

Dissertação de Mestrado Profissional

**MANUAL DE PROCEDIMENTOS PARA
NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS:
UMA PROPOSTA DE ORGANIZAÇÃO**

Luciano Batista Cerqueira

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM
PESQUISA CLÍNICA**

**MANUAL DE PROCEDIMENTOS PARA
NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS:
UMA PROPOSTA DE ORGANIZAÇÃO**

Autor: Luciano Batista Cerqueira

Orientadora: Profa. Dra. Gabriella Rejane dos Santos Dalmolin

Coorientadora: Profa. Dra. Marcia Mocellin Raymundo

*Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre ao
Programa de Pós-Graduação Mestrado
Profissional em Pesquisa Clínica, do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre.*

Porto Alegre - RS

Vitória – ES

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Cerqueira, Luciano Batista

Manual de procedimentos para notificação de eventos adversos em estudos clínicos: uma proposta de organização / Luciano Batista Cerqueira. -- 2018.

149 f.

Orientadora: Gabriella Rejane dos Santos Dalmolin.

Coorientadora: Marcia Mocellin Raymundo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Estudo clínico. 2. Evento adverso. 3. Monitoramento. 4. Notificação. 5. Manual. I. Dalmolin, Gabriella Rejane dos Santos, orient. II. Raymundo, Marcia Mocellin, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e Nossa Senhora da Penha pela condução na realização deste trabalho.

Aos meus pais, que sempre foram grandes incentivadores e que sempre dizem que o maior patrimônio que podem deixar para os filhos são os estudos.

A minha amada esposa Luciana, pelo companheirismo, incentivo, ajuda e por fazer-me acreditar que sempre sou capaz.

As minhas filhas amadas Luiza e Luma, que tiveram de abdicar de momentos com o pai e contribuíram neste trabalho me auxiliando com as ferramentas tecnológicas.

Aos meus irmãos, que estão sempre comigo em todas etapas da vida.

Aos meus familiares pelo apoio e incentivo.

As professoras Gabriella e Marcia que estiveram sempre disponíveis, me orientaram de forma brilhante e contribuíram imensamente com o nosso trabalho. Obrigado pela oportunidade de aprender com seus conhecimentos e por terem me guiado no momento em que me senti perdido.

Aos meus colegas de trabalho que sempre estão me apoiando, em especial a Patrícia França, Pierina e Augusta, que juntos estamos caminhando há 19 anos.

A minha colega Flávia que contribuiu na diagramação do produto final do trabalho.

Aos meus colegas do mestrado, pelas vitórias, viagens e dificuldades que passamos juntos, sem o incentivo e apoio de vocês o percurso seria muito mais difícil.

Aos professores e coordenadores do curso, que compartilharam o imenso conhecimento e tiveram total compromisso e dedicação a esta primeira turma do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre que abriu a porta para este mestrado e a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares que proporcionou a oportunidade de aumentar o conhecimento científico de seus colaboradores.

Aos professores membros da banca examinadora pelo aceite do convite.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPC - Boas Práticas Clínicas

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CRF - Formulário de Relato de Caso

EA - Evento Adverso

EAS - Evento Adverso Sério

EAG - Evento Adverso Grave

EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

EMA – European Medicines Agency

EUA - Estados Unidos da América

FDA - Food & Drug Administration

GCP - Good Clinical Practice

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HUCAM - Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes

ICH - International Conference on Harmonization

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Panamericana de Saúde

POP - Procedimento Operacional Padrão

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

RAM - Reação Adversa a Medicamento

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFES - Universidade Federal do Espírito Santo

WHO - World Health Organization

WHO-UMC - The WHO Uppsala Monitoring Center

WMA - World Medical Association

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Etapas do estudo.....	36
Quadro 2. Fontes de pesquisa.....	40
Quadro 3. Documentos nacionais sobre estudos clínicos e a notificação de eventos adversos.....	41
Quadro 4. Perfil dos pesquisadores do Painel de Especialistas.....	44

RESUMO

Os estudos clínicos são importantes para a sociedade, contribuem para o avanço da ciência, geram novos conhecimentos, trazem benefícios, melhoria da qualidade de vida e o bem-estar das pessoas. Devem ser realizados de acordo com os princípios éticos e vários agentes devem estar envolvidos: as autoridades regulatórias, o patrocinador, o pesquisador, o participante de pesquisa e o comitê de ética em pesquisa. Os regulamentos e guias internacionais e nacionais relacionados aos estudos clínicos, entre eles a Diretriz de Boas Práticas Clínicas foram implantados principalmente, para proteger e garantir a segurança e integridade dos participantes de pesquisa. No decorrer dos estudos clínicos podem ocorrer eventos adversos, portanto a plena monitorização é fundamental, pois torna o estudo mais seguro para o participante de pesquisa. Este trabalho teve como objetivo elaborar um manual direcionado a pesquisadores visando orientar a notificação de eventos adversos aos órgãos pertinentes. O estudo foi realizado em quatro etapas. Na primeira etapa realizou-se uma revisão da literatura sobre eventos adversos em estudos clínicos. Na segunda etapa, elaborou-se um manual piloto. Na terceira etapa, o material foi qualificado por um Painel de Especialistas formado por cinco pesquisadores do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, que analisaram o conteúdo e responderam a um questionário de onze questões. Na quarta etapa, analisou-se as respostas dos questionários e com as sugestões do Painel de Especialistas aprimorou-se o manual e obteve-se a versão denominada Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos. Após a apreciação final do produto pela banca do mestrado profissional, o manual será disponibilizado em formato eletrônico, para que vários pesquisadores tenham acesso, em especial os pesquisadores que atuam no Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes e nos hospitais vinculados a rede da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

Palavras-chave: Estudo clínico. Evento adverso. Monitoramento. Notificação. Manual.

ABSTRACT

Clinical studies are important to society. They contribute to the advance of science, generate new knowledge, bring benefits, improve the quality of life and the well-being of people. They must be carried out in accordance with ethical principles and several agents should be involved: the regulatory authorities, the sponsor, the researcher, the research participant and the research ethics committee. International and national regulations and guidelines related to clinical studies, including the Clinical Good Practice Guideline, were primarily implemented to protect and ensure the safety and integrity of the research participants. Adverse events can occur during clinical studies; it means that, full monitoring is critical in order to lead the study safer for the research participant. The aim of this work is to elaborate a manual directed at researchers to guide them on the notification of adverse events process to the government organizations. The study was divided in four steps. In the first step, a bibliographic review on adverse events in clinical studies was done. In the second step, a pilot manual was developed. In the third step, the analyzed material was qualified by a Panel of Experts composed of five University Hospital Cassiano Antonio Moraes' researchers who analyzed the content and answered a questionnaire of eleven questions. In the fourth step, the analyzed questionnaire as well as the Panel of Expert's suggestions were used for improving the manual, reaching the version called the Manual of Procedures for Notification of Adverse Events in Clinical Studies. After the final evaluation of the product by the master's degree examining board, the manual will be available in electronic format, so that several researchers will have access, especially researchers working in University Hospital Cassiano Antonio Moraes and hospitals linked to the network of the Brazilian Hospital Services Company (EBSERH).

Keywords: Clinical studies. Adverse event. Monitoring. Notification. Manual.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1	ESTUDOS CLÍNICOS.....	12
2.2	FASES DE UM ESTUDO CLÍNICO.....	13
2.2.1	Estudo Clínico de Fase I.....	14
2.2.2	Estudo Clínico de Fase II.....	14
2.2.3	Estudo Clínico de Fase III.....	15
2.2.4	Estudo Clínico de Fase IV.....	16
2.3	FARMACOVIGILÂNCIA.....	16
2.4	ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS INTERNACIONAIS.....	18
2.5	ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS NACIONAIS.....	20
2.6	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	21
2.7	EVENTOS ADVERSOS.....	22
2.8	CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS.....	23
2.8.1	Eventos Adversos quanto à previsibilidade.....	24
2.8.2	Eventos Adversos quanto à Frequência.....	24
2.8.3	Eventos Adversos quanto à Gravidade/Severidade.....	24
2.8.4	Eventos Adversos quanto à Causalidade.....	25
2.8.5	Eventos Adversos quanto à Seriedade.....	27
2.9	MONITORAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS.....	28
2.9.1	Regulamentos nacionais e os eventos adversos.....	29
2.9.2	Formulários de notificação de eventos adversos.....	33
3	JUSTIFICATIVA	34
4	OBJETIVOS	35
4.1	OBJETIVO GERAL.....	35
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
5	MÉTODO	36
6	RESULTADOS	40
6.1	PESQUISA DOCUMENTAL.....	40
6.2	MANUAL VERSÃO PILOTO.....	42
6.3	PAINEL DE ESPECIALISTAS.....	44
6.4	ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS E MANUAL VERSÃO FINAL.....	45
7	PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	50
7.1	DESCRIÇÃO.....	50
7.2	APLICABILIDADE DO PRODUTO.....	50

7.3	INSERÇÃO SOCIAL	50
8	DISCUSSÃO	52
9	CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES	56
	REFERÊNCIAS	57
	APÊNDICE A - Termo de compromisso para utilização de dados institucionais	64
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	65
	APÊNDICE C – Instrumento de Coleta de Dados.....	67
	ANEXO - Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos.....	71

1 INTRODUÇÃO

O Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM) faz parte da Universidade Federal do Espírito Santo e está localizado na cidade de Vitória no Estado do Espírito Santo, sendo referência do Sistema Único de Saúde no Estado. Em razão do volume de atendimento é considerado o maior da rede pública local, dispõe de 277 leitos e 1.598 profissionais, oferece serviços de média e alta complexidade (UFES, 2018). O HUCAM tem 50 anos de existência, é um importante centro de formação de recursos humanos na área da saúde e presta apoio ao ensino e pesquisa.

Por meio de contrato assinado em abril de 2013, o HUCAM passou a ser administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), uma empresa pública vinculada ao Ministério da Educação, criada pelo Governo Federal com a finalidade de gerenciar os hospitais universitários do país (EBSERH, 2018). Atualmente a EBSERH é responsável pela gestão de 39 hospitais universitários federais distribuídos em todas as regiões do Brasil (EBSERH, 2017).

Em 2014, com o objetivo em contribuir com o desenvolvimento científico e tecnológico e a formação profissional na área de saúde, em consonância com as políticas de Educação, Saúde, Ciência, Tecnologia e Inovação, a EBSERH lançou o Programa EBSERH de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde (EPECSUS), que apresenta duas propostas básicas para os hospitais da rede EBSERH: Implantar um modelo de gestão e pesquisas clínicas para os Hospitais Universitários Federais e estimular no âmbito dos Hospitais Universitários Federais a realização de pesquisas clínicas em insumos estratégicos para o Serviço Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2014). O HUCAM possui um Comitê de Ética em Pesquisa e desenvolve estudos clínicos, incluindo a pesquisa patrocinada, no entanto ainda não possui uma unidade de pesquisa clínica.

Os estudos clínicos geram novos conhecimentos, tem por finalidade trazer benefícios, seja na prevenção de doenças, controle, cura, normalização de parâmetros laboratoriais e/ou alívio de sintomas (NISHIOKA; SÁ, 2006), trazem melhoria da qualidade de vida e o bem-estar das pessoas, e contribuem para o aumento da compreensão sobre a biologia humana (EMANUEL, 2003). Neste

trabalho para uniformização da terminologia designamos estudo clínico como sinônimo de pesquisa clínica.

A avaliação e o acompanhamento integral dos estudos clínicos se fazem necessários desde a primeira etapa e tem que envolver todos os participantes: as agências regulatórias, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), as indústrias farmacêuticas patrocinadoras, as universidades e os pesquisadores. Este acompanhamento tem o objetivo principal de proteger ativamente os participantes do estudo e profissionais envolvidos (GOLDIM et al., 2004). Neste sentido, foram implantadas leis, normativas, regulamentos, diretrizes acerca dos estudos clínicos e o monitoramento dos eventos adversos. Os fundamentos éticos para avaliação do risco, comunicação e acompanhamento dos eventos adversos são baseados nos princípios da Beneficência, Respeito às Pessoas, Justiça e Precaução (MARODIN, 2008).

Uma das responsabilidades do pesquisador é notificar os eventos adversos que acontecem durante o decorrer dos seus estudos clínicos. O pesquisador deve ter total atenção no momento da notificação dos eventos adversos, pois estas notificações poderão ser dirigidas a diferentes agentes, como patrocinador, CEP, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e/ou Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o encaminhamento dependerá do tipo de estudo clínico e da classificação dos eventos adversos.

Esta dissertação do curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em parceria com a EBSEPH teve por finalidade elaborar um Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos, para ser disponibilizado aos pesquisadores e futuros pesquisadores que atuam no Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTUDOS CLÍNICOS

A realização de estudos clínicos contribui para o avanço da ciência e para todo o processo do cuidado da saúde. Os estudos geram novos conhecimentos e tem por finalidade trazer benefícios, seja na prevenção de doenças, controle, cura, normalização de parâmetros laboratoriais e/ou alívio de sintomas (NISHIOKA; SÁ, 2006). O conhecimento científico que nossa sociedade possui é proveniente de estudos realizados a partir de observações e experimentações com elevado rigor metodológico. É notável o papel dos estudos clínicos como porta de entrada no desenvolvimento de novas tecnologias na área da saúde (ZUCHETTI; MORRONE, 2012).

No mercado mundial há uma grande necessidade de desenvolver novos produtos e tratamentos médicos que sejam eficazes e seguros, ou que sejam mais eficazes e seguros daqueles que já estão sendo comercializados no mercado. Os estudos clínicos possibilitam a descoberta de novos produtos; constituem um projeto experimental que permite evidências sólidas para avaliar qualquer nova ação diagnóstica e terapêutica em seres humanos. O Brasil dispõe de um razoável número de centros com nível de competência na execução de Estudos Clínicos atendendo plenamente à necessidade da indústria multinacional, já que grande parte das pesquisas realizadas no país por estes patrocinadores concentram-se ainda em etapas de menor densidade e risco tecnológico (GOMES et al., 2018).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define estudo clínico baseando-se no conceito de âmbito internacional da Agência Européia de Medicamentos (EMA):

Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à ANVISA (BRASIL, 2008).

Ressalta-se que independente de quem financia o estudo clínico, seja ele um estudo clínico acadêmico, idealizado por uma instituição pública ou privada, com a participação de grupos internacionais ou não, deverá seguir normas regulamentares e éticas (LOUSANA, 2002). A realização de estudos científicos com seres humanos para o desenvolvimento de novos produtos médicos, seja medicamentos, vacinas, testes diagnósticos ou dispositivos médicos é extremamente necessária e deve ser acompanhada em todas as suas etapas e a notificação dos eventos adversos identificados no decorrer de todas as fases dos estudos se faz necessária para um melhor monitoramento e proteção do participante da pesquisa.

2.2 FASES DE UM ESTUDO CLÍNICO

O processo de inovação de um novo produto médico, mais especificamente um medicamento, requer muita pesquisa, desenvolvimento e grande investimento financeiro. Estima-se que a cada 10.000 moléculas pesquisadas apenas uma transforma-se em medicamento e para isso são gastos algumas centenas de milhões de dólares e demanda em média 10 anos de pesquisa (PINTO; BARREIRO, 2010). O desenvolvimento de um novo medicamento é um dos processos mais exigentes, custosos e longos entre todos os setores da economia e passa por várias etapas de pesquisa até chegar finalmente ao registro e comercialização (GOMES et al., 2018).

Os estudos podem ser dividido em duas etapas: Fase pré-clínica e a fase clínica. A fase pré-clínica é realizada em modelos celulares, teciduais e animais, nesta fase busca avaliar os efeitos farmacológicos ¹e tóxicos do produto em estudo, como, absorção, metabolismo e toxicidade dos metabólitos. A pesquisa pré-clínica produz informações que permite justificar a realização de estudos clínicos em seres humanos, os resultados devem permitir demonstrar a relevância dos achados, as possíveis aplicações terapêuticas e antever alguns riscos com o seu uso (GOLDIM, 2007). O estudo pré-clínico fornece informações preliminares sobre propriedades

¹ Efeito farmacológico – Ação que uma substância desencadeia sobre os sistemas vivos ou seus componentes constituintes como as células, enzimas e até mesmo o DNA (PAGE et al.,2004).

farmacológicas e farmacocinéticas² do novo produto e as análises toxicológicas. Após a realização da fase pré-clínica se o produto em estudo for definido como provavelmente seguro, passa-se para a pesquisa clínica. A pesquisa clínica é realizada em seres humanos, geralmente compreende uma etapa longa e que requer muito cuidado, usualmente ela é classificada em 04 fases.

2.2.1 Estudo Clínico de Fase I

A pesquisa clínica de Fase I é o primeiro tipo de estudo em seres humanos com um novo princípio ativo, ou com uma nova formulação de uma substância. É realizada com um pequeno número de pessoas voluntárias, geralmente saudáveis, não chega a ultrapassar 100 participantes. Alguns estudos de fase I podem ser realizados diretamente com pacientes de grupos específicos, como pacientes com doenças oncológicas, psiquiátricas ou com função renal alterada. A fase I estabelece uma evolução preliminar da segurança e da tolerabilidade do produto em estudo (GOLDIM, 2007), é focado no estudo da farmacologia humana, determina a toxicidade, absorção, distribuição, metabolismo, excreção, duração de ação e interações.

No estudo clínico de Fase I, apesar do produto em investigação ter sido minuciosamente testado em estudos laboratoriais e em animais, os eventos adversos em humanos não podem ser completamente conhecidos antecipadamente, por este motivo esta fase pode estar associada a maiores riscos do que estudos de fases posteriores. Sabendo que os riscos imprevistos são sempre possíveis durante a fase inicial de estudos clínicos, o CEP deve certificar-se de que todos os aspectos de segurança possíveis estejam presentes caso ocorra um evento adverso sério inesperado (KALBERG; SPEERS, 2010).

