitoring committees and adverse events in paediatric trials: a descriptive analysis. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 2019;3(1). Available from: <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/3/1/e000426>
12. BMC Medical Research Methodology. Development of a risk-tailored approach and dashboard for efficient management and monitoring of investigator-initiated trials. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com>
13. Madeira C, Hořavová L, dos Santos F, et al. Investigator Initiated Clinical Trials (ICTs): A Systematic Search in Registries to Compare the Czech Republic and Portugal in Terms of Funding Policies and Scientific Outcomes. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55:966-978. doi:10.1007/s43441-021-00293-w.
14. Baigent C, Harrell FE, Buyse M, Emberson JR, Altman DG. Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. *Clin Trials*. 2008;5(1):49-55.
15. CFR/ICH GCP Reference Guide 2020 - Team 10-Pack [Internet]. 2021 [citado 22 de dezembro de 2021]. Available from: <https://www.barnettinternational.com/publications/cfr-ich-gcp-reference-guide-2020>
16. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas clínicas: Documento das Américas [Internet]. Washington: OMS; 2005 [acesso 16 mar 2024]. 88p. Available from: <http://bit.ly/2zJdM0l>
17. Oliveira-Freitas VL de, Zimmer RL, organizadores. Guia de referência para coordenadores de estudo [Internet]. Porto Alegre, RS: Ed. dos Autores; 2023 [citado 2024 Jul 16]. Available from: <https://www.coordenadordeestudo.com>
18. Ammour N, Griffon N, Djadi-Prat J, Chatellier G, Lewi M, Todorovic M, et al. TransFAIR study: a European multicentre experimental comparison of EHR2EDC technology to the usual manual method for eCRF data collection. *BMJ Health Care Inform* [Internet]. 2023;30(1). Available from: <https://informatics.bmj.com/content/30/1/e100602>
19. Oba K. Statistical challenges for central monitoring in clinical trials: a review. *Int J Clin Oncol*. 1o de fevereiro de 2016;21(1):28-37.20.
20. SO CRA. The Value of Centralized Monitoring. SoCRA [Internet]. 19 de novembro de 2019 [citado 27 de dezembro de 2021]; Available from: <https://www.socra.org/blog/the-value-of-centralized-monitoring/>
21. Cheng AC, Banasiewicz MK, Johnson JD, Sulieman L, Kennedy N, Delacqua F, et al. Evaluating automated electronic case report form data entry from electronic health records. *J Clin Transl Sci*. 2023;7(1).
22. FDA. Guidance for Industry - Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring. 2013;(22).
23. Agrafiotis DK, Lobanov VS, Farnum MA, Yang E, Ciervo J, Walega M, et al. Risk-based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach. *Clin Ther*. julho de 2018;40(7):1204-12.
24. Higa A, Yagi M, Hayashi K, Kosako M, Akiho H. Risk-Based Monitoring Approach to Ensure the Quality of Clinical Study Data and Enable Effective Monitoring. *Ther Innov Regul Sci*. janeiro de 2020;54(1):139-43.
25. Van Oijen JCF, Grit KJ, Bos WJW, Bal R. Assuring data quality in investigator-initiated trials in dutch hospitals: Balancing between mentoring and monitoring. *Account Res*. 17 de novembro de 2022;29(8):483-511.
26. Cruz Rivera S, Kyte DG, Aiyegbusi OL, Keeley TJ, Calvert MJ. Assessing the impact of healthcare research: A systematic review of methodological frameworks. *PLoS Med*. 2017 Aug 9;14(8). doi:10.1371/journal.pmed.1002370. PMID: 28792957; PMCID: PMC5549933.
27. Roper WL, Newton WP. The role of academic health centers in improving health. *Ann FamMed*. 2006 Sep-Oct;4 Suppl 1(Suppl 1); discussion S58-60. doi:10.1370/afm.562. PMID:17003165; PMCID: PMC1578666
28. Herrmann D, Buckley R, B hoday HS, Forde C, King C, Islam S, et al. Defining enduringmchange: The multi-level model of slow and fast practice change in healthcare (MLM). *J Gen Intern Med*. 2020 Aug;35(8):2449-2456. doi:10.1007/s11606-020-05836-7. PMID: 32299484; PMCID: PMC7349873
29. Silva, AC, Carvalho, RN. Placebo: Definição, Efeitos e Aplicações em Ensaio Clínico. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2020 [cited 2024 Jul 17]. Available from: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/1949639/mod_folder/content/0/booktext_ID%3D89016612PLACEBO%3DIE.pdf
30. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 1o de abril de 2009;42(2):377-81
31. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340. doi:10.1136/bmj.c332.
32. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200-207.
33. ECRIN Integrating Activity (2012-2017) [Internet]. Paris: ECRIN; [cited 2024 Jul 17]. Available from: <https://www.ecrin.org>.
34. Friedman LM, Furberg C, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. New York: Springer; 2015.

