

# Recolha de dados em ensaios clínicos

## Introdução

Quando um ensaio clínico está a ser desenhado, é importante planear como os dados serão recolhidos e obtidos durante o ensaio.

Este artigo descreve o processo de documentar um ensaio clínico, incluindo:

- Onde os dados são registados pelo investigador
- Como os dados são recolhidos
- Como todos os documentos gerados para um estudo são compilados para possível inspeção pelas autoridades competentes nos centros do investigador e do promotor.

## Tipos de dados recolhidos em ensaios clínicos

Os dados num ensaio clínico são gerados e recolhidos:

- Pelo investigador
- Pela equipa do estudo
- Diretamente pelos doentes (chamado resultados reportados pelos doentes (PROs))

Isto pode ocorrer da forma tradicional, em papel (tais como cadernos de registo de dados (CRF), diários de doentes ou questionários); ou sob a forma eletrónica, por exemplo no CRF eletrónico (eCRFs), ou utilizando instrumentos portáteis como telemóveis ou tablets para recolhar dados diretamente dos doentes (ePROs). Outro método de recolha de dados é chamado de “recolha direta de dados” (DDC). Na DDC, os dados são gerados

diretamente por dispositivos eletrónicos e introduzidos na base de dados

## **Caderno de registo de dados (CRF) em papel**

Os CRF em papel são desenhados para dados escritos à mão. São baratos de produzir e permitem a criação de fotocópias e o envio por fax. As novas tecnologias tais como o reconhecimento ótico de caracteres (OCR) permite que computadores “leiam” os dados escritos pela equipa do centro e inseri-los automaticamente numa base de dados.

### **Vantagens:**

- A equipa do centro pode transportar o CRF para onde quer que precisem
- A equipa do centro não precisa de se preocupar com o acesso a computadores e palavras-passe.
- Relativamente fácil de alterar caso sejam necessárias alterações durante o estudo

### **Desvantagens:**

- Um grande volume de papel para armazenar
- Limitações de espaço e de correção no próprio formulário
- As entradas de dados incorretos não são automaticamente sinalizadas para o utilizador tal como são nos registos eletrónicos
- Uma vez que os dados são inseridos mais tarde numa base de dados, isto cria outra oportunidade para que sejam feitos erros

## **Cadernos de registo de dados eletrónicos (eCRFs)**

Os CRF eletrónicos (eCRFs) estão a tornar-se cada vez mais populares. No entanto, são muito mais complicados de produzir

e têm que cumprir regulamentos rigorosos na Europa e nos Estados Unidos. Os programas de computador ou software devem ser validados, e cada correção feita nos dados inseridos deve ser rastreável. Devem garantir que apenas pessoas autorizadas têm acesso ao programa e aos dados. Os backups dos dados devem ser realizados periódica e automaticamente.

A utilização de eCRFs num estudo requer que todos os centros do investigador tenham acesso suficiente e fiável a computadores e à Internet. Também requer formação intensiva da equipa do centro sobre a utilização do eCRF, que muitas vezes também deve ser suportado por um help-desk.

Existem requisitos regulamentares em rigor com os quais os eCRF devem estar em conformidade:

- Na Europa: ICH GCP E-6, Secção 5.5.3<sup>1</sup>
- Nos EUA: FDA – 21CFR Parte 11 e Orientações para a Indústria – Sistemas informatizados utilizados em ensaios clínicos<sup>2</sup>

## **Validação do sistema**

A validação dos sistemas eletrónicos é obrigatória. Um sistema deve:

- Tem uma trilha de auditoria, o que significa que qualquer alteração deve ser gravada eletronicamente e rastreável;
- Estar protegido contra acesso não autorizado;
- Ser-lhe feito um backup periodicamente, o que significa que os dados são copiados periodicamente para um disco, servidor ou computador diferente que podem ser acedidos durante o tempo de vida do medicamento.

A Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA – Food and Drug Administration) elaborou regras muito detalhadas e exigentes, que definem as condições sob as quais

aceitam a captura eletrónica de dados.

## **Orientações para a indústria**

Recomendam que o protocolo deve identificar quando um sistema informatizado será utilizado para criar, modificar, manter, arquivar, recuperar ou transmitir dados.

A documentação de todo o software e hardware utilizados deve ser mantida com os registos do estudo.

## **Vantagens**

- Os erros na entrada de dados são detetados diretamente
- As verificações dos intervalos e edição minimizam erros de entrada de dados e violações ao protocolo
- Os dados estão disponíveis para o promotor imediatamente após a introdução no centro
- É possível uma resolução mais rápida de questões

## **Desvantagens**

- Benefício apenas observado a longo prazo
- A entrada dos dados é efetuada pela equipa do centro
- Existe uma resistência residual à recolha eletrónica de dados
- Podem ocorrer problemas técnicos
- Podem surgir questões de proteção dos dados

## **Exemplos recolha direta de dados (DDC)**

- Dados laboratoriais
- Dados do Eletrocardiograma (ECG)
- Leitura de imagens Centralizada (resultados da Imagiologia de Ressonância Magnética (IRM))
- Questionários / diários eletrónicos dos doentes