2.2.2 Estudo Clínico de Fase II

Após concluída a Fase I com sucesso, inicia-se a Fase II que tem como objetivo avaliar a eficácia terapêutica e a segurança do novo produto em estudo

² Farmacocinética- Compreende o estudo dos mecanismos de absorção, distribuição, metabolização e excreção das drogas (fármacos) pelo organismo (PAGE et al., 2004).

(GOLDIM, 2007). Quando comparado com a fase I o número de participantes da pesquisa é maior, porém ainda limitado (100 a 200 participantes), são indivíduos-alvos, bem definido, relativamente homogêneo, que sofrem da enfermidade ou condição patológica para a qual o medicamento está sendo desenvolvido.

Nesta Fase II, uma faixa ampla de efeitos tóxicos pode ser detectada e têm a taxa mais alta de falhas de fármaco, e somente 25% dos fármacos inovadores passam para a próxima fase (KATZUNG, 2014). O estudo de Fase II requer importante cuidado em termos de condições adequadas para a sua realização, especialmente de recursos humanos e instalações de apoio, para o atendimento de eventos adversos, acompanhamento e monitoramento dos participantes (GOLDIM, 2007).

2.2.3 Estudo Clínico de Fase III

O estudo de Fase III tem como objetivo demonstrar ou confirmar o benefício terapêutico. O produto em estudo é comparado aos tratamentos padrões atuais para a doença relevante e envolve um número grande de participantes, geralmente 500 a 3.000 participantes (KALBERG; SPEERS, 2010). Esses estudos seguem um protocolo único, mesmo quando realizados em diferentes locais e executados por vários grupos de pesquisadores (GOLDIM, 2007).

Na Fase III explora-se o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento (BRASIL, 1997). O monitoramento clínico continuado dos estudos de Fase III é necessário para permitir o acompanhamento adequado, a fidedignidade e qualidade dos dados, o seguimento dos participantes da pesquisa e a avaliação dos eventos adversos. É especialmente relevante para os eventos adversos sérios, por envolverem a necessidade de hospitalização, ou o óbito de participantes de um projeto (MARODIN; GOLDIM, 2009). Certos efeitos tóxicos, em especial aqueles causados por processos imunológicos, podem se tornar aparentes pela primeira vez na Fase III (KATZUNG, 2014).

Devido ao grande tamanho amostral, acaba gerando um grande número de relatos de eventos adversos, que são comunicados a todos os pesquisadores e Comitês de Ética em Pesquisa dos centros participantes. Seria ideal que os relatos de eventos adversos fossem encaminhados na forma de um relatório consolidado,

com uma pré-análise sobre as suas repercussões e o tipo de relação possível com o uso do novo produto (GOLDIM, 2007). Quando os resultados da Fase III são satisfatórios e positivos, faz-se o pedido para permissão de comercialização do novo produto para os órgãos regulamentares competentes.

2.2.4 Estudo Clínico de Fase IV

O estudo de Fase IV, é um estudo de uso terapêutico, começa depois que um produto é aprovado para distribuição ou comercialização. São estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas e as estratégias de tratamento (BRASIL, 1997).

Compreende o monitoramento da segurança do novo fármaco sob condições reais de uso, em grande número de pacientes. A importância da notificação cuidadosa e completa de eventos adversos depois que a comercialização começa é apreciada pela observação de que muitos efeitos importantes induzidos por fármacos têm uma incidência de 1 em 10.000 ou menos e de que alguns eventos adversos podem só se tornar aparente depois da administração crônica. Portanto, os efeitos de fármacos com baixa incidência geralmente não são detectados antes da Fase IV, não importa quão cuidadosamente os estudos sejam executados (KATZUNG, 2014).

Os projetos de pesquisa de Fase IV seguem as mesmas diretrizes éticas e cuidados científicos aplicados a todas as investigações em seres humanos (GOLDIM, 2007).

2.3 FARMACOVIGILÂNCIA

A informação obtida nas várias fases de estudos clínicos até a aprovação do medicamento pela autoridade sanitária não é suficiente para prever o que ocorrerá na prática clínica cotidiana no tocante ao surgimento de reações adversas pouco frequentes ou naquelas de desenvolvimento lento, que são mais facilmente detectadas nas etapas posteriores à comercialização. A experiência demonstra que muitos eventos adversos, interações medicamentosas ou alimentares e fatores de

risco dos medicamentos são detectados somente após vários anos de comercialização (OPAS, 2011). Com o intuito de prevenir ou reduzir os efeitos nocivos sobre o paciente e conseqüentemente melhorar a saúde pública, é fundamental que haja mecanismos que permitam avaliar e controlar o grau de segurança do uso clínico dos medicamentos, ou seja, que conte com um sistema de farmacovigilância bem organizado.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 04 de 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, define farmacovigilância como as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos. Caracteriza que os efeitos adversos, são denominados nesta Resolução, de eventos adversos e são classificados como: Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos; Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos; Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; Interações medicamentosas; Inefetividade terapêutica, total ou parcial; Intoxicações relacionadas a medicamentos; Uso abusivo de medicamentos; Erros de medicação, potenciais e reais. Esta mesma resolução prevê que os detentores de registro de medicamentos devem: codificar, avaliar a gravidade, a causalidade e a previsibilidade das suspeitas das reações adversas recebidas (BRASIL, 2009b).

Um dos objetivos da farmacovigilância é a detecção de eventos não previstos ou não observados até a Fase III do estudo clínico, anterior à sua comercialização e quando aplicada reduz riscos e evita gastos excessivos em saúde pública (FREITAS; ROMANO-LIEBER, 2007). A farmacovigilância é necessária para prevenir o sofrimento humano induzido por medicamentos e evitar riscos financeiros associados com eventos adversos inesperados (OPAS, 2005b).

A farmacovigilância tem se fortalecido e se consolidando no país, sendo uma importante interface entre a prática clínica e a regulação de medicamentos; contribui para a melhoria da qualidade do arsenal terapêutico disponível e seu uso racional, uma vez que permite, entre outras coisas, a detecção precoce de problemas de segurança desconhecidos, identificação de fatores de riscos, a quantificação dos riscos e previne que os usuários sejam afetados desnecessariamente por tais problemas. Há possibilidade de que eventos adversos raros, porém graves (como os

que ocorrem com a frequência de, digamos, um em cinco mil), não sejam identificados nos estudos até a Fase III (IVAMA; SOUZA, 2005).

2.4 ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS INTERNACIONAIS

A implantação de leis, normativas, regulamentos, diretrizes e instruções acerca dos estudos clínicos cresceu muito nas últimas décadas, sendo resultado da necessidade de proteger e garantir a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa, dentro de um amplo princípio ético (KALBERG; SPEERS, 2010).

Oliveira e Elias (2012) destaca que no direito, a regulação é a atividade que consiste em assegurar, entre os direitos e as obrigações de cada indivíduo, o equilíbrio pretendido pela lei, dando ênfase a quatro ideias fundamentais da regulação: controle, equilíbrio, adaptação e direção. A regulação tem papel importante nos processos decisórios e de formulação de políticas públicas, está relacionada a capacidade de organização, planejamento e de exercício de poder; é um ato de regulamentar e de elaborar regras. A regulação está vinculada à ampla gama de distintas ações: regulamentação, fiscalização, controle, auditoria e avaliação.

Os regulamentos, normas, documentos de referência a padrões éticos e científicos de contexto internacional relacionados aos estudos clínicos, voltados para assegurar os direitos e os deveres dos pesquisadores, participantes da pesquisa e de toda comunidade científica foram sendo organizados e elaborados principalmente a partir do fim da segunda guerra mundial.

Em 1947, foi elaborado um importante documento de referência em estudos clínicos e considerado como um marco na história da humanidade, o Código de Nuremberg. Pela primeira vez foi estabelecida uma recomendação de repercussão internacional sobre os aspectos éticos envolvidos na pesquisa em seres humanos que previa, dentre outros princípios, o consentimento voluntário, a análise de riscos e benefícios da pesquisa, estudos prévios em animais, estudo conduzido por pesquisador qualificado e a liberdade do participante de poder se retirar no decorrer do estudo (GOLDIM, 1997; FISCHER, 2006). De todos os princípios deste Código, talvez o mais relevante e importante seja do consentimento ser dado de forma voluntária pelo participante da pesquisa (KIPPER, 2010). A partir do Código de Nuremberg, a legislação internacional foi aprimorada e adaptada ao avanço da

tecnologia e do método científico, sem abandonar suas premissas de proteção ao indivíduo (GOMES et al., 2018).

Em 1964, na 18ª Assembleia da Associação Médica Mundial (WMA) foi elaborado um outro documento de importância para os estudos clínicos, a Declaração de Helsinque. Este documento continha recomendações para orientar os médicos em pesquisa biomédica envolvendo seres humanos e a necessidade de os protocolos de pesquisa serem revistos por um comitê independente (FISCHER, 2006). A Declaração de Helsinque passou por várias revisões e a última ocorreu no Brasil, na cidade de Fortaleza em 2013 (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013).

Em 1972, com a divulgação do Estudo Tuskegee, que durou cerca de 40 anos (da década de 1930 a década de 1970), o Governo e o Congresso norte-americano criou a Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos em Pesquisas Biomédicas e Comportamentais nos EUA (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research). Esta comissão tinha como proposta identificar, aprofundar e definir os princípios éticos em estudos clínicos e após 04 anos de trabalho, em 1979 esta comissão promulgou o Relatório Belmont, também considerado um marco para os estudos clínicos (OLIVEIRA, 2006). O Relatório Belmont estabelece princípios básicos no campo da bioética como referência fundamental: O princípio do Respeito às pessoas ou autonomia que abrange os direitos de liberdade, privacidade, escolha individual que se materializa através da obtenção do consentimento livre e esclarecido; O princípio da Beneficência, que garante a segurança e bem-estar dos participantes do estudo através da avaliação criteriosa da relação risco-benefício, buscando o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos; O princípio da Justiça que engloba equidade, merecimento, implica um tratamento justo, equitativo e apropriado (KIPPER, 2010; CASTILHO; KALIL, 2005). Os direitos, segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa são os aspectos mais importantes que devem ser levados em consideração e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade (CONDE, 1998).

Em 1996, na Conferência Internacional sobre Harmonização, do inglês International Conference on Harmonization (ICH), foi elaborada a Diretriz de Boas Práticas Clínicas (Good Clinical Practice - GCP), que tem como objetivo oferecer um padrão de qualidade unificado de abrangência internacional em pesquisa

envolvendo humanos (KALBERG; SPEERS,2010). As Boas Práticas Clínicas foram harmonizadas para a Comunidade Européia, Estados Unidos e Japão e destacam em seus princípios, que devem ser implantados sistemas com procedimentos adequados que assegurem a qualidade de todos os aspectos envolvidos nos estudos clínicos, desde o planejamento, implementação, condução, registro e divulgação.

Boas Práticas Clínicas segundo o Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização é conceituado como:

Um padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos (CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO, 1996).

A adesão aos princípios de Boas Práticas Clínicas, incluindo a segurança adequada, é universalmente conhecida como um requisito fundamental para a realização de estudos envolvendo seres humanos. O padrão de GCP abrange instrumentos que devem ser rigorosamente seguidos na realização de estudos clínicos. O objetivo é garantir segurança e integridade aos participantes da pesquisa, além de obter resultados exatos com real contribuição no estudo realizado (LARANJEIRA et al., 2007).

2.5 ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS NACIONAIS

A maioria dos países do continente Americano não faz parte da ICH e para seguir os princípios éticos e científicos estabelecidos pela Declaração de Helsinque surgiu, na IV Conferência Pan Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, realizada na República Dominicana em 2005, um importante regulamento, o Documento das Américas. Os países participantes da elaboração desse Documento foram Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, Estados Unidos da América, México e Venezuela. O objetivo do Documento das Américas é propor diretrizes para as boas práticas clínicas que servem como fundamento para as

agências reguladoras, investigadores, comitês de ética, universidades e empresas (KRSTIC, 2013; OPASa, 2005).

No Brasil, a primeira regulamentação nacional sobre pesquisa clínica foi a resolução CNS nº 1 de 13 de junho de 1988, sendo a primeira resolução do Conselho Nacional de Saúde. Posteriormente, devido a pressões de diferentes segmentos envolvidos com a pesquisa e pelo pequeno impacto que esta norma vigente estava tendo, foi revogada em 1996 pela resolução CNS nº 196 de 10 de outubro de 1996 (GOLDIM, 2007). Esta resolução regulamentava a pesquisa envolvendo seres humanos e assegurava os direitos e deveres que dizem respeito a comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado e incorporava os quatro princípios básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça (KRSTIC,2013).

Em 2012, a resolução CNS nº 196 foi revogada por meio da homologação da resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012 que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e está em vigência até hoje. Esta nova resolução quando comparada com a anterior revela modificações significativas no reconhecimento de direitos protetivos e compensatórios dos participantes da pesquisa, realiza um movimento de ampliação da autonomia ou liberdade da escolha. É assegurado ao participante da pesquisa, caso seja sua vontade, de sair ou não do estudo, mesmo após ter sido iniciada. A resolução prevê principalmente os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes, pesquisadores e instituições, públicas ou privadas (CORRÊA; BRAUNER, 2017).

2.6 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A avaliação e o acompanhamento integral dos estudos clínicos se fazem necessários desde a primeira etapa e tem que envolver todos os participantes: as agências regulatórias, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), as indústrias farmacêuticas patrocinadoras, as universidades e os pesquisadores. Este acompanhamento tem como objetivo principal, proteger ativamente os participantes do estudo e profissionais envolvidos (GOLDIM et al., 2004).

Os Comitês de Ética em Pesquisa contribuem para a qualidade das pesquisas realizadas e para permitir a discussão do papel destes estudos no desenvolvimento

institucional e social da comunidade, e ainda para a valorização do pesquisador que recebe o reconhecimento de que sua proposta é eticamente adequada; além de promover atividades como palestras, seminários, cursos e estudos sobre protocolos de pesquisa (BRASIL, 2017). O Documento das Américas determina que o Comitê de Ética deve adotar o princípio da justiça, exigindo que os benefícios e os riscos da pesquisa sejam distribuídos de forma equitativa entre todos os grupos e classes sociais, considerando idade, sexo, situação econômica, cultura e etnia.

A resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, define COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP):

Colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) conforme Resolução CNS 196/96, criado para defender os interesses, segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos (BRASIL, 2012).

O sistema CEP/CONEP integra um organismo especializado em discutir e articular as questões éticas em pesquisa no país, é responsável por divulgar os entendimentos atinentes e publicar resoluções, em especial no que concerne a proteção dos participantes e além de ser responsável pelo registro, divulgação e controle dos estudos clínicos em andamento; constituem um sistema de referência mundial com destaque dentre os países sul-americanos (CORRÊA; BRAUNER, 2017).

A avaliação feita pelo CEP abrange a Instituição onde o projeto será realizado, a qualificação da equipe de pesquisadores, o processo de obtenção do consentimento informado, os aspectos metodológicos envolvidos e principalmente a relação risco-benefício do projeto, entre estes o monitoramento dos eventos adversos (EA) observados durante o estudo clínico (MARODIN; GOLDIM, 2009).

2.7 EVENTOS ADVERSOS

Um evento adverso em pesquisa clínica é:

Qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um paciente ou indivíduo em investigação clínica com produto farmacêutico e que não apresenta, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. Um

evento adverso pode ser então qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um produto medicinal (em investigação), seja ela relacionada ou não a este produto (CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO, 1996).

Nos estudos clínicos é importante saber distinguir evento adverso de “reação adversa”, pois estes termos ainda acarretam confusão e uma melhor compreensão ajudará na elaboração detalhada da notificação. A importância da harmonização do vocabulário na comunicação de Eventos Adversos é fundamental para evitar a utilização equivocada de palavras com sentido confuso ou ambíguo (MARODIN; GOLDIM, 2009).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) conceitua reação adversa como “reação nociva e não desejada que se apresenta após a administração de um produto medicinal, em doses utilizadas habitualmente na espécie humana para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença, ou para modificar qualquer função biológica” (OPAS, 2011).

O termo reação adversa é usado em estudos clínicos e implica que o produto do estudo tenha uma relação causal com um evento adverso (ALLAN, 1992), portanto, uma reação adversa ao medicamento é um evento adverso com uma ligação causal a uma droga (NEBEKER et al., 2004). O evento adverso em estudo clínico ocorre quando o participante do estudo tem alguma intercorrência durante a sua participação e esta intercorrência pode ou não estar relacionada ao produto sob investigação, assim, o evento adverso pode não ser uma reação adversa.

2.8 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

O elemento básico na vigilância da segurança de medicamentos é a informação, especificamente relatórios de eventos adversos. Quando os eventos adversos acontecem nos estudos clínicos a classificação destes é fundamental no processo de notificação e para isso os registros médicos e as documentações devem ser bem detalhados (KELLY, 2001). Conhecer de forma precisa a classificação dos eventos adversos é essencial para o pesquisador avaliá-lo no momento da notificação, além de aumentar a qualidade do estudo e a segurança do participante da pesquisa.

Os eventos adversos podem ser classificados quanto à Previsibilidade, Frequência, Gravidade/Severidade, Causalidade e Seriedade (MARODIN; GOLDIM, 2009).

2.8.1 Eventos Adversos quanto à Previsibilidade

Quanto à previsibilidade, os eventos adversos são classificados em eventos adversos previstos e imprevistos. Os previstos são aqueles já descritos na literatura, relatados em estudos anteriores, na monografia do produto, no manual do investigador, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou no protocolo do estudo. Os eventos adversos imprevistos são aqueles cuja natureza ainda não foram descritos em situações anteriores (MARODIN; GOLDIM, 2009). O pesquisador e o Comitê de Ética em Pesquisa devem dar total importância ao monitoramento e avaliação deste evento adverso, pois geram novas informações e podem alterar todo o decurso do projeto de pesquisa.