35. Ioannidis JPA. Why most clinical research is not useful. *PLOS Med.* 2016;13(6). doi:10.1371/journal.pmed.1002049.
36. Food and Drug Administration (FDA). A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations. Guidance for Industry. [Internet]. 2013 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://www.fda.gov/media/121479/download>.
37. Ramsey S, Willke R, Briggs A, Brown R, Buxton M, Chawla A, et al. Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health.* 2005;8(5):521-33.
38. O'Neill L, Murphy F, Reidy D, Poisson C, Hussey J, Guinan E. Development and Initial Implementation of a Clinical Monitoring Strategy in a Non-regulated Trial: a research note from the ReStOre II Trial [version 2; peer review: 2 approved with reservations]. *HRB Open Res.* 2023;6(46).
39. Clinical Trials Transformation Initiative. Effective and Efficient Monitoring as a Component of Quality. 2012 [cited 2024 Jul 17]. Available from: https://ctticlinicaltrials.org/wpcontent/uploads/2021/07/CTTI_Monitoring_Meeting_Summary.pdf
40. Morrison BW, Cochran CJ, White JG, et al. Centralized Monitoring in Clinical Trials: A Key Component of Risk-Based Monitoring. *Drug Inf J.* 2011;45(6):726-732. doi:10.1177/0092861511045
41. Beauregard A, Labrie F, Tantsyura V. The Basics of Clinical Trial Centralized Monitoring. *Appl Clin Trials.* 2018;27(11). Available from: <https://www.appliedclinicaltrials-online.com/view/asicsclinicaltrial-centralized-monitoring>
42. Tantsyura V, Grimes I, Mitchel J, et al. Risk-Based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach. *Clin Trials.* 2010;7(5):458-465. doi:10.1177/1740774510377918.
43. Journot V, Pignon JP, Gaultier C, et al. Implementing Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2017;12(1). doi:10.1371/journal.pone.0170180.
44. Hurley C, Shiely F, Power J, Clarke M, Eustace JA, Flanagan E, Kearney PM. Risk based monitoring (RBM) tools for clinical trials: A systematic review. *Contemp Clin Trials.* 2016 Nov; 51:15-27. doi:10.1016/j.cct.2016.09.003. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27641969.
45. Adams A, Adelfio A, Barnes B, Berlien R, Branco D, Coogan A, et al. Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: 2021 Update. *Ther Innov Regul Sci.* 2023 May;57(3):529-537. doi:10.1007/s43441-022-00496-9. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36622566; PMCID: PMC9829217.
46. National Health and Medical Research Council. National Statement on Ethical Conduct in Human Research 2007 (Updated 2018). Canberra: NHMRC; 2018 [cited 2024 Jul 17]. Available from: <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/national-statement-ethical-conduct-human-research-2007-updated-2018>
47. FAPESP. Código de Boas Práticas Científicas. São Paulo: FAPESP; 2014 [cited 2024 Jul 17]. Available from: https://fapesp.br/boaspraticas/2014/FAPESPCodigo_de_Boas_Praticas_Cientificas.pdf.

Recebido: mai. 2 2024

Aceito: out. 15 2024