# **Resultados reportados pelos doentes (PROs) e PRO recolhidos eletronicamente (ePROs)**

O termo Resultados Reportados pelos Doentes (PRO) é utilizado para todos os dados que são fornecidos diretamente pelos doentes. Isto inclui todos os tipos de questionários e diários. Estes podem ser registados em papel ou utilizando sistemas eletrónicos. As ferramentas técnicas que podem ser utilizadas para receber estes dados de forma eficiente, e fácil para os participantes estão a evoluir rapidamente. Se for utilizado um sistema eletrónico portátil como um tablet ou mensagens de texto (SMS), é utilizado o termo ePRO. Normalmente, estes dados eletrónicos estão sob a forma de um diário em casa do doente, ou questionários de qualidade de vida (QoL) fornecidos durante visitas ao centro.

## **Vantagens**

Pedir aos doentes que forneçam os seus dados eletronicamente tem muitas vantagens: a qualidade dos dados é melhor, e estes sistemas permitem que a equipa do centro compreenda continuamente como estão os doentes, e se os dados são inseridos de forma fiável ou não. Com os diários em papel, isto apenas se torna óbvio na visita seguinte do doente quando levam o diário para o centro. Os ePROs também reduzem a carga de trabalho de introdução dos dados do estudo à equipa do centro.

## **Dados com maior qualidade:**

- Os controlos automatizada da edição garantem que os dados PRO são frequentemente 100% limpos, ou seja, não existe nenhuma necessidade de limpeza grande dos dados
- O desenho de eDiary com alarmes e sensíveis ao contexto permitem uma conformidade muito maior com o protocolo
- Os dados com maior qualidade podem significar que são necessários menos doentes para um estudo

- Possibilidade de intervenção imediata quando ocorrerem problemas ou desvios
- Permite que os médicos se concentrem no tratamento dos seus doentes em vez da introdução de dados

## **Desvantagens**

Existem também muitas desvantagens a ter em consideração ao incluir ePROs num ensaio clínico. As estatísticas mostram que os benefícios são cada vez mais dominantes, uma vez que o número de estudos com ePROs está a aumentar rapidamente.

- Maior esforço técnico e, como tal, mais caro que o papel
- Nem todos os doentes estão familiarizados com as tecnologias modernas
- Tal como com todos os instrumentos eletrónicos, podem ocorrer falhas e avarias
- Mais tempo necessário para a equipa do centro explicar a utilização do sistema aos doentes
- Têm que estar disponíveis linhas telefónicas ou redes sem fios

## **Envolvimento dos doentes**

- Os PROs dão aos promotores uma estrutura com a qual procurar experiências da vida real dos participantes durante um ensaio.
- As avaliações da QoL incluem medidas da capacidade de um participante para realizar tarefas diárias (por exemplo, aquelas que, de outra forma podem achar difíceis) podem fornecer conclusões importantes associadas à experiência dos participantes durante um ensaio. Estes dados da vida real muitas vezes tornam-se importantes no processo de tomada de decisão quando um produto obtém uma autorização de introdução no mercado e está a ser avaliado pelos organismos de Avaliação das Tecnologias de Saúde (HTA).
- Como tal, os especialistas em doentes (organizações ou

representantes de doentes) devem estar envolvidos de modo a definir a qualidade de vida (QoL) ou outros dados dos doentes que devem ser recolhidos. Isto fornece uma oportunidade para que os doentes têm um maior papel.

## **Conclusões: A importância dos dados de alta qualidade**

Por fim, no entanto, os dados de um ensaio clínico são recolhidos e manipulados e devem ser da melhor qualidade possível. Os critérios para dados de alta qualidade são:

- Poderem ser avaliados e analisados
- Permitirem chegar a conclusões válidas
- Serem completos e exatos
- Não precisarem de ser questionados
- Serem consistentes em todos os doentes e centros
- Estarem preenchidos em todos os campos do CRF
- Serem legíveis e fáceis de entender
- Fazerem sentido lógico
- Estarem nas unidades corretas
- Proporcionarem maior clareza em relação a experiências subjetivas

## **[glossary\_exclude]Outros recursos**

1. The European Medicines Agency has issued a reflection paper summarising what Good Clinical Practice (GCP) inspectors will accept as electronic data capture: European Medicines Agency (2010). *EMA/INS/GCP/454280/2010 Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials*. Retrieved 7 September, 2015, from <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and->

electronic-data-clinical-trials\_en.pdf

2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
3. S. Food and Drug Administration (2009). *Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims*. Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>
4. The Comet Initiative comprises researchers interested in the development and application of agreed standardised sets of outcomes: a 'core outcome set'. For more information, see <http://www.comet-initiative.org/about/overview> and [http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary\[/glossary\\_exclude\]](http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude])

## Referências

1. International Conference on Harmonisation (1996). 'Trial management, data handling, and record keeping.' *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* (pp. 23). Geneva: ICH. Retrieved 5 July, 2021 from [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf)
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>



# Anexos

A2-4.28-v1.1