2.8.2 Eventos Adversos quanto à Frequência

A frequência dos eventos adversos permite classificá-los de forma qualitativa ou quantitativa e para caracterizá-los dependem de informações originadas em estudos anteriores: Muito comuns quando sua frequência é igual ou maior de 10%; comuns, a variação da frequência é maior ou igual a 1% e menor do que 10%; incomuns, quando a frequência é maior ou igual a 0,10% e menor que 1%; raros, quando os eventos adversos apresentam-se na faixa de frequência maior ou igual a 0,01% e menor que 0,10% e muito raros quando os eventos adversos apresentam frequência menor que 0,01% (MARODIN; GOLDIM, 2009).

2.8.3 Eventos Adversos quanto à Gravidade/Severidade

A gravidade, também denominada severidade dos eventos adversos, corresponde à intensidade da intercorrência verificada e são classificados em leves, moderados, graves e letais.

A presença de eventos adversos graves associados a um medicamento aumenta significativamente o custo de um ensaio clínico que avalia a eficácia desse

medicamento (ROSES, 2002 apud CASTILLEJOS-LÓPEZ, 2006). Eventos adversos leves, quando são assintomáticos ou leves sintomas de curta duração, apresentam apenas observações clínicas ou de diagnóstico, sem necessidade de intervenção nem suspensão da terapêutica e que não afetam substancialmente a vida normal do participante da pesquisa. Os eventos adversos moderados são aqueles que indicam intervenção mínima, local ou não invasiva, alteram a atividade normal do participante da pesquisa, como falta ao trabalho ou colégio, resultam até mesmo em incapacidade transitória, porém sem sequelas e podem provocar ou prolongar uma hospitalização. Os eventos adversos graves, são aqueles que ameaçam diretamente a vida do participante da pesquisa, resultando em incapacidade permanente ou significativa e que precisam de intervenções para prevenir sequelas, requer interrupção do tratamento específico, indicam hospitalização ou prolongamento desta. Os eventos adversos letais são aqueles que contribuem direta ou indiretamente ao óbito do participante da pesquisa.

2.8.4 Eventos Adversos quanto à Causalidade

A classificação quanto a causalidade é fundamental nos estudos clínicos e requer perícia do pesquisador, sendo um fator importante na determinação do perfil de segurança da intervenção realizada em um estudo clínico, pois uma má avaliação da causalidade pode gerar conclusões errôneas (ALLAN, 1992).

A avaliação da causalidade faz parte do processo de diagnóstico de eventos adversos, estabelecendo a relação entre uma intervenção realizada e um evento adverso suspeito. A dificuldade está em definir se um determinado quadro clínico foi induzido ou não por esta intervenção. Para pesquisar relação de causalidade quando um evento adverso acontece os registros médicos bem detalhados são fundamentais para obter dados (KELLY, 2001) e o preenchimento minucioso das notificações dos eventos adversos com dados clínicos bem especificados, principalmente com avaliações de causalidade, reflete na melhoria da segurança de produtos farmacêuticos, por isso é importante ter disponíveis informações necessárias para avaliar a causalidade (DORR et al., 2009). A força de uma associação causal pode ser revista à medida que mais informações se tornam disponíveis (NEBEKER et al., 2004).

Vários métodos de avaliação da causalidade de eventos adversos foram publicados na literatura e atualmente são usados em todo o mundo. No entanto, em estudos clínicos, não existe um método internacional de "padrão-ouro" para a avaliação da causalidade. Com base neste princípio, as diretrizes do ICH permitem a possibilidade de fornecer vários resultados da avaliação da causalidade usando um ou mais métodos (OLIVIER et al., 2016).

Quanto à causalidade, os eventos adversos podem ser classificados de diferentes formas. A classificação da OMS, por exemplo, estabelece características para cada parâmetro dependendo do grau de certeza da relação causa-efeito. São chamadas categorias de causalidade WHO-UMC e são classificadas em 06 categorias: Certa/definida, Provável, Possível, Improvável, Condicional/Não-classificada e Inacessível/Inclassificável (OPAS, 2005b). Para classificar a relação usando um dos termos, os aspectos observados devem estar razoavelmente dentro dos critérios apresentados. São elas:

Certa/Definida: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal plausível em relação à administração da intervenção e que não pode ser explicado por doença de base nem pelo efeito de outras intervenções. A resposta à interrupção ou retirada da intervenção deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser definitivo do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico e se necessário, pode-se lançar mão de um teste de reexposição à intervenção para obter resultados conclusivos.

Provável: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração da intervenção, improvável que seja atribuído a uma doença intercorrente ou outra intervenção. Apresenta resposta clinicamente razoável à interrupção ou retirada da intervenção e a reexposição não é necessária para completar esta definição.

Possível: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração da intervenção, pode ser explicado também por doença de base ou outras intervenções. Informação sobre a retirada ou interrupção da intervenção pode estar faltando ou não estar clara.

Improvável: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais que se manifesta com uma sequência temporal improvável (mas não impossível) em relação ao momento à administração da intervenção; pode ser explicado de modo mais plausível pela doença de base ou pelo efeito de outros tratamentos.

Condicional/Não Classificada: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais; a sequência temporal é razoável. A reação não seria explicada pelo estado clínico subjacente do paciente, mas o quadro apresentado não é conhecido como efeito indesejável da intervenção utilizado. São necessários mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sendo investigados.

Inacessível/Inclassificável: A narrativa do relato sugere uma reação adversa que não pode ser classificada porque a informação é insuficiente ou contraditória e cujos dados não podem ser verificados ou completados.

2.8.5 Eventos Adversos quanto à Seriedade

Quanto à seriedade, os eventos adversos podem ser classificados como sérios e não-sérios, em função da consequência resultante de sua ocorrência (MARODIN; GOLDIM, 2009). Evento Adverso Sério (EAS) é qualquer ocorrência médica desfavorável sofrida por um participante de pesquisa que resulta em: morte; ameaça ou risco de vida; hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, excetuando-se as cirurgias eletivas e as internações previstas no protocolo; incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita ou defeito de nascimento e a ocorrência médica significativa (BRASIL, 2013). Evento adverso não-sério é qualquer evento adverso, que não preenche os critérios de evento adverso sério.

Nos estudos clínicos a equipe de pesquisa necessita estar preparada para a identificação e o correto manejo dos possíveis eventos adversos apresentados durante toda a fase do estudo, garantindo segurança, assistência de qualidade e colaborando para o sucesso do estudo. É tarefa do pesquisador e uma obrigação ética comunicar ao CEP todos os eventos adversos sérios, identificados no decorrer do estudo; este ato está relacionado ao conhecimento, à competência e à responsabilidade do profissional.

2.9 MONITORAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

Nos estudos clínicos nenhum produto de investigação é totalmente seguro, não se pode trabalhar com risco igual a zero, podem ocorrer eventos adversos e reações adversas, e um dos objetivos dos estudos clínicos pode ser justamente este, saber mais informações sobre a segurança do produto investigado. O princípio da beneficência exige que o delineamento do estudo clínico seja fundamentado cientificamente e que seja possível aceitar os riscos considerando-se os prováveis benefícios. Os riscos podem ser minimizados, monitorando os participantes do estudo para ocorrência de eventos adversos (HULLEY et al., 2008).

O participante de pesquisa deve receber todas informações sobre os possíveis riscos e benefícios do estudo, que devem estar descritos no TCLE, sempre garantindo a beneficência, o respeito à pessoa, a justiça e a precaução. O Termo de Consentimento deve permitir uma adequada compreensão do que será feito ao longo de todo o projeto, com os dados e informações dele decorrentes, quais os procedimentos, riscos, desconfortos e benefícios assim como as garantias dos participantes (GOLDIM, 2006). A CONEP entende o consentimento como livre por não poder haver nenhum tipo de limitação a influenciar a vontade e a decisão do participante de pesquisa, e esclarecido na medida em que se considera que o compromisso com o participante de pesquisa não é apenas o de informar, mas o de esclarecer (CASTILHO; KALIL, 2005).

O monitoramento dos eventos adversos deve ser crítico e ágil, sendo uma atividade fundamental a ser desenvolvida pelo Comitê de Ética em Pesquisa no decorrer do andamento dos protocolos de pesquisa e mesmo os CEP que não tem experiência em avaliação de EA, recursos ou pessoas disponíveis para executar esta tarefa, devem buscar alternativas que resultem em um aumento de efetividade do processo de avaliação dos relatos de eventos adversos encaminhados (WOLLMANN et al., 2007). Os fundamentos éticos para avaliação do risco, comunicação e acompanhamento dos eventos adversos são baseados nos princípios da Beneficência, Respeito às Pessoas, Justiça e Precaução (MARODIN, 2008).

Os eventos adversos apresentados em estudos clínicos podem comprometer a segurança do participante de pesquisa e inclusive por sua vida em risco. Quando

ocorre um evento adverso deve haver vigilância constante durante todo o período e fases dos estudos, com acompanhamento integral do participante de pesquisa e intervenções rápidas, sendo fundamental a compreensão de como e do porquê de sua ocorrência, tornando o estudo mais seguro para o participante de pesquisa (ROQUE; MELO, 2010; PEDROSO, 2012).

A prevenção de danos à saúde ao participante de pesquisa é o objetivo principal no processo de avaliação do risco de ocorrência de eventos adversos e cabe ao pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente ao evento adverso ocorrido e o CEP deve avaliar as condutas tomadas pelo pesquisador quanto a segurança dos participantes envolvidos (HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ, 2018; CONDE, 1998). Uma das medidas que podem ser adotadas é o monitoramento dos eventos adversos e treinamento da equipe do estudo sobre como identificar e responder aos eventos adversos graves. Quando os danos estiverem claramente presentes no estudo e superarem os benefícios, o estudo deverá ser suspenso (HULLEY et al., 2008).

A gestão de eventos adversos de forma articulada promovida pelos CEP atualmente é limitada, na maioria das vezes sua função está reduzida a tomar nota da ocorrência desses eventos, a partir da informação oferecida pelos pesquisadores dos estudos, mas em muitos casos sem a existência clara dos processos que foram realizados para minimizar a ocorrência destes eventos e das complicações associadas. Um dos fatores desta limitação dos CEP seria a inexistência de modelos únicos legalmente validados no Brasil para avaliação de eventos adversos. A necessidade de acompanhamento adequado da pesquisa, bem como a análise de eventos adversos relatados em estudos clínicos, deve ser uma prioridade para os diferentes sistemas de vigilância da saúde, especialmente os Comitês de Ética em Pesquisa (NOVAES et al., 2015).

2.9.1 Regulamentos nacionais e os eventos adversos

O conhecimento geral e a familiaridade com os regulamentos específicos para os estudos clínicos são essenciais para os pesquisadores, pois não apenas direcionam para a importância dos registros e notificações dos eventos adversos, mas determinam a estrutura dos dados de segurança (ALLAN, 1992).

No Brasil, algumas diretrizes e normas foram elaboradas para assegurar as Boas Práticas Clínicas e refletem a importância do pleno monitoramento dos eventos adversos em estudos clínicos.

A Instrução Normativa nº 04, de 11 de maio de 2009, elaborado pela ANVISA (BRASIL, 2009a), que trata da inspeção para verificação do cumprimento de Boas Práticas Clínicas, dispõe sobre um guia de inspeção e apresenta em seu roteiro, nos itens relacionados a sistema de garantia de qualidade e documentos gerais, questionamentos ligados diretamente a eventos adversos, o que evidencia a importância das notificações de serem realizadas de forma correta e nos prazos adequados. Entre os questionamentos destacam-se:

- B-15 Os eventos adversos e eventos adversos graves foram notificados de acordo com o POP (Procedimento Operacional Padrão) e requisitos regulatórios?
- C.2.1.12 Todos os eventos adversos foram relatados para o patrocinador (se aplicável)?
- C.2.1.13 Os eventos adversos graves foram notificados para o patrocinador dentro do prazo de 24 horas?
- C.2.1.14 Os eventos adversos graves foram notificados para ANVISA e CEP (se aplicável)?
- C.3.1.9 Existe acompanhamento de pacientes com eventos adversos relatados pelo investigador de acordo com o protocolo?

O Documento das Américas (OPAS, 2005a) também traz, em várias de suas diretrizes, citações que fazem menção direta a monitoramento e notificação de eventos adversos. Em uma de suas diretrizes relata sobre os cuidados que o pesquisador ou instituição deve prestar ao participante da pesquisa caso ocorra quaisquer eventos adversos:

- 5.4.2 Durante e após a participação de um sujeito em uma pesquisa, o pesquisador/instituição deve assegurar que lhe seja dada atenção médica adequada quanto a quaisquer eventos adversos, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, relacionadas ao estudo.

Sobre as notificações dos eventos adversos a serem realizados e a quem deve ser reportado o Documento das Américas (OPAS, 2005a) descreve:

- 5.11.1 Todos os eventos adversos graves (EAG) devem ser relatados imediatamente ao patrocinador, exceto os EAG que o protocolo ou outro documento

(por exemplo, a Brochura do Pesquisador/Investigador) identifica como não necessário relatar imediatamente.

- 5.11.2 Os eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificadas no protocolo como críticos às avaliações de segurança devem ser relatados ao patrocinador, de acordo com as exigências de relato e dentro dos períodos de tempo especificados pelo patrocinador no protocolo.
- 6.17.1 O patrocinador deve expedir o relato a todos os pesquisadores/instituições envolvidos, ao Comitê de Ética Independente (CEI) /Comissão Institucional de Revisão (CIR), quando exigido, bem como às autoridades regulatórias sobre todas as reações adversas a medicamentos, tanto graves quanto inesperadas.
- 6.18.4 (m) (III) Eventos adversos, medicações concomitantes e doenças intercorrentes são relatadas em conformidade com o protocolo nos Formulários de Relatos de Caso (CRF).
- 6.18.4 (o) Determinação de todos os eventos adversos (EA) são relatados apropriadamente dentro dos períodos de tempo exigidos pelas BPC, pelo protocolo, pelo CEI/CIR, pelo patrocinador e pelas exigências regulatórias aplicáveis.

Outra Resolução da ANVISA que regulamenta e define procedimentos para realização dos ensaios clínicos com medicamentos para fins de registro no Brasil é a RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015, muitos dos seus artigos e parágrafos definem sobre o monitoramento e notificação de eventos adversos (BRASIL, 2015), dentre eles destacam-se:

- Art. 55. O patrocinador deve monitorar todos os eventos adversos, inclusive os eventos adversos não graves, durante o desenvolvimento do medicamento experimental.
- Art. 56. O patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.
- Art. 58. No caso de evento adverso grave ocorrido durante a condução do ensaio clínico em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, o

patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente.

- Art. 61. O investigador deve comunicar a ocorrência de todos os eventos adversos ao patrocinador, devendo fornecer qualquer informação requisitada e manifestar sua opinião em relação à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.

A Norma operacional nº 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde que dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil, também descreve sobre a tramitação de eventos adversos sérios:

“Os relatórios de pesquisa devem ser enviados semestralmente, comunicando ao CEP a ocorrência de eventos adversos esperados ou não esperados. O CEP assumirá, com o pesquisador, a corresponsabilidade pela preservação de condutas eticamente corretas no projeto e no desenvolvimento da pesquisa, cabendo-lhe, ainda, comunicar à CONEP e à Anvisa a ocorrência de eventos adversos graves” (BRASIL, 2013).

Outras resoluções e normativas nacionais relacionados a estudos clínicos também apontam observações sobre eventos adversos, dentre elas temos a Resolução do CNS nº 251 de 07 de agosto de 1997 que aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos (BRASIL, 1997).

A Resolução nº 346 de 13 de janeiro de 2005 que regulamenta a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema CEP-CONEP também estabelece sobre a notificação de eventos adversos:

“apenas o CEP do primeiro centro se encarregará das notificações à CONEP em caso de eventos adversos sérios ocorridos em centros estrangeiros, interrupções das pesquisas ou modificações relevantes, mantendo-se as notificações necessárias de cada pesquisados ao CEP local” (BRASIL, 2005).

“em caso de evento adverso ocorrido no país, o pesquisador responsável do centro onde ocorreu, após análise, deverá notificar ao CEP e este, em caso de evento adverso sério, à CONEP” (BRASIL, 2005).

2.9.2 Formulários de Notificação de Eventos Adversos

A CONEP elaborou, no ano de 2011, um formulário para a submissão de Eventos Adversos Sérios. Este formulário destina-se ao preenchimento de EAS que possuam relação de causalidade com o Fármaco/Produto sob investigação. O pesquisador deve preencher os itens 1 a 15 do formulário e o item 16 cabe ao CEP o preenchimento com um parecer sobre o EAS relatado. O formulário segue sendo utilizado como instrumento para submissão de eventos adversos sérios à CONEP e deve ser encaminhado em via digital com recurso que permita selecionar e “copiar/colar” o texto (BRASIL, 2011).

Em caso de ensaio clínico desenvolvido todo ou em parte no Brasil com medicamento experimental ou para fins de registro, deve-se seguir a RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Neste caso os eventos adversos graves inesperados, com relação de causalidade, definida, provável ou possível, deverão ser notificados por meio de um formulário eletrônico, o Formulário para Notificação de Eventos Adversos Graves em Ensaio Clínicos com Medicamento ou Produtos Biológicos – NOTIVISA (BRASIL, 2015).

Em estudos clínicos internacionais multicêntricos, os eventos adversos ocorridos nos centros fora do Brasil, normalmente são encaminhados pelo patrocinador às agências reguladoras internacionais, através do formulário CIOMS ou do formulário MedWatch/FDA. O formulário CIOMS é específico para notificar suspeita de eventos adversos, já o formulário MedWatch/FDA é mais abrangente, além da notificação do relato de eventos adversos, com ele notifica-se problemas relacionados a produtos e erros de uso de produtos, seja medicamentos, dispositivos médicos, suplementos nutricionais, cosméticos e alimentos.

3 JUSTIFICATIVA

A realização de estudos clínicos é de grande importância, promove avanços, benefícios para a sociedade, gera novos conhecimentos e melhorias à assistência. Os estudos clínicos devem ser realizados de acordo com os princípios éticos e na qualidade dos dados. Para isso, todos os agentes envolvidos na realização de um estudo, tais como a autoridade regulatória de medicamentos, o patrocinador do estudo, o pesquisador clínico (investigador) e o comitê de ética devem estar qualificados em termos de formação, treinamento e experiência para desempenhar em harmonia dentro de um rigoroso padrão de interação suas respectivas tarefas. Entre essas tarefas encontra-se a avaliação, notificação e monitoramento dos eventos adversos graves.

Há um crescente aumento em estudo clínico realizado no Brasil, novas substâncias biológicas e procedimentos são estudados, novas instituições e pesquisadores participam e ainda verifica-se a escassez de orientação, avaliação e estudos em eventos adversos. Realizar medidas e estratégias de apoio para que os pesquisadores notifiquem os eventos adversos apresentados durante o estudo, para todos os órgãos necessários, principalmente aos CEP é uma tarefa importante e um esforço para assegurar as Boas Práticas Clínicas.

Quando o profissional envolvido em um estudo clínico, dispõe de uma ferramenta que oriente, facilite e agilize a notificação destes eventos, como um manual, possibilita uma maior segurança e proteção para todos os envolvidos, principalmente para os pesquisadores e para os Comitês de Ética em Pesquisa com pouca experiência na avaliação destes eventos adversos, além de promover um aumento de efetividade do processo de avaliação destes relatos.

O manual é uma tecnologia impressa, mas pode ser disponível via digital, através de acesso à internet, desponta como dispositivo para auxiliar na condução de orientações a uma atividade fixa e provocar intervenção sobre uma determinada situação prática.

O HUCAM dispõe de um CEP local, desenvolve estudos clínicos patrocinado e acadêmico, mas não possui manual ou algum outro material de orientação específico para notificações de eventos adversos em estudos clínicos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar um manual de procedimentos para notificação de eventos adversos em estudos clínicos no Brasil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão de literatura sobre estudos clínicos e os procedimentos de notificação de eventos adversos.
- Estudar a estrutura normativa no Brasil sobre estudos clínicos e a notificação de eventos adversos.
- Estudar a forma e o conteúdo adequado para a elaboração de um manual de procedimentos para notificação de eventos adversos no Brasil, especificamente nos seguintes aspectos: compreensão geral, linguagem, formato, apresentação e organização do conteúdo.
- Qualificar a versão piloto do manual por meio de um painel de especialistas sobre o conteúdo do manual.

5 MÉTODO

Este estudo de abordagem qualitativa foi realizado em quatro etapas. As etapas foram definidas a partir do artigo de ECHER (2005), que orienta sobre a elaboração de manuais para o cuidado em saúde. Antecipadamente a execução das etapas do estudo, o projeto foi encaminhado para avaliação dos comitês de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM). O projeto (CAAE 70323417.6.1001.5327) foi aprovado pelo CEP/HCPA e pelo CEP/HUCAM e teve início somente a partir da aprovação pelos dois comitês.

O quadro abaixo apresenta um resumo das etapas que foram realizadas no decorrer deste estudo:

Quadro 1- Etapas do estudo

ETAPA	DENOMINAÇÃO DA ETAPA	RESUMO DA ETAPA
1	Selecionar e definir os conteúdos do manual	Realização de pesquisa documental e definição dos conteúdos para inserção no manual.
2	Elaborar um manual piloto	Elaboração de uma versão piloto do manual de procedimentos para notificação de eventos adversos em estudos clínicos.
3	Qualificar o manual por um painel de especialistas	Avaliação do manual piloto por um painel de especialistas por meio de leitura do material e respostas a um questionário.
4	Analisar os questionários de avaliação e finalizar o manual	Análise do conteúdo dos dados coletados do questionário e alterações do manual visando o aperfeiçoamento.

ETAPA 1 – Selecionar e Definir os Conteúdos do Manual

Nesta etapa, inicialmente, foi realizada uma pesquisa documental sobre eventos adversos em estudos clínicos, buscando:

- Artigos científicos;
- Guias atuais de Boas Práticas Clínicas;
- Resoluções, instruções normativas, portarias e leis vigentes no Brasil.

A busca por artigos científicos relacionados ao tema foi realizada nas bases de dados Scielo e Pubmed. Foram utilizadas algumas palavras-chaves: "adverse events", "serious adverse events", "*adverse drug events*", "*clinical trials*", "*reporting*", "*institutional review board*". Foram selecionados artigos disponíveis gratuitamente nas bases de dados pesquisadas, no idioma português, inglês e espanhol e não houve restrição quanto à data de publicação.

Foi realizada pesquisa em páginas da internet que abordam o tema estudo clínico, visando localizar guias atuais de Boas Práticas Clínicas, bem como pesquisa nas páginas da CONEP e da ANVISA, para localizar os documentos referentes à estrutura normativa no Brasil.

A definição do conteúdo do manual foi feita após a realização de um estágio, pelo mestrando, na Unidade de Assuntos Regulatórios em Pesquisa (UARP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, vinculada ao Serviço de Bioética da instituição. O mestrando realizou um estudo observacional, verificando como acontece o fluxo de notificação de eventos adversos em estudos clínicos em uma Instituição de referência como o HCPA e os documentos e materiais pertinentes. O termo de compromisso para utilização de dados institucionais (Apêndice A) foi assinado pelos pesquisadores.

Etapa 2 – Elaborar um Manual Piloto

Nesta etapa, após a seleção e definição dos conteúdos, foi realizada a digitação, ilustração e diagramação, elaborando-se a versão piloto do Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos.

O conteúdo do manual foi organizado em capítulos, destacando aspectos indispensáveis para realizar as notificações de eventos adversos em estudos clínicos.

Como recursos visuais, foram utilizadas tabelas e fluxogramas, por serem ferramentas simples e objetivas que permitem um entendimento rápido para orientar a notificação de eventos adversos em estudos clínicos, aos órgãos pertinentes que devem ser notificados.

Para confecção e modelagem das tabelas, fluxogramas e da capa do manual foi utilizado o software “Adobe Illustrator” que é um editor de imagens para a criação vetorial e ilustração gráfica.

Após a avaliação pela equipe de pesquisa de que o material estava adequado, a impressão foi realizada em formato livreto.

Etapa 3 – Qualificar o Manual por um Painel de Especialistas

Após a finalização do manual piloto, foram convidados seis pesquisadores para formar um painel de especialistas e fazer a avaliação do manual. Como critério de inclusão, os especialistas tinham que ter experiência em estudos clínicos acadêmico e/ou patrocinado, ser docente ou funcionário (técnico) do HUCAM e ser profissional de saúde. Para saber quais os pesquisadores que atuavam ativamente dentro da instituição foi feito contato previamente com o Comitê de Ética e Pesquisa e a Gerência de Ensino e Pesquisa do HUCAM.

Painel de especialistas constitui uma forma de obter percepções de especialistas, reúne várias pessoas consideradas capazes para o tratamento das questões envolvidas no objetivo da pesquisa. Os painéis devem investigar e estudar temas determinados e dar suas conclusões e recomendações. É justamente essa competência de seus membros o que caracteriza o painel de especialistas como técnica de pesquisa (PINHEIRO et al, 2013).

O convite individual foi feito pessoalmente pelo mestrando a cada componente do painel de especialistas, explicando verbalmente o estudo e a razão dele ter sido convidado. Depois de aceito o convite, foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que constava de informações sobre os procedimentos do estudo (Apêndice B).

O manual piloto impresso e um questionário de avaliação para ser respondido (Apêndice C) foram entregues a cada integrante do painel de especialistas, dentro de um envelope. Para uma melhor análise de todo conteúdo do manual, os especialistas tiveram um período de dez dias para responder ao questionário e entregar o envelope.

Cada componente do painel de especialistas foi orientado a fazer uma leitura minuciosa de todo conteúdo do manual piloto, avaliá-lo e registrar as suas percepções e opiniões sobre o manual elaborado, em questionário estruturado com 11 questões. Das 11 questões, 8 eram questões fechadas que apresentavam frases afirmativas, com cinco opções de escolha, indicando um nível específico de concordância ou discordância e que estavam relacionados a frase apresentada; uma destas questões também continha uma pergunta aberta. Neste questionário, 2 questões foram formuladas com frases interrogativas com duas opções de respostas: sim e não, e que também apresentavam uma pergunta aberta. A última questão foi elaborada para que o pesquisador pudesse descrever sugestões e mudanças no manual.

Este questionário foi elaborado pelos próprios autores e visou identificar, por meio da opinião e avaliação crítica dos integrantes do painel de especialistas, quais parâmetros deveriam ser modificados e/ou acrescentados para melhoria do manual. Dentre os parâmetros avaliados destaca-se o conteúdo das informações, a qualidade da linguagem, a forma e a disposição das informações e a clareza.

Após a entrega do envelope aos especialistas, estes, à medida que terminavam de responder o questionário, entravam em contato com o mestrando, o qual ia pessoalmente receber o material.

Etapa 4 – Analisar os Questionários de Avaliação e Finalizar o Manual

A partir dos questionários de avaliação respondidos pelo painel de especialistas, foi feita análise qualitativa do conteúdo dos dados coletados. As respostas, as opiniões e as sugestões foram consideradas e a equipe de pesquisa realizou as alterações possíveis no manual. As alterações foram feitas com o propósito de aprimorar o manual, melhorando o conteúdo, o texto e a diagramação.

6 RESULTADOS

6.1 PESQUISA DOCUMENTAL

A pesquisa de artigos nas bases de dados Scielo e PubMed ocorreu em setembro de 2017. O quadro 2 apresenta as palavras-chaves, base de dados pesquisadas e o quantitativo de artigos encontrados e selecionados para leitura.

Quadro 2 – Fontes de pesquisa

PALAVRAS-CHAVES	FORTE DE PESQUISA	ARTIGOS ENCONTRADOS	ARTIGOS SELECIONADOS
“serious adverse events”	SCIELO	75	2
“adverse events” and “clinical trials”	SCIELO	83	6
“serious adverse events” and “clinical trials”	SCIELO	14	1
“adverse events” and “reporting”	SCIELO	54	0
“serious adverse events” and “reporting”	SCIELO	04	0
	SCIELO	01	0
“adverse drug events”	PUBMED	2592	-
	SCIELO	38	02
“adverse drug events” and “clinical trials”	PUBMED	102	11
	SCIELO	01	01
“adverse drug events” and “reporting”	PUBMED	610	15
	SCIELO	09	0
“serious adverse drug events”	PUBMED	73	1
“serious adverse drug events” and “clinical trials”	PUBMED	08	02
“serious adverse drug events” and “reporting”	PUBMED	21	01
“adverse drug events” and “clinical trials” and “reporting”	PUBMED	26	09
“serious adverse drug events” and “clinical trials” and “reporting”	PUBMED	03	02
“adverse drug events” and “institutional review board”	PUBMED	04	02
“serious adverse drug events” and “institutional review board”	PUBMED	02	02
TOTAL			57

Os artigos encontrados foram selecionados e triados a partir do título e do resumo, os quais tinham que estar relacionados a eventos adversos em estudos clínicos e terem sido publicados em português, espanhol e/ou inglês. Foram selecionados 57 artigos científicos de interesse para o assunto estudado. Contudo, 31 deles estavam repetidos, assim selecionou-se 26 artigos para leitura. Não foi obtido o acesso a 2 artigos. Após a seleção, foi feita uma leitura completa e análise detalhada dos artigos, verificando sua pertinência ou não para o conteúdo do manual.

A partir da pesquisa em páginas da internet que abordam o tema estudo clínico, foi verificado que os documentos, Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6) e Documento das Américas, seguem sendo guias de Boas Práticas Clínicas amplamente utilizados pelos pesquisadores, assim como a Declaração de Helsinque.

O quadro 3 apresenta os documentos localizados referentes à estrutura normativa no Brasil sobre estudos clínicos e a notificação de eventos adversos

Quadro 3 – Documentos nacionais sobre estudos clínicos e a notificação de eventos adversos

PÁGINA DA INTERNET	DOCUMENTO
Agência Nacional de Vigilância Sanitária	Instrução Normativa da ANVISA 04/2009 Resolução da ANVISA 09/2015
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa	Carta Circular do Conselho Nacional de Saúde 08/2011 Norma operacional do Conselho Nacional de Saúde 001/2012 Norma operacional do Conselho Nacional de Saúde 001/2013 Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/1997 Resolução do Conselho Nacional de Saúde 346/2005 Resolução do Conselho Nacional de Saúde 441/2011 Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012

Os materiais reunidos nesta etapa serviram de embasamento teórico para elaboração do texto do manual produzido.

6.2 MANUAL VERSÃO PILOTO

O manual piloto foi produzido inicialmente com 10 capítulos, que foram elaborados de maneira a ter uma ordem para que o pesquisador-leitor entenda os processos de notificação de eventos adversos do modo mais fácil e compreensível. Os capítulos descrevem informações importantes sobre eventos adversos em estudos clínicos e as notificações para os órgãos pertinentes.

O tópico “Apresentação”, que antecede os capítulos, informa para quem o manual é dirigido, o seu objetivo e o que tem disponível em seu conteúdo. Também foi elaborada a lista de todas as siglas presentes no manual. Para o pesquisador-leitor encontrar o conteúdo desejado mais facilmente, foi feita a enumeração ordenada das principais divisões, o “Sumário”.

No primeiro capítulo do manual, “Introdução”, é abordada a importância da notificação dos eventos adversos em estudos clínicos com base nos fundamentos éticos, para que o pesquisador-leitor compreenda o quanto é importante o seu papel frente aos eventos adversos que possam surgir nos estudos clínicos sob sua responsabilidade.

No segundo capítulo, “Documentos de Referência”, foram elencados os regulamentos específicos para os estudos clínicos que estão em vigor, de âmbito nacional e internacional, relevantes para a notificação e o monitoramento de eventos adversos.

No terceiro capítulo, “Definição de Evento Adverso”, destacou-se como elemento importante, o conceito de evento adverso em estudo clínico, seguindo as diretrizes de Boas Práticas Clínicas dispostas no Documento das Américas e no Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização.

No quarto capítulo do manual, “Classificação dos Eventos Adversos”, os diferentes tipos de classificação dos eventos adversos foram esclarecidos, uma vez que é fundamental o pesquisador conhecê-los de forma precisa, para que possa melhor avaliar os eventos adversos e notificá-los adequadamente.

No quinto capítulo, “Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos”, inicialmente foram apresentados os formulários que são utilizados para encaminhar as notificações aos órgãos regulatórios de pesquisa. Em seguida, foi feito um passo a passo para que o pesquisador possa saber quais eventos adversos devem ser notificados conforme sua classificação, quem tem a obrigação de notificar, para quem notificar, como ele deve notificar e o período para realizar a notificação. As informações foram disponibilizadas conforme os tipos de estudos clínicos: acadêmico, patrocinado e os ensaios clínicos com medicamento experimental. Para uma melhor compreensão, visualização e entendimento do texto foram confeccionados tabelas.

No sexto capítulo, “Fluxogramas”, foram apresentados três fluxogramas para a notificação de eventos adversos conforme os tipos de estudos clínicos: o acadêmico, o patrocinado e os ensaios clínicos com medicamento experimental. Os fluxogramas produzidos foram elaborados com base nos documentos de referência em vigor e estão relacionados às tabelas que foram disponibilizadas no capítulo anterior.

No sétimo capítulo, “Informações para contato com comitês de ética e pesquisa”, foram incluídos os telefones e e-mails de vários CEP do Brasil, separados por região, e que estão ligados aos hospitais públicos federais administrados pela rede EBSEH. Este capítulo foi elaborado, tendo em vista que a forma de encaminhamento das notificações de eventos adversos aos CEPs pode variar entre as instituições.

No oitavo capítulo, “Referências”, foram apresentadas as 25 referências que serviram como base para elaboração do manual e foram citadas no decorrer do texto.

No nono capítulo, “Glossário”, elencou-se em ordem alfabética os conceitos de termos de importância para conhecimento do pesquisador-leitor, citados no decorrer do texto do manual.

No décimo e último capítulo do manual, “Anexos”, encontram-se os formulários (nacionais e internacionais) que devem ser utilizados para notificação dos eventos adversos: o Formulário de Notificação de Eventos Adversos Sérios a

CONEP, o Formulário internacional CIOMS, o Formulário internacional MedWatch e o Formulário de Notificação de Eventos Adversos Graves em Ensaios Clínicos.

Os autores realizaram minuciosa verificação de todo conteúdo do manual piloto e, após definido que o material estava adequado, realizou-se a impressão. O manual foi impresso em formato de livreto, com medidas de 16 x 25 cm.

6.3 PAINEL DE ESPECIALISTAS

O Manual Piloto de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos foi avaliado por um painel de especialistas, através de um questionário estruturado com 11 questões.

Para formar o painel de especialistas foram convidados 6 pesquisadores, por conveniência. Cinco deles completaram a avaliação, com a devolução do questionário respondido no período proposto de 10 dias. O Quadro 4 apresenta o perfil dos pesquisadores participantes.

Quadro 4 – Perfil dos pesquisadores do Painel de Especialistas

	Pesquisador 1	Pesquisador 2	Pesquisador 3	Pesquisador 4	Pesquisador 5
Graduação	Medicina	Medicina	Medicina	Medicina	Farmácia
Tempo de Formação	43 anos	41 anos	35 anos	32 anos	26 anos
Pós- graduação	Pós- doutorado	Doutorado	Mestrado	Doutorado em andamento	Doutorado em andamento
Atividade no HUCAM	Docente	Docente	Técnico	Docente	Técnico
Tempo de vínculo institucional	42 anos	40 anos	14 anos	19 anos	22 anos
Tipo de pesquisa	Pesquisa clínica acadêmica e patrocinada	Pesquisa clínica acadêmica e patrocinada	Pesquisa clínica acadêmica e patrocinada	Pesquisa clínica acadêmica e patrocinada	Pesquisa acadêmica
Linha de pesquisa	Fisiologia cardiovascular	Doenças infecciosas e parasitárias	Dengue e tuberculose	Hepatites e AIDS	Cosmetologia e AIDS

Todos os pesquisadores que foram convidados são da área da saúde, conforme critério de inclusão do estudo. O tempo de formação destes pesquisadores tem variação de 26 a 42 anos. Em relação ao tempo de vínculo institucional no HUCAM, o menor é de 14 anos e o maior de 42 anos. Três pesquisadores são docentes e dois são técnicos. Quanto à pós-graduação, um dos pesquisadores tem pós-doutorado, outro pesquisador possui doutorado e três são mestres, sendo que dois deles estão realizando doutorado. Todos os pesquisadores têm experiência em pesquisa clínica acadêmica e quatro em pesquisa clínica patrocinada.

Diante dos dados, pode-se verificar que os pesquisadores que formaram o painel de especialistas são experientes, em vários aspectos importantes para execução de estudos clínicos, e possuem competência técnica para qualificar o manual.

6.4 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS E MANUAL VERSÃO FINAL

O conteúdo dos dados coletados dos cinco questionários de avaliação entregues pelo Painel de Especialistas foi analisado.

Na questão número 1, para saber se o manual era de simples entendimento, foi feita a seguinte afirmativa: “Este Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos é de simples entendimento”. Havia cinco opções para os pesquisadores marcarem: Discordo totalmente, Discordo, Não concordo nem discordo, De acordo e Totalmente de acordo. Conforme as respostas, três dos pesquisadores escolheram “De acordo” e dois escolheram “Totalmente de acordo”.

Na questão número 2, para saber se a linguagem estava acessível, foi feita a seguinte afirmativa: “A linguagem usada nesse material é acessível.” Conforme as respostas, três dos pesquisadores escolheram “De acordo” e dois “Totalmente de acordo”.

Na questão número 3, para saber sobre os recursos visuais, foi feita a seguinte afirmativa: “Os recursos visuais presentes nesse manual contribuem para melhor entendimento do texto.” Conforme as respostas, dois escolheram “De acordo” e três “Totalmente de acordo”.

Na quarta questão, para saber se os fluxogramas estavam sendo compreendidos, foi feita a seguinte afirmativa: “Os fluxogramas apresentados nesse manual são de fácil compreensão.” Conforme as respostas, um dos pesquisadores escolheu “De acordo” e quatro “Totalmente de acordo”.

A quinta questão foi elaborada para saber sobre a localização das informações dentro do manual, desta forma foi feita a seguinte afirmativa: “As informações são facilmente localizadas no manual.” Conforme as respostas, um dos pesquisadores respondeu “Discordo”, dois responderam “De acordo” e dois “Totalmente de acordo”.

A sexta questão foi elaborada com objetivo de saber sobre a disposição das informações. Primeiro foi feita a afirmativa: “A forma de disposição das informações é adequada.” Conforme as respostas, um dos pesquisadores respondeu “Discordo”, dois responderam “De acordo” e dois “Totalmente de acordo”.

Nesta mesma questão 6, foi feita também uma pergunta aberta: “O que pode ser modificado?” Apenas dois pesquisadores fizeram sugestões: Um deles apontou que deveria adicionar, no glossário, as definições dos termos estudo clínico acadêmico, patrocinado e experimental, ou até mesmo, segundo ele, estes termos poderiam aparecer em destaque já na introdução. O outro pesquisador sugeriu mudanças na terceira divisão do manual, quanto à definição de evento adverso, ele discorda que seja “qualquer ocorrência médica” e não concorda com o termo “produto farmacêutico”. Este pesquisador faz sugestões no capítulo cinco do manual - Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos - ele relata que os CEP recebem as notificações de eventos adversos na Plataforma Brasil através de um ícone dentro da sua página “Enviar Notificação” e o documento anexado deve ser referenciado como “EAS”. Ele também relata o não entendimento do termo “funcionalidade” na frase: “Neste sistema ainda não há disponível uma funcionalidade para encaminhar as notificações de eventos adversos” citado no capítulo cinco. Uma pesquisadora usou este espaço não para fazer uma sugestão, mas fez um elogio pela lógica da disposição das informações do manual.

Na questão sete, para saber se o manual facilitava para o pesquisador as notificações dos eventos adversos, afirmou-se: “Este manual é um facilitador para o pesquisador na notificação dos eventos adversos em estudos clínicos.” Conforme as

respostas, três dos pesquisadores responderam “Totalmente de acordo” e dois “De acordo”.

A questão oito teve o propósito de saber sobre a relevância do manual. Foi feita a afirmativa: “Ter um manual de procedimentos de notificação de eventos adversos em estudos clínicos voltado para os profissionais que atuam neste segmento é relevante.” Conforme as respostas, um dos pesquisadores respondeu “Não concordo nem discordo”, um escolheu “De acordo” e três optaram por “Totalmente de acordo”.

Para saber se algo precisava ser acrescentado no manual, na questão nove, foi feita a seguinte interrogativa: “Você acha que algo possa ser acrescentado nesse manual?” Conforme as respostas, dois pesquisadores responderam SIM e três responderam NÃO.

Os pesquisadores que responderam SIM podiam descrever o que deveria ser acrescentado. Apenas um dos pesquisadores descreveu, sugerindo que fossem incluídos na definição de evento adverso, exemplos de eventos adversos, como as alterações laboratoriais ou de imagem. O outro pesquisador que marcou a opção SIM apenas escreveu que seu comentário encontrava-se no final.

A questão dez também era uma interrogativa e tinha como objetivo saber se algo precisava ser retirado do manual. A pergunta era: “Você acha que algo deva ser retirado deste manual?” Conforme as respostas, um dos pesquisadores respondeu SIM e quatro responderam NÃO.

Se o pesquisador tivesse respondido SIM ele poderia descrever o que era para ser retirado. O pesquisador que marcou SIM sugeriu que fossem retirados do manual a classificação “Seriedade” e seu texto explicativo, por achar a definição muito semelhante com a classificação “Severidade”.

A última questão, número onze, é aberta, e foi formulada com o propósito de saber se algo no manual deveria ser feito ou modificado para melhorar o material, “Se você acha que algo mais deva ser feito ou modificado para melhorar este Manual você poderia descrever abaixo:”.

Três pesquisadores responderam. Um dos pesquisadores sugeriu que fossem incluídas no manual, melhores informações sobre a Plataforma Brasil, como acessar e imagem em anexo. Outro pesquisador sugeriu que a definição de evento adverso deve ser melhor detalhada. Um outro pesquisador sugeriu que deve ser incluído

dentro do manual, críticas à atuação dos CEP, CONEP e ANVISA, pois essas entidades não estariam preparadas para monitorar a ocorrência dos eventos adversos em estudos clínicos.

Diante dos dados obtidos, depreende-se que o manual é de fácil entendimento, a linguagem é acessível, os recursos visuais utilizados contribuíram para um melhor entendimento do texto e os fluxogramas são de fácil compreensão. Quanto ao texto, as informações são facilmente localizadas no manual e a disposição delas é adequada. O manual foi considerado relevante e um instrumento facilitador para o pesquisador notificar os eventos adversos em estudos clínicos.

Após análise das opiniões e sugestões do painel de especialistas e nova revisão do manual pelos organizadores, foram realizados alguns ajustes:

- Adicionou-se no capítulo 3, onde é descrito a definição de evento adverso, alguns exemplos de fatores que podem ocasionar os eventos adversos.
- Acrescentou-se no capítulo 5 do manual – Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos – a definição de Plataforma Brasil.
- Alterou-se o formato do primeiro símbolo dos fluxogramas 6.1 e 6.2, pois o símbolo anterior representava um ponto de tomada de decisão e não ponto de início, como deve ser.
- Realizou-se alguns ajustes ortográficos, inserção de cores em algumas páginas e melhora da diagramação.

Algumas sugestões feitas pelos pesquisadores não foram incorporadas na nova versão do manual:

- A sugestão de alteração do conceito de evento adverso, uma vez que, trata-se de um conceito internacional, citado na Conferência Internacional de Harmonização.
- A sugestão de retirar a classificação de seriedade, uma vez que, trata-se de uma classificação amplamente utilizada e reconhecida pela CONEP.
- A sugestão de adicionar no manual, imagens do site de como acessar a Plataforma Brasil.
- A sugestão de adicionar no conteúdo do manual, críticas quanto ao modelo de atuação do CEP, CONEP e ANVISA, uma vez que, o manual não é o local pertinente para tal.

Após a apresentação da dissertação e do manual para a banca de qualificação, foram acatadas algumas sugestões dos componentes da banca para aprimorar o produto:

- A capa do manual apresentava uma ilustração que não possuía uma relação com o tema notificação de eventos adversos. Sendo assim, a capa foi modificada.
- O texto do manual estava disposto em duas colunas. A disposição do texto passou a ser em uma coluna.
- Foi realizado o aumento do tamanho da fonte utilizada.
- A cor da fonte dos fluxogramas foi alterada de branca para preta. O tamanho dos fluxogramas foi revisto, com o objetivo de melhorar a visualização.
- No capítulo 2, Documentos de Referência, as normativas de referência internacional eram apenas citadas, foi sugerido fornecer informações sobre as referidas normas, para melhor compreensão e entendimento.
- A definição de evento adverso foi inserida dentro de um quadro, para dar mais evidência.
- No capítulo 4, Classificação dos Eventos Adversos, os quadros apresentados foram coloridos.
- No capítulo 5, os formulários citados foram colocados dentro de um quadro, para melhor destaque.
- O capítulo que demonstrava os fluxogramas foi excluído. Os fluxogramas foram incluídos no capítulo 5 sobre as notificações de evento adverso de acordo com os tipos de estudos clínicos.
- O capítulo 7, Informações para Contato com Comitês de Ética em Pesquisa, passou a ser o capítulo 6 e foi inserido o nome da cidade e o Estado de cada CEP.

7 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

7.1 DESCRIÇÃO

Produto: Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos.

O manual contém 76 páginas e o seu conteúdo é disponibilizado em 9 capítulos. Apresentado, como anexo, em formato compacto PDF (Portable Document Format). A versão impressa é apresentada em formato de livreto com dimensões de 16 x 25 cm.

7.2 APLICABILIDADE DO PRODUTO

O Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos foi desenvolvido para ser utilizado no dia-a-dia por pesquisadores, em especial aos que atuam no HUCAM, como fonte de consulta e orientação, para que os mesmos possam notificar os eventos adversos ocorridos em seus estudos clínicos, da forma mais fácil, ágil e adequada. O Manual poderá ser disponibilizado pela mídia web, facilitando o acesso por vários outros pesquisadores em todo o Brasil, incluindo aqueles que atuam nos hospitais universitários administrados pela rede EBSEH.

Este manual é uma ferramenta de orientação e os vários CEP do Brasil, principalmente aqueles que têm pouca experiência na avaliação dos eventos adversos, recursos ou pessoas disponíveis para realizar esta tarefa, podem indicá-lo aos pesquisadores que desenvolvem estudos clínicos, para instruí-los a consultar o manual em caso de necessidade de realizar notificação de eventos adversos.

7.3 INSERÇÃO SOCIAL

Com a divulgação do Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos, para o CEP local, para os pesquisadores e futuros pesquisadores, espera-se reforçar a importância da farmacovigilância, orientar os pesquisadores sobre o processo de notificação de eventos adversos e assim

aprimorar a notificação dos eventos adversos em estudos clínicos de forma mais adequada, incentivando essas ações para o estabelecimento de registros consolidados e com isso melhorar a segurança e proteção de todos os participantes envolvidos na pesquisa, principalmente o participante do estudo, garantindo uma assistência de qualidade e contribuindo com uma cultura organizacional.

O Manual de Procedimentos de Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos é uma ferramenta que está vinculada à necessidade do cotidiano de um pesquisador em estudos clínicos e pode proporcionar uma intervenção positiva nas situações de notificação dos eventos adversos.

Após a entrega da versão impressa do manual ao coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, será verificada a viabilidade do manual, na versão em PDF, ser disponibilizado em um link na página EBSEH-HUCAM-UFES, na aba ensino e pesquisa (<http://www.ebserh.gov.br/web/hucam-ufes/ensino-e-pesquisa/pesquisa>) e desta forma estar disponível para ser acessado por pesquisadores do HUCAM e de outras instituições do Brasil.

O produto deste estudo contribuirá com o desenvolvimento científico, tecnológico e formação profissional em saúde, em consonância com as políticas de educação, saúde, ciência, tecnologia e inovação do HUCAM e demais hospitais da Rede EBSEH.

8 DISCUSSÃO

Ao iniciar a construção do projeto, foi localizado o artigo de Echer (2005) que orienta sobre a elaboração de manuais para o cuidado em saúde. A partir da leitura deste artigo, foi realizada a adaptação das etapas do projeto, considerando-se que o manual era destinado a pesquisadores e o tempo disponível para a conclusão do Mestrado Profissional. Echer orienta que é necessário buscar na literatura especializada o conhecimento científico existente sobre o assunto. Contudo, ao realizar as buscas, foram localizados poucos artigos que dizem respeito especificamente às notificações dos eventos adversos em estudos clínicos.

Na busca por regulamentos e normas técnicas relacionados aos estudos clínicos encontrou-se o artigo de Nishioka e Sá (2006) que relata sobre a ANVISA e a pesquisa clínica no Brasil, onde destaca que as primeiras regulamentações sobre estudo clínico no Brasil eram bastante limitadas. Somente a partir da Resolução nº 001 de 1988 do Conselho Nacional de Saúde, que aprova as normas de pesquisa em saúde, as regulamentações e normas técnicas sobre o tema foram evoluindo e se consolidando, tornando-se mais abrangentes, mais definidas, estabelecendo um compromisso das autoridades governamentais com os participantes da pesquisa.

Verificou-se que as normativas relacionadas aos estudos clínicos que foram sendo elaboradas no decorrer dos anos têm como um dos principais compromissos, a atenção que deve ser dada ao total monitoramento dos eventos adversos, baseados nos princípios éticos da beneficência, respeito às pessoas, justiça e precaução. Sabendo-se da importância dos regulamentos acerca dos estudos clínicos e do monitoramento dos eventos adversos, e o quanto é fundamental que os pesquisadores que atuam neste segmento estejam cientes destas normativas, as diretrizes e normas atualizadas de referência nacional e internacional que dizem respeito aos eventos adversos em estudo clínicos foram incluídas no manual.

Na elaboração do manual teve-se a preocupação em seguir algumas instruções que foram elencadas no artigo de Oliveira et al (2014) que descrevem que os manuais têm um papel importante nos processos e para sua construção deve-se utilizar uma linguagem acessível aos leitores a qual ele foi direcionado, apresentar textos curtos, objetivos e com informações de fácil compreensão, destacando-se realmente o que é importante e indispensável. Baseou-se também nas informações de Cury (2000) que descreve que os manuais são instrumentos de

gerência, executivo-normativo, de relativa duração, de fácil identificação, providos de índices e organizados a fim de tornar máximo seu valor como obra de referência e que tem a finalidade de uniformizar os procedimentos, sendo um ótimo instrumento de racionalização de métodos, de aperfeiçoamento do sistema de comunicações e a serviço da efetividade organizacional. Na elaboração do manual teve-se a preocupação em seguir estas orientações, para torná-lo atraente e um instrumento de pesquisa, que seja realmente um recurso disponível, para que os pesquisadores se sintam estimulados a lê-lo e consultá-lo diante de dúvidas quanto à notificação dos eventos adversos.

Corrêa e Brauner (2017) apontam que um dos papéis fundamental dos CEP é o de desenvolver o seu papel pedagógico sobre os pesquisadores que muitas vezes impulsionados pela pesquisa e pelos investimentos acabam não percebendo e não conhecendo a importância dos limites éticos e das implicações humanas, jurídicas e políticas. Neste sentido, os CEP, principalmente aqueles com menos experiência e com poucos recursos humanos e materiais, ao indicarem o manual para os seus pesquisadores que desenvolvem estudos clínicos com possibilidade de notificação de eventos adversos, irão instrumentalizar os pesquisadores sobre este assunto e com isso os CEP estarão exercendo um dos seus principais papéis, que é o de caráter educativo.

É importante ressaltar que uma das observações feita por um dos pesquisadores diz respeito à notificação de EAS através da Plataforma Brasil. Sabe-se que vários CEP utilizam a Plataforma Brasil para receber as notificações de eventos adversos pelo ícone “Enviar Notificação” e até mesmo pelo ícone “Submeter Emenda”, porém o recebimento de notificações de eventos adversos por estas vias não é reconhecido oficialmente pelo sistema CEP/CONEP. Além disso, alguns CEP utilizam outros sistemas próprios informatizados para receber as notificações de eventos adversos ocorridos nos estudos clínicos realizados dentro da sua instituição. Estas várias formas de recebimento de notificações de eventos adversos pelos CEP, acabam gerando dúvidas aos pesquisadores e interferindo negativamente nas notificações. Por isso é importante que o pesquisador verifique junto ao CEP local a forma de encaminhamento das notificações de eventos adversos. É perceptível que há uma necessidade de que a Plataforma Brasil tenha uma funcionalidade

específica para receber as notificações de eventos adversos, espera-se que a próxima versão da Plataforma Brasil venha contemplada com esta funcionalidade.

Ao realizar a qualificação do manual a partir de um Painel de Especialistas, foram dadas algumas sugestões em relação ao material: Um dos pesquisadores, sobre o conceito de evento adverso em estudo clínico, apontou que ele é pouco abrangente, no entanto este conceito é universal, citado na Conferência Internacional de Harmonização e replicado no Documento das Américas, impossibilitando qualquer alteração. No entanto, para deixar mais claro e elucidado este conceito, foi descrito no manual alguns fatores que podem ocasionar eventos adversos.

Os órgãos regulatórios, seja CEP, CONEP e/ou ANVISA têm como um dos principais papéis a monitorização dos eventos adversos em estudos clínicos. Contudo, um dos pesquisadores do Painel de Especialistas, apontou que estas entidades não estão preparadas para realizar esta completa monitorização, muitas vezes apenas recebem as notificações, mas não realizam um necessário acompanhamento do caso. Constata-se também, que não há um retorno por parte da CONEP sobre os eventos encaminhados e que não se encontra disponível, informações sobre o quantitativo de notificações enviadas para o órgão.

Verifica-se que é necessário que o monitoramento dos eventos adversos em estudo clínico seja melhor realizado, pois é visível que há uma deficiência neste ponto por parte da maioria dos CEP e da CONEP. É através de um efetivo monitoramento dos eventos adversos em estudos clínicos por parte dos órgãos regulatórios brasileiros, assumindo efetivamente seu papel social e fazendo-se necessário conhecer a real magnitude de sua ocorrência, que se consolida a segurança dos participantes de pesquisa e a qualidade dos estudos clínicos realizados no Brasil.

A notificação dos eventos adversos em estudos clínicos aos órgãos pertinentes bem como o tempo que o pesquisador tem para notificar, varia conforme a classificação dos eventos adversos e o que determina as normas regulatórias. Kelly (2001) relata que quando os eventos adversos acontecem nos estudos clínicos, a classificação destes é fundamental no processo de notificação e Marodin & Goldim (2009) descrevem sobre as confusões e ambiguidades no uso de termos e sobre a importância da harmonização do vocabulário na avaliação e comunicação

dos eventos adversos. Neste estudo, pontuou-se que a gravidade e a seriedade representam fatores que condicionam a urgência no processo da notificação dos eventos adversos. Desse modo, para que o pesquisador possa elucidar suas dúvidas quanto a correta classificação dos eventos adversos no momento da notificação, sem criar confusão e ambiguidade, o manual apresenta um capítulo em que elenca e descreve as classificações.

Para facilitar o entendimento das informações, com melhor visualização e a fixação do conteúdo elaborou-se também neste manual, tabelas e fluxogramas orientando a completa notificação, conforme o tipo de evento adverso, o órgão a ser notificado e o tempo para ocorrer estas notificações, seguindo o que determina os regulamentos.

Os manuais já são utilizados há muito tempo como forma de produção e divulgação da ciência. A ANVISA também utiliza desta ferramenta, e em 2016 lançou um manual de orientação para notificação de eventos adversos a profissionais envolvidos em estudos clínicos denominado “Manual para Notificação de Eventos Adversos e Monitoramento de Segurança em Ensaios Clínicos” (BRASIL, 2016). Este manual é específico, visa orientar os profissionais da área com informações de como aplicar a Resolução RDC/ANVISA nº 9 de 20 de fevereiro de 2015, porém é pouco abrangente, pois aborda apenas a notificação para a ANVISA de eventos adversos ocorridos em ensaios clínicos com medicamentos para fins de registro no Brasil.

O manual elaborado no decorrer desta dissertação é diferenciado do material elaborado pela ANVISA, pois apresenta mais conceitos, com informações completas e precisas, abrange as notificações de eventos adversos em estudos clínicos patrocinados e estudos acadêmicos e encaminhamentos para outros órgãos pertinentes como os Comitês de Ética em Pesquisa.

9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES

O Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos desempenha uma forma de produção científica, desenvolvida para pesquisadores envolvidos neste segmento e os assuntos nele apresentados correspondem a normas e regulamentos em vigor. É uma ferramenta de orientação, estruturada e facilmente acessível, que permite fornecer informações oportunas e úteis aos pesquisadores, incentivar a atividade de notificação de eventos adversos, promover apoio aos processos de pesquisa e principalmente favorecer a segurança dos participantes de pesquisa.

Ao elaborar o manual para subsidiar as notificações de eventos adversos em estudos clínicos, vimos que definir uma metodologia é imprescindível para o desenvolvimento de todo processo de construção.

A etapa de qualificação do manual realizada pelo Painel de Especialistas foi fundamental para a elaboração de um material com qualidade.

O pesquisador deve estar preparado para analisar e realizar as mudanças necessárias a partir das opiniões e sugestões do Painel de Especialistas. Destaca-se que, a banca de qualificação da dissertação, também contribuiu com sugestões enriquecendo a qualidade do manual.

O produto elaborado é de fácil compreensão, com as informações facilmente localizadas e dispostas de forma adequada, sendo atrativo, com recursos visuais como tabelas e fluxogramas, o que contribui para um melhor entendimento.

É importante lembrar que, o conhecimento científico se renova constantemente, novas informações poderão ser identificadas e mudanças nos documentos de referência também poderão ocorrer, logo, o conteúdo inserido neste manual é passível de alterações. Portanto, há necessidade de atualização periódica do material para que ele continue alcançando seus objetivos.

REFERÊNCIAS

ALLAN, Marjorie C. A primer of drug safety surveillance: an industry perspective Part I: Information flow, new drug development, and federal regulations. **Journal of Pharmacy Technology**, vol. 8, n.4, p. 162-167, 1992.

BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução 251 de 07 de agosto de 1997**. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html. Acesso em: 07 abr. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 346 de 13 de janeiro de 2005**. Regulamenta a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa - CEPs – CONEP. Brasília, 2005. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2005/res0346_13_01_2005.html. Acesso em: 12 dez. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº39, de 05 de junho de 2008**. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Brasília, 2008. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039_05_06_2008.html. Acesso:08 de jul. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa nº 04, de 11 de maio de 2009**. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Brasília, 2009. Disponível em:<http://bibliofarma.com/instrucao-normativa-no-4-de-11-de-maio-de-2009/>. Acesso em: 01 jun. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 04, de 10 de fevereiro de 2009**. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília, 2009. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guias+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+para+Detentores+de+Registro+de+Medicamentos+-+documento+completo/f3fc06a5-97e6-4bbc-848d-750bcefb99e0?version=1.2>. Acesso em: 01 jun. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Carta Circular nº 008 de 22 de junho de 2011**. Formulário de Submissão de Eventos Adversos Sérios. Brasília, 2011. Disponível em: <http://www.foa.unesp.br/home/pesquisa/carta-circular-n-008-2011-conep.pdf>. Acesso em: 02 out. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de

pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, 2012. Disponível em:http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 02 jun. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Norma operacional nº 001/2013**. Brasília, 2013. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/cns%20%20norma%20operacional%20001%20-%20conep%20finalizada%2030-09.pdf. Acesso em: 18 nov. 2017.

BRASIL. **Portaria interministerial nº 9, de 13 de agosto de 2014**. Institui o Programa EBSEH de Pesquisas Clínicas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde - EPECSUS, no âmbito da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 ago. 2014. Disponível em:http://www.lex.com.br/legis_25838627_PORTARIA_INTERMINISTERIAL_N_9_D_E_13_DE_AGOSTO_DE_2014.aspx. Acesso em: 01 de mar. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº09, de 20 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre o regulamento de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília, 2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360. Acesso em: 02 jun. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual para Notificação de Eventos Adversos e Monitoramento de Segurança em Ensaios Clínicos**. Brasília, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Manual+para+Notifica%C3%A7%C3%A3o+de+Eventos+Adversos+e+Monitoramento+de+Seguran%C3%A7a+em+Ensaios+Cl%C3%ADnicos+-+1%C2%AA+Edi%C3%A7%C3%A3o/04a68574-8aac-43c9-b0b2-7b7cd80831c4>. Acesso em: 16 jun. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Conheça a CONEP**: Comissão de Ética em Pesquisa. Brasília, 2017. Disponível em:http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/conheca_conep_comissao_nacional_etica.pdf. Acesso em: 05 jan. 2018.

CASTILLEJOS-LÓPEZ, Manuel de Jesús. Aspectos metodológicos y éticos de la farmacogenómica em los ensayos clínicos aleatorizados. **Revista de investigación clínica**. v. 58, n. 5, p. 512-524, 2006. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762006000500012. Acesso em: 12 jan. 2018.

CASTILHO, Euclides Ayres de; KALIL, Jorge. Ética e pesquisa médica: princípios, diretrizes e regulamentações. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 4, p. 344-347, jul./ago. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v38n4/a13v38n4.pdf>. Acesso em: 17 out. 2017.

CONDE, Ilquia Baluja. Bioética em ensayos clínicos. Su aplicación actual. **Revista Cubana de Medicina General Integral**, Ciudad de La Habana, v. 14, n.4, p. 340-

346. 1998. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v14n4/mgi07498.pdf>. Acesso em: 08 dez. 2017.

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO (ICH). **Manual para a boa prática clínica**. Londres: EMEA, 1996. (Manual Tripartite Harmonizado ICH). Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/gcport.htm>. Acesso em: 20 dez. 2016.

CORRÊA, Bruna Bottero; BRAUNER, Maria Claudia Crespo. Discussões bioéticas em pesquisa envolvendo seres humanos: problematizações a partir das perspectivas normativas. **Juris**, Rio Grande, v. 27, n.1, p. 49-65, 2017.

CURY, Antonio. **Organização e métodos**: uma visão holística. 7. Ed. rev. e ampl. São Paulo: Atlas, 2000.

DORR, D.A. et al. Quality of reporting of serious adverse drug events to an institutional review board: a case study with the novel cancer agent, Imatinib Mesylate. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, v.15, n.11, p. 3850-3855, 2009.

ECHER, Isabel Cristina. Elaboração de manuais de orientação para o cuidado em saúde. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 13, n. 5, p. 754-757, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0104-116920050005&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 16 jun. 2017.

EMANUEL, Ezekiel. Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. In: LOLAS S., Fernando; QUEZADA S., Álvaro (Org.). Pautas éticas de investigación em sujetos humanos: nuevas perspectivas. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS, 2003. p.83-94. Disponível em: <http://www.libros.uchile.cl/files/presses/1/monographs/258/submission/proof/files/assets/basic-html/page84.html>. Acesso em: 01 de mar. 2018.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. **Filiais EBSEH**. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/web/portal-ebserh/filiais-ebserh>. Acesso em: 01 dez. 2017

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. **Nossa história**. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/web/hucam-ufes/nossa-historia>. Acesso em: 01 mar. 2018

FISCHER, Bernard A. A summary of important documents in the field of research ethics. **Schizophrenia Bulletin**, v. 32, n. 1, p. 69-80, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2632196/>. Acesso: em 22 jan. 2018.

FREITAS, M.S.T.; ROMANO-LIEBER, N.S. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no estado de São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 23, n.1, p. 167-175, jan. 2007.

GOLDIM, José Roberto. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. **Revista**

HCPA, Porto Alegre, v.27, n.1, 2007. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/fases.pdf>. Acesso em: 02 de fev. 2018

GOLDIM, José Roberto. A avaliação do projeto de pesquisa: aspectos científicos, legais, regulatórios e éticos. **Revista HCPA**, Porto Alegre, v. 26, n.1, pág. 83-86, 2006. Disponível em: <https://www.univates.br/media/Etica/leituras/Projetos-de-pesquisas.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2017.

GOLDIM, José Roberto. **Por que relembrar o Tribunal de Nuremberg**. Texto online. 1997 atual. 2004. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/nuretrib.htm>. Acesso em: 15 dez. 2017.

GOLDIM, José Roberto; RAYMUNDO, M. M.; MARODIN, G.; BOER, A.P.K. de, GAZALLE, A. Eventos adversos graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 25, n. 2, p. 202-206, 2004. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/23532>. Acesso em: 26 nov. 2017.

GOMES, Renata de Pinho et al. **Ensaio clínico no Brasil**: competitividade internacional e desafios. BNDES Setorial 36. BNDES, p. 45-84. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1504/1/A%20set.36_Ensaio%20cl%C3%ADnicos%20no%20Brasil.pdf. Acesso em: 04 fev. 2018.

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Instituto de Educação e Ciências em Saúde. Comitê de Ética em Pesquisa. **Eventos Adversos**. Disponível em: <https://www.hospitaloswaldocruz.org.br/educacao-ciencia/comite-de-etica-em-pesquisa/eventos-adversos/>. Acesso: em 20 jan. 2018.

HULLEY, Stephen B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**: uma abordagem epidemiológica. 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

IVAMA, Adriana Mitsue; SOUZA, Nair Ramos de. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. **Revista Fármacos e Medicamentos**. Instituto Racine, São Paulo, v. 34, n. 6, p. 82-88, 2005. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894427/Monitoriza%C3%A7%C3%A3o+da+Seguran%C3%A7a+dos+Medicamentos/53cf681a-ae19-4b2e-9fc2-517b3249588c?version=1.1>. Acesso em: 12 fev. 2018.

KALBERG, J.P.E.; SPEERS, M.A. **Revisão de estudos clínicos**: um guia para o comitê de ética. Hong Kong: Kalberg, Johan Petter Einar, 2010. Disponível em: http://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_portugese.pdf. Acesso em: 09 jan. 2018.

KATZUNG, Bertram (Org.). **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KELLY, W. N. Can the frequency and risks of fatal adverse drug events be determined?. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 5, p. 521–527, 2001.

KIPPER, Délio José. Breve história da ética em pesquisa. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, vol. 54, n.2, p. 224-228, abr.-jun. 2010. Disponível em: http://www.amrigs.com.br/revista/54-02/20-643_breve_hist%C3%B3ria.pdf. Acesso em: 12 dez. 2017.

KRSTIC, Tânia. **Desenvolvimento de um sistema para gerenciar os processos regulatórios do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e Aids do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz**. 2013. 47 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica) – Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: http://157.86.8.8/reports/mestrado_bibcb/tania_krstic_ipecc_mest_2013.pdf. Acesso em: 01 jun. 2017.

LARANJEIRA, L. N.; MARCÍLIO, C. S.; GUIMARÃES, H. P.; AVEZUM, A. Boas práticas clínicas: padrão de pesquisa clínica. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v. 14, n. 2, p. 121-123, 2007. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-2/14-praticas.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2017.

LOUSANA, Greyce (Org.). **Pesquisa clínica no Brasil**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

MARODIN, Gabriela; GOLDIM, José Roberto. Confusões e ambiguidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 690-696, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v43n3/a27v43n3.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2017.

MARODIN, Gabriela. **Riscos de eventos adversos gastrintestinais nos projetos de pesquisa de fármacos envolvendo seres humanos**. 2008. 150 f. Tese. (Doutorado em Ciências em gastroenterologia) – Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências em Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/14955>. Acesso em: 15 dez. 2016.

NEBEKER, J. R.; BARACH, P.; SAMORE, M. H. Improving patient care clarifying adverse drug events : a clinician's guide to terminology, documentation and reporting. **Annals of Internal Medicine**, Filadélfia, v. 140, n. 10, p. 795–802, 2004. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/8558222_Clarifying_Adverse_Drug_Events_A_Clinician's_Guide_to_Terminology_Documentation_and_Reporting. Acesso em: 28 out. 2017.

NISHIOKA, Sérgio de Andrade; SÁ, Paula Frassinetti Guimarães de. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 60-62, jan./fev. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302006000100025. Acesso em: 26 de set. 2017.

NOVAES, Maria Rita Garbi, et al. Reacciones adversas em ensayos clínicos com nuevos fármacos conducidos en Brasil. Años 2000 y 2012. **Revista Médica**

Eletrônica, v. 37, p.18-29, 2015. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242015000100003. Acesso em: 14 de out. 2017.

OLIVEIRA, G. G. DE. **Ensaio Clínicos**: Princípios e Prática. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2006.

OLIVEIRA, Robson Rocha de; ELIAS, Paulo Eduardo Mangeon. Conceitos de regulação em saúde no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 571-576, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000300020. Acesso em: 05 de nov. 2017.

OLIVEIRA, Magáli Costa; LUCENA, Amália de Fátima; ECHER, Isabel Cristina. Sequelas neurológicas: elaboração de um manual de orientação para o cuidado em saúde. **Revista de Enfermagem UFPE online**, Recife, v. 8, n.6, p.1597-1603, jun. 2014. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/9850>. Acesso em: 16 de jun. 2017.

OLIVIER, P. et al. Serious adverse drug events related to non-investigational drugs in academic clinical trials: another source of safety data for risk assessment?. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.82, n.4, p. 1069-1075, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137832/>. Acesso em: 21 de nov. 2017.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas**: Documentos das Américas. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. República Dominicana, 2005. Disponível em: http://hrac.usp.br/wp-content/uploads/2016/04/documento_americas_organizacao_panam_.pdf. Acesso em: 03 jan. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Monitorização da Segurança de Medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância**. Brasília, 2005. Disponível em: <https://www.who-umc.org/media/1709/24749.pdf>. Acesso em: 03 de nov. 2017.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Washington, D.C.: OPAS, 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5). Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>. Acesso em: 03 de nov. 2017.

PAGE, Clive et al. **Farmacologia integrada**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2004.

PEDROSO, Ana Paula da Silva. **Eventos adversos em projetos de pesquisa farmacológica**: incidência dos relatos de eventos adversos relacionados aos riscos gastrintestinais mais citados nos protocolos de pesquisa. 2012. 73 f. Dissertação

(Mestrado em ciências médicas) – Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/39658>. Acesso em: 15 dez. 2016.

PINHEIRO, José de Queiroz; FARIAS, Tadeu Mattos; ABE-LIMA, July Yukie. Painel de especialistas e estratégia multimétodos: reflexões, exemplos, perspectivas. **Psico**, Porto Alegre, v. 44, n. 2, p. 184-192, abr./jun. 2013. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/revistapsico/article/view/11216/9635>. Acesso em: 12 abr. 2018.

PINTO, Angelo C.; BARREIRO, Eliezer Jesus de Lacerda. Como chegar aos fármacos verde-amarelos?. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, vol. 21, n.12, dec. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-50532010001200001&script=sci_arttext&lng=pt. Acesso em: 18 de jan. 2018.

ROQUE, Keroulay Estebanez; MELO, Enirtes Caetano Prates. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para o uso em um hospital público no estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 13, n. 4, p. 607-619, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2010000400006. Acesso em 25 de nov. 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPIRITO SANTO. Site. Disponível em: <http://portal.ufes.br/hospital-universit%C3%A1rio-cassiano-antonio-moraes-hucam>. Acesso em: 01 de mar. 2018.

WOLLMANN L, Bittencourt VC, Pedrosa APS, Costa LS, Goldim JR. Monitoramento e avaliação de eventos adversos: a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Revista HCPA**. Porto Alegre, v. 27, n. 3, p. 62-65. 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/237606682_MONITORAMENTO_E_AVALIACAO_DE_EVENTOS_ADVERSOS_A_EXPERIENCIA_DO_HOSPITAL_DE_CLINICAS_DE_PORTO_ALEGRE_MONITORING_AND_EVALUATION_OF_ADVERSE_EVENTS_THE_EXPERIENCE_AT_HOSPITAL_DE_CLINICAS_DE_PORTO_ALEGRE. Acesso em 16 de jun. 2017.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA). Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial. Fortaleza, 2013. Disponível em: https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf. Acesso em: 03 de nov. 2017.

ZUCCHETTI, Chaiane; MORRONE, Fernanda Bueno. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Revista HCPA**, Porto Alegre, v.32, n.3, 2012. Disponível em: <http://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/25263/22046>. Acesso em: 05 de jan. 2018.

APÊNDICE A - Termo de compromisso para utilização de dados institucionais



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais

Título do Projeto	Cadastro no GPPG
Elaboração de um Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos	

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, 25 de Junho de 2017.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
LUCIANO BATISTA CERQUEIRA	
MARCIA MOCELLIN RAYMUNDO	
GABRIELLA REJANE DOS SANTOS DALMOIM	

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE _____

Título do Projeto: ELABORAÇÃO DE UM MANUAL DE PROCEDIMENTOS PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é Elaborar um Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos voltado para profissionais que atuam na área de estudos clínicos. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em colaboração com o Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Você será membro de um Comitê de Especialistas e receberá um envelope contendo um piloto do Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos e um questionário. Você terá a função de fazer uma leitura minuciosa de todo conteúdo do manual, avaliar e passar as suas percepções e opiniões sobre o manual por meio de suas respostas ao questionário. O questionário contém onze (11) perguntas referentes ao conteúdo, linguagem, recursos visuais, disposição das informações do manual. Após o recebimento do manual e do questionário, você terá 10 dias para responder. Passado este prazo, o pesquisador irá recolher o material.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, porém o desconforto envolvido está relacionado ao tempo máximo de dez dias que será necessário para responder ao questionário.

A participação nesta pesquisa não lhe trará benefícios diretos, porém ajudará na elaboração de um manual que poderá contribuir com uma cultura organizacional na notificação de eventos adversos em estudos clínicos no Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes e poderá levar a uma melhor proteção aos participantes dos estudos clínicos.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao seu vínculo institucional.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Gabriella Rejane dos Santos Dalmolin pelo telefone (51) 33597533, com o pesquisador

Luciano Batista Cerqueira, pelo telefone (27) 981611102 ou com os comitês de ética em pesquisa que aprovaram este projeto:

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, pelo telefone (27) 33357326, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

APÊNDICE C – Instrumento de Coleta de Dados

Instrumento de Coleta de Dados

Opinião dos usuários com relação ao Manual

1) Este Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos é de simples entendimento.

- Discordo totalmente
- Discordo
- Não concordo nem discordo
- De acordo
- Totalmente de acordo

2) A linguagem usada nesse material é acessível.

- Discordo totalmente
- Discordo
- Não concordo nem discordo
- De acordo
- Totalmente de acordo

3) Os recursos visuais presentes nesse manual contribuem para melhor entendimento do texto.

- Discordo totalmente
- Discordo
- Não concordo nem discordo
- De acordo
- Totalmente de acordo

4) Os fluxogramas apresentados nesse manual são de fácil compreensão.

-) Discordo totalmente
-) Discordo
-) Não concordo nem discordo
-) De acordo
-) Totalmente de acordo

5) As informações são facilmente localizadas no manual.

-) Discordo totalmente
-) Discordo
-) Não concordo nem discordo
-) De acordo
-) Totalmente de acordo

6) A forma de disposição das informações é adequada.

-) Discordo totalmente
-) Discordo
-) Não concordo nem discordo
-) De acordo
-) Totalmente de acordo

O que pode ser modificado?

7) Este manual é um facilitador para o pesquisador na notificação dos eventos adversos em estudos clínicos.

- Discordo totalmente
- Discordo
- Não concordo nem discordo
- De acordo
- Totalmente de acordo

8) Ter um manual de procedimentos de notificação de eventos adversos em estudos clínicos voltado para os profissionais que atuam neste segmento é relevante.

- Discordo totalmente
- Discordo
- Não concordo nem discordo
- De acordo
- Totalmente de acordo

9) Você acha que algo possa ser acrescentado nesse manual?

- Sim
- Não

Se sua resposta foi SIM, você poderia descrever o que poderia ser acrescentado:

10) Você acha que algo deva ser retirado deste manual?

() Sim

() Não

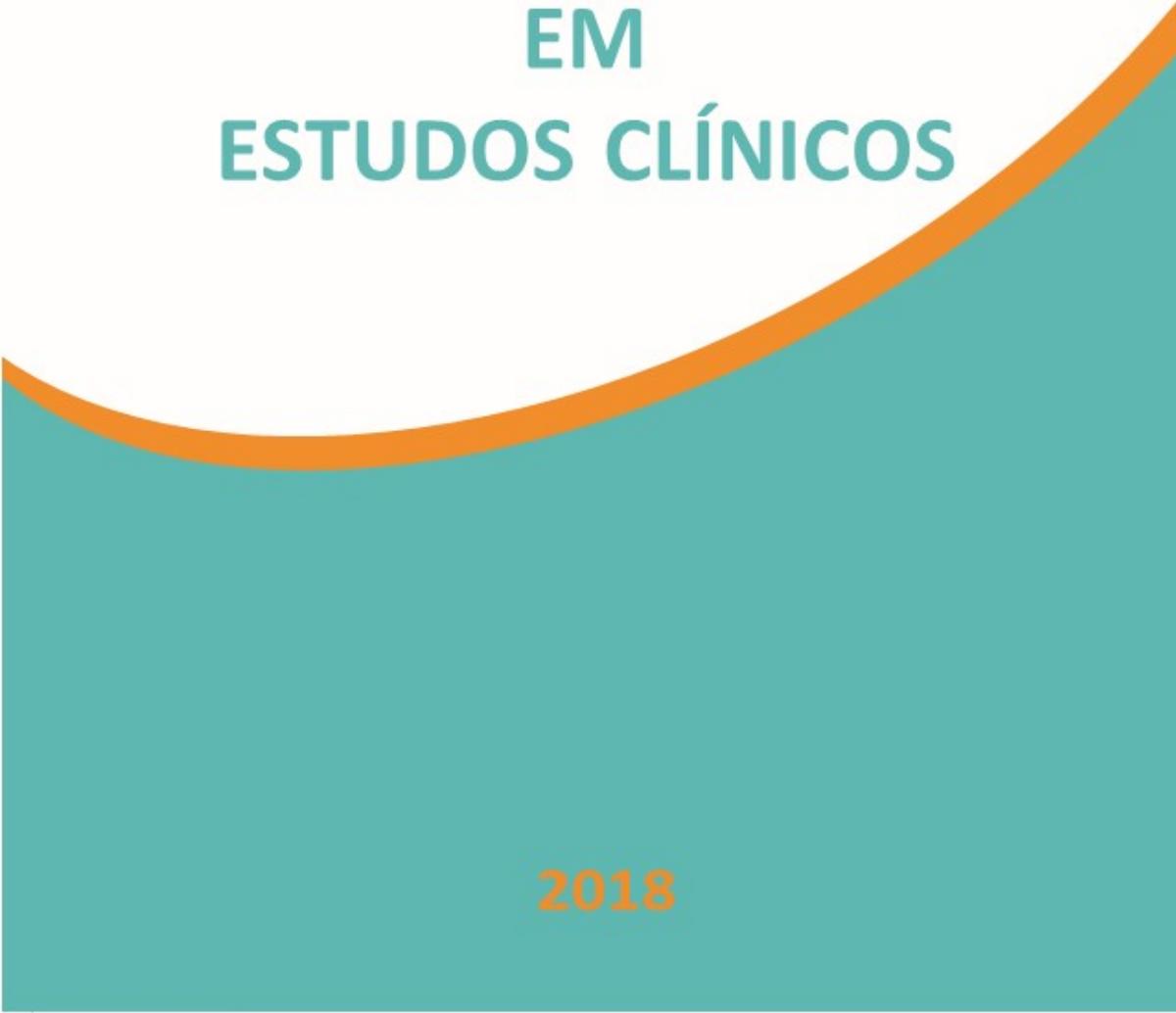
Se sua resposta foi SIM, você poderia descrever o que poderia ser retirado:

11) Se você acha que algo mais deva ser feito ou modificado para melhorar este Manual você poderia descrever abaixo:

ANEXO - Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos



MANUAL DE PROCEDIMENTOS PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS



2018

**MANUAL DE PROCEDIMENTOS PARA
NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS
EM ESTUDOS CLÍNICOS**

Autores:

**Luciano Batista Cerqueira
Gabriella Rejane dos Santos Dalmolin
Marcia Mocellin Raymundo**

Capa e diagramação: Flávia de Macedo Cavallini

**Porto Alegre - RS
Vitória - ES**

2018

REALIZAÇÃO

Manual de Procedimentos para Notificação de Eventos Adversos em Estudos Clínicos elaborado como produto de Dissertação vinculada ao Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em parceria com a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

Coordenadora: Prof.^a Dr.^a Leila Beltrami Moreira

Coordenadora Adjunta: Prof.^a Dr.^a Márcia Santana Fernandes

Assessora de coordenação: Prof.^a Dr.^a Rosane Paixão Schlatter

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gabriella Rejane dos Santos Dalmolin

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Marcia Mocellin Raymundo

Mestrando: Luciano Batista Cerqueira

APRESENTAÇÃO

Este manual é dirigido para pesquisadores que atuam em Instituições de Ensino e Pesquisa que trabalham com estudos clínicos acadêmicos e patrocinados. Tem o objetivo de fornecer orientações práticas para que pesquisadores e profissionais da área possam realizar as notificações de eventos adversos em estudos clínicos de forma adequada para os órgãos competentes.

Para sua construção foram utilizados referências e documentos regulatórios atualizados até o ano de 2017, apresentando informações sobre:

- O que constitui um evento adverso em estudos clínicos;
- Como classificar os eventos adversos;
- Quem deve notificar um evento adverso em estudos clínicos;
- Os procedimentos para o envio das notificações aos vários órgãos competentes;
- Os prazos estabelecidos para a comunicação dos eventos adversos;
- Registro das notificações.

SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPC – Boas Práticas Clínicas

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CIOMS- Council for International Organizations of Medical Sciences

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CONEP – Comitê Nacional de Ética em Pesquisa

EA – Evento Adverso

EAS – Evento Adverso Sério

EAG – Evento Adverso Grave

FDA – Food & Drug Administration

OMS – Organização Mundial de Saúde

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

WHO – World Health Organization

WHO-UMC – The WHO Uppsala Monitoring Center

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA	12
2.1 DIRETRIZES E NORMAS DE REFERÊNCIA INTERNACIONAL	13
2.2 DIRETRIZES E NORMAS DE REFERÊNCIA NACIONAL	14
3 DEFINIÇÃO DE EVENTO ADVERSO	15
4 CLASSIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO	18
4.1 PREVISIBILIDADE	20
4.2 FREQUÊNCIA	20
4.3 GRAVIDADE/SEVERIDADE	21
4.4 CAUSALIDADE	22
4.5 SERIEDADE	25

SUMÁRIO

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

26

5.1 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ESTUDO CLÍNICO ACADÊMICO

30

5.1.1 Notificação de Eventos Adversos Sérios e Imprevistos em Estudo Clínico Acadêmico

31

5.1.2 Notificação de Eventos Adversos Sérios e Previstos ou Não Sérios em Estudo Clínico Acadêmico

32

5.1.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Estudo Clínico Acadêmico

33

5.2 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ESTUDO CLÍNICO PATROCINADO

34

5.2.1 Notificação de Eventos Adversos Sérios e Imprevistos em Estudo Clínico Patrocinado

35

5.2.2 Notificação de Eventos Adversos Sérios Previstos ou Não Sérios em Estudo Clínico Patrocinado

37

SUMÁRIO

5.2.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Estudo Clínico Patrocinado	38
5.3 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ENSAIO CLÍNICO COM MEDICAMENTO EXPERIMENTAL	39
5.3.1 Notificação de Eventos Adversos Graves e Inesperados em Ensaio Clínico com Medicamento Experimental	40
5.3.2 Notificação de Eventos Adversos Graves e Esperados Não Graves em Ensaio Clínico com Medicamento Experimental	40
5.3.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Ensaio Clínico com Medicamento Experimental ou para Fins de Registro Conforme RDC nº 09 de 2015	41
6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA	42
7 REFERÊNCIAS	49

SUMÁRIO

8 GLOSSÁRIO

53

9 ANEXOS

59

9.1 ANEXO I - FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO (EAS) À CONEP

60

9.2 ANEXO II - FORMULÁRIO CIOMS (COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES)

63

9.3 ANEXO III - FORMULÁRIO MEDWATCH (MEDICAL PRODUCTS REPORTING PROGRAM)

64

9.4 ANEXO IV- FORMULÁRIO PARA NOTIFICAÇÃO DE EAG EM ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS OU PRODUTOS BIOLÓGICOS - NOTIVISA EC

67



1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Uma etapa importante na avaliação e acompanhamento dos estudos clínicos é a notificação de eventos adversos e envolve vários participantes: os pesquisadores, os patrocinadores, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Os eventos adversos apresentados em estudos clínicos podem comprometer a segurança do participante de pesquisa e inclusive por sua vida em risco. Quando ocorre um evento adverso deve haver vigilância constante durante todo o período e fases dos estudos, com acompanhamento integral do participante de pesquisa e intervenções rápidas, sendo fundamental a compreensão de como e do porquê de sua ocorrência, tornando o estudo mais seguro para o participante de pesquisa [1], [2].

Desde o início da década de 1990, os eventos adversos recebem atenção significativa dos pesquisadores, para melhor qualidade dos estudos clínicos e segurança do paciente [3].

É fundamental, não apenas o pesquisador principal, mas também outros membros de sua equipe, ter conhecimento, informações e familiaridade com os regulamentos específicos e os procedimentos para registrar e notificar os eventos adversos de forma precisa e minuciosa [4].

O pesquisador principal deve garantir que todas as pessoas envolvidas no estudo estejam adequadamente informadas sobre o protocolo, os produtos sob investigação e sobre seus deveres e funções relacionados ao estudo [5].

O pesquisador, dentre outras qualificações, deve ter total familiaridade com o uso apropriado do produto da pesquisa, conforme descrito no protocolo, na Brochura do Pesquisador/Investigador atual, nas informações do produto e em outras fontes relevante de informação fornecidas pelo patrocinador [5], [6].

É tarefa do pesquisador e uma obrigação ética comunicar ao CEP todos os eventos adversos sérios, identificados no decorrer do estudo; este ato está relacionado ao conhecimento, a competência e a responsabilidade do profissional. Todas as informações do estudo clínico devem ser registradas, manuseadas e arquivadas de modo a permitir interpretações e verificações e relatos precisos [5]. O projeto de pesquisa deve prever os procedimentos para registrar e comunicar eventos adversos.

Realizar medidas e estratégias de apoio para que os pesquisadores notifiquem os eventos adversos apresentados durante o estudo, para todos os órgãos necessários, principalmente aos Comitês de Ética e Pesquisa (CEP), é uma tarefa importante e um esforço para assegurar as Boas Práticas Clínicas (BPC) [7]. O CEP é um dos órgãos representativos principais para avaliar e acompanhar os projetos de pesquisa em seres humanos e o monitoramento dos eventos adversos em estudos clínicos [8].

Os fundamentos éticos para avaliação do risco, comunicação e acompanhamento dos eventos adversos são baseados nos princípios da **Beneficência, Respeito às Pessoas, Justiça e Precaução** [9]. As notificações de eventos adversos em estudos clínicos devem ser registradas de acordo com o princípio da veracidade dos dados obtidos.



2 DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA



2 DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

A implantação de leis, normativas, regulamentos, diretrizes e instruções acerca dos estudos clínicos cresceu muito nas últimas décadas, sendo resultado da necessidade de proteger e garantir a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisa, dentro de um amplo princípio ético [10].

O conhecimento geral e a familiaridade com os regulamentos específicos para os estudos clínicos são essenciais para os pesquisadores, pois não apenas direcionam para a importância dos registros e notificações dos eventos adversos, mas determinam a estrutura dos dados de segurança[4].

As notificações de eventos adversos em estudos clínicos devem ser realizadas de acordo com os documentos regulatórios vigentes.

2.1 DIRETRIZES E NORMAS DE REFERÊNCIA INTERNACIONAL:

- Declaração de Helsinque. Princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos. Última revisão outubro de 2013 [11].
- Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6). Documento que fornece diretrizes para um padrão de qualidade ética e científica para um planejamento, condução, registro e relato de estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos.1996 [5].
- Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. Documento que fornece diretrizes para as Boas Práticas Clínicas. 2005. [6].

2.2 DIRETRIZES E NORMAS DE REFERÊNCIA NACIONAL:

- Resolução do CNS nº 251 de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos [12].
- Resolução do CNS nº 346 de 13 de janeiro de 2005. Regulamenta a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema CEP/ CONEP [13].
- Instrução Normativa da ANVISA nº 04, de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas [14].
- Carta Circular nº 008 de 22 de junho de 2011. Formulário de Submissão de Eventos Adversos Sérios [15].
- Norma operacional do CNS nº 001 de 07 de março de 2012. Define o fluxo de tramitação de projetos multicêntricos nacionais: centro coordenador [16].
- Resolução do CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [17].
- Norma operacional do CNS nº 001/2013. Dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil [18].
- Resolução RDC nº 09 da ANVISA, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil [19].



3 DEFINIÇÃO DE EVENTO ADVERSO



3 DEFINIÇÃO DE EVENTO ADVERSO

As diretrizes de Boas Práticas Clínicas dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização definem **EVENTO ADVERSO** em estudo clínico como:

Qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um paciente ou indivíduo em investigação clínica com produto farmacêutico e que não apresenta, necessariamente, uma relação causal com este tratamento.

Um evento adverso pode ser então qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um produto medicinal (em investigação), seja ela relacionada ou não a este produto [5, 6, 19].

3 DEFINIÇÃO DE EVENTO ADVERSO

Os eventos adversos podem ser ocasionados por vários fatores, entre eles podemos destacar:

- Por desvios de qualidade de medicamentos e/ou materiais médicos;
- Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- Intoxicações relacionadas aos medicamentos;
- Interações medicamentosas;
- Uso abusivo de medicamentos;
- Erros de medicação, potenciais e reais;
- Evento novo ou piora de sintomas;
- Anormalidades laboratoriais;
- Alterações nos achados dos exames físicos;
- Reações de hipersensibilidade;
- Acidentes.

É importante os pesquisadores saberem diferenciar um evento adverso de um desvio de protocolo que é definido como qualquer não cumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo de ensaio clínico aprovada, sem implicações maiores na integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes do ensaio clínico [19]. Os desvios de protocolo também devem ser notificados.



4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS



4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

Quando os eventos adversos acontecem nos estudos clínicos, a classificação destes é fundamental no processo de notificação e para isso os registros médicos e as documentações devem ser bem detalhados [20].

Conhecer de forma precisa a classificação dos eventos adversos é essencial para o pesquisador avaliá-lo no momento da notificação, além de aumentar a qualidade do estudo e a segurança do participante de pesquisa.

Os eventos adversos podem ser classificados quanto à:

- **Previsibilidade;**
- **Frequência;**
- **Gravidade/Severidade;**
- **Causalidade;**
- **Seriedade [8].**

Adiante seguem as classificações detalhadas:

4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

4.1 PREVISIBILIDADE

Quanto à previsibilidade, os eventos adversos são classificados em [8]:

PREVISIBILIDADE	
EVENTOS ADVERSOS PREVISTOS	Já estão descritos na literatura, na monografia do produto, no manual (brochura) do investigador, ou no protocolo e no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do estudo.
EVENTOS ADVERSOS IMPREVISTOS	São aqueles que ainda não estão descritos.

4.2 FREQUÊNCIA

Quanto à frequência, os eventos adversos são considerados [21]:

FREQUÊNCIA	
MUITO COMUNS	Frequência é maior ou igual a 10%.
COMUNS	Frequência é maior ou igual a 1% e menor do que 10%.
INCOMUNS	Frequência é maior ou igual a 0,10% e menor que 1%.
RAROS	Frequência é maior ou igual a 0,01% e menor que 0,10%.
MUITO RAROS	Frequência é menor que 0,01%.

4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

4.3 GRAVIDADE/SEVERIDADE:

Quanto à gravidade/severidade, os eventos adversos são classificados em:

GRAVIDADE / SEVERIDADE	
LEVES	Evento assintomático ou leve sintoma de curta duração; apenas observações clínicas ou de diagnóstico, sem indicação de intervenção; não afetam substancialmente a vida normal do sujeito da pesquisa.
MODERADOS	Eventos que indicam intervenção mínima, local ou não invasiva; alteram a atividade normal do sujeito da pesquisa, resultam em incapacidade transitória sem sequelas, provocam hospitalização, atenção em serviço de urgência, ou falta ao trabalho, ou colégio.
GRAVES	Eventos que ameaçam diretamente a vida do sujeito da pesquisa, anomalias congênitas, resultem em incapacidade permanente ou significativa, ou que necessitem de intervenção para prevenir sequelas; indicada hospitalização ou prolongamento desta.
LETAIS	Eventos que levam a óbito.

4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

4.4 CAUSALIDADE:

A classificação quanto à causalidade é imprescindível nos estudos clínicos e requer perícia do pesquisador, sendo um fator importante na determinação do perfil de segurança da intervenção realizada em um estudo clínico, pois uma má avaliação da causalidade pode gerar conclusões errôneas.

A avaliação da causalidade faz parte do processo de diagnóstico de eventos adversos, estabelecendo a relação entre uma intervenção realizada e um evento adverso suspeito.

A dificuldade está em definir se um determinado quadro clínico foi induzido ou não por esta intervenção.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece características para cada parâmetro e são chamadas categorias de causalidade WHO-UMC; são classificados em 06 categorias:

- **Certa/definida;**
- **Provável ;**
- **Possível ;**
- **Improvável ;**
- **Condicional/Não-classificada ;**
- **Inacessível/Inclassificável [22].**

4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

Para classificar a relação usando um dos termos, os aspectos observados devem estar razoavelmente dentro dos critérios apresentados. São elas:

CAUSALIDADE	
CERTA / DEFINIDA	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal plausível em relação à administração da intervenção;
	Não pode ser explicado por doença de base nem pelo efeito de outras intervenções;
	A resposta à interrupção ou retirada da intervenção deve ser clinicamente plausível;
	O evento deve ser definitivo do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico; Se necessário, pode-se lançar mão de um teste de reexposição à intervenção para obter resultados conclusivos.
PROVÁVEL	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração da intervenção;
	Improvável que seja atribuído a uma doença intercorrente ou outra intervenção;
	Apresenta resposta clinicamente razoável à interrupção ou retirada da intervenção;
	Reexposição não é necessária para completar esta definição.
POSSÍVEL	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração da intervenção;
	Pode ser explicado também por doença de base ou outras intervenções;
	Informação sobre a retirada ou interrupção da intervenção pode estar faltando ou não estar clara.

4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

CAUSALIDADE	
IMPROVÁVEL	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais que se manifesta com uma sequência temporal improvável (mas não impossível) em relação ao momento à administração da intervenção;
	Pode ser explicado de modo mais plausível pela doença de base ou pelo efeito de outros tratamentos.
CONDICIONAL / NÃO CLASSIFICADA	Evento clínico, incluindo-se anormalidades em exames laboratoriais;
	A sequência temporal é razoável;
	A reação não seria explicada pelo estado clínico subjacente do paciente, mas o quadro apresentado não é conhecido como efeito indesejável do medicamento utilizado;
	Mais dados são necessários para uma avaliação apropriada; ou os dados adicionais estão sendo investigados.
INACESSÍVEL / INCLASSIFICÁVEL	A narrativa do relato sugere uma reação adversa;
	Não pode ser classificada porque a informação é insuficiente ou contraditória e cujos dados não podem ser verificados ou completados.

4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

4.5 SERIEDADE

Quanto à seriedade, os eventos adversos podem ser classificados como sérios e não-sérios:

SERIEDADE	
EVENTO ADVERSO SÉRIO (EAS)	<p>É qualquer ocorrência médica desfavorável sofrida por um participante de pesquisa que resulta em:</p> <ul style="list-style-type: none">a) morte;b) ameaça ou risco de vida;c) hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, excetuando-se as cirurgias eletivas e as internações previstas no protocolo;d) incapacidade persistente ou significativa;e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;f) ocorrência médica significativa.
EVENTO ADVERSO NÃO SÉRIO	<p>É qualquer evento adverso, que não preenche os critérios de evento adverso sério.</p>



5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS



5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

A tramitação dos projetos de pesquisa, avaliação e acompanhamento, é realizada na Plataforma Brasil, que é uma base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/ CONEP.

A Plataforma Brasil permite que as pesquisas sejam acompanhadas em seus diferentes estágios. Neste sistema ainda não há disponível uma funcionalidade própria para encaminhar as notificações de eventos adversos, como há para o encaminhamento de emenda e outros tipos de notificação. Contudo, é possível que o CEP local utilize outros sistemas informatizados para receber as notificações de eventos adversos ocorridos na instituição. É importante verificar junto ao CEP local a forma de encaminhamento das notificações.

A CONEP elaborou, no ano de 2011, um formulário para a submissão de Eventos Adversos Sérios (Anexo I). Este formulário destina-se ao preenchimento de EAS que possuam relação de causalidade com o Fármaco/Produto sob investigação.

O pesquisador deve preencher os itens 1 a 15 do formulário e o item 16 cabe ao CEP o preenchimento com um parecer sobre o EAS relatado.

O formulário segue sendo utilizado como meio para submissão de eventos adversos sérios à CONEP e deve ser encaminhado em via digital (CD contendo documento em formato .doc ou .docx) com recurso que permita “selecionar, copiar e colar” o texto [15].

Nos ensaios clínicos com medicamento experimental ou para fins de registro, o pesquisador também deverá notificar os Eventos Adversos Graves (EAG) para ANVISA através do Formulário para Notificação de EAG em Ensaios Clínicos com Medicamentos ou Produtos Biológicos NOTIVISA EC (Anexo IV).

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

Em estudos clínicos internacionais multicêntricos, os eventos adversos ocorridos nos centros fora do Brasil, normalmente são encaminhados pelo Patrocinador às agências reguladoras internacionais, através do formulário CIOMS (Anexo II) ou do formulário MedWatch/FDA (Anexo III), por isso, é importante os pesquisadores conhecerem estes formulários. Na submissão dos eventos adversos sérios para a CONEP, fica a critério do CEP o encaminhamento adicional de formulários internacionais apresentados pelo pesquisador. No entanto, a análise da CONEP é baseada, prioritariamente, nos dados informados no Formulário da CONEP.

O formulário CIOMS é específico para notificar suspeita de eventos adversos, já o formulário MedWatch/FDA é mais abrangente, além da notificação do relato de eventos adversos, com ele notifica-se problemas relacionados a produtos e também erros de uso de produtos, seja medicamentos, dispositivos médicos, suplementos nutricionais, cosméticos e alimentos.

Para notificação de EAS através dos formulários CONEP, CIOMS e MedWatch/FDA são necessários o preenchimento de alguns campos essenciais como: Identificação do participante de pesquisa com dados sobre idade e sexo, mantendo a confidencialidade; nome do medicamento/produto investigado; identificação do evento adverso e relato do evento.

No caso de informações adicionais, correção de informação previamente informada ou qualquer alteração na gravidade ou causalidade, um formulário de acompanhamento de EAS (follow-up) deve ser preenchido. O CEP também deve ser comunicado a cada alteração das informações contidas no relato inicial do EAS.

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

FORMULÁRIOS NACIONAIS

Formulário de Submissão de Evento Adverso Sério (EAS) à CONEP
(ANEXO I)

Formulário para Notificação de Evento Adverso Grave (EAG) em Ensaios Clínicos com Medicamentos ou Produtos Biológicos - NOTIVISA EC
(ANEXO IV)

FORMULÁRIOS INTERNACIONAIS

Formulário CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences)
(ANEXO II)

Formulário MedWatch (Medical Products Reporting Program)
(ANEXO III)

5.1 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ESTUDO CLÍNICO ACADÊMICO

Os eventos adversos ocorridos em estudo clínico acadêmico devem ser notificados para o CEP. Ao realizar a notificação, se o pesquisador ainda não tiver concluído a avaliação de causalidade, deve encaminhar uma notificação inicial e posteriormente realizar notificações de acompanhamento.

Para encaminhar a notificação de evento adverso sério ao CEP, o pesquisador deverá verificar junto ao CEP local a forma de encaminhamento e, se aplicável, preencher o Formulário de submissão de evento adverso sério (EAS) à CONEP (ANEXO I).

Caso o pesquisador conclua que o evento adverso sério ocorrido não está relacionado com o fármaco/procedimento em teste, a notificação ficará apenas no âmbito de avaliação do CEP. Caso o pesquisador conclua que há relação de causalidade entre o fármaco/procedimento e o EAS, o CEP também deve notificar à CONEP.

Eventos adversos sérios e previstos, assim como eventos adversos não sérios, ocorridos durante a realização do estudo, deverão ser incluídos no relatório de pesquisa encaminhado semestralmente pelo pesquisador responsável ao CEP.

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

5.1.1 Notificação de Eventos Adversos Sérios e Imprevistos em Estudo Clínico Acadêmico

1º Passo - Notificação ao CEP

Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Sérios Imprevistos	Pesquisador responsável	CEP	Preenchimento do formulário de submissão de Evento Adverso Sérico (EAS) à CONEP	Preferencialmente em um período de 24 horas após a ocorrência

2º Passo - Notificação à CONEP

Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Sérios Imprevistos com relação de causalidade	CEP	CONEP	Formulário de submissão de Evento Adverso Sérico (EAS) à CONEP preenchido pelo pesquisador e com parecer do CEP (Via digital CD-ROM)	Até 30 dias a partir da data de recebimento da notificação do CEP

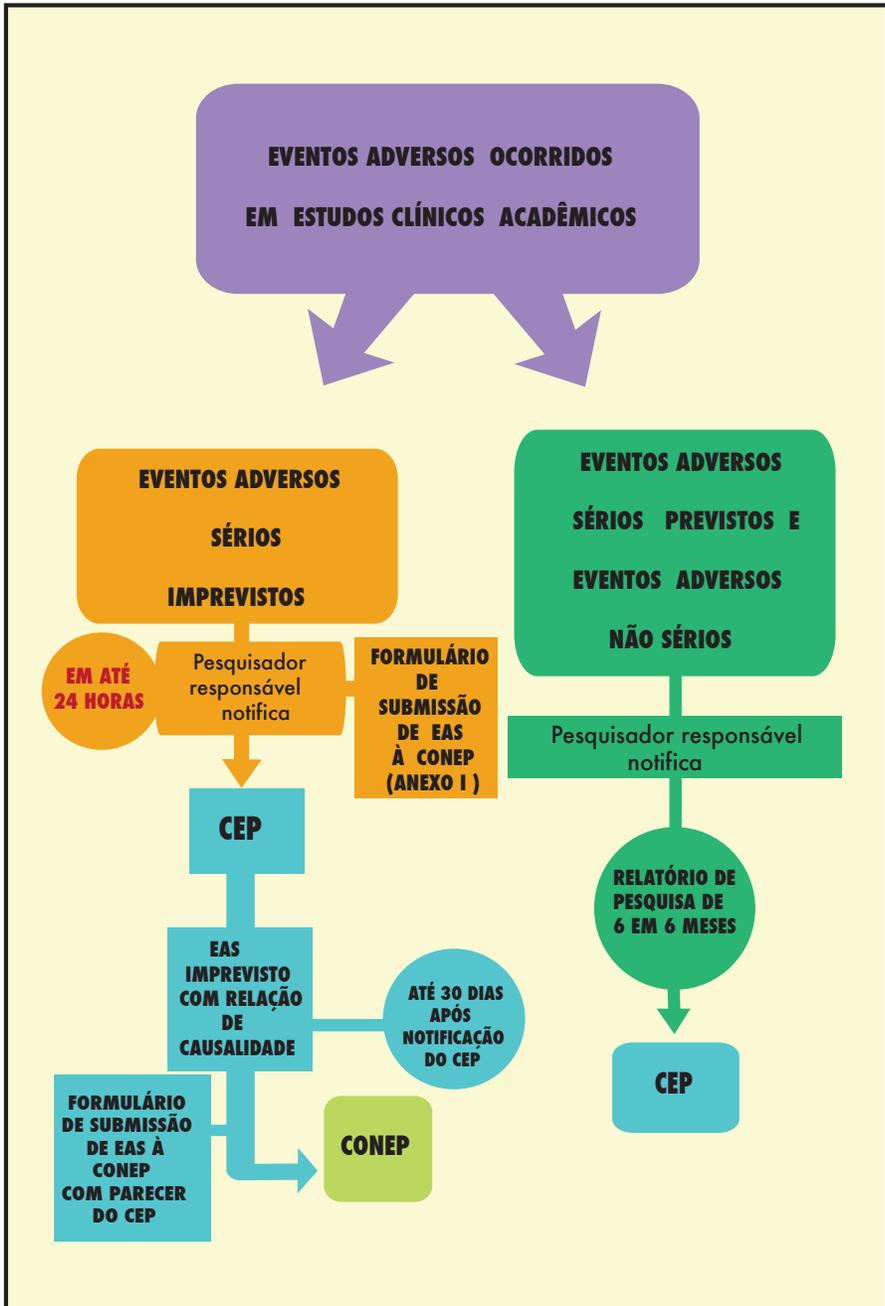
5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

5.1.2 Notificação de Eventos Adversos Sérios e Previstos ou Não Sérios em Estudo Clínico Acadêmico

Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Sérios Previstos Não sérios	Pesquisador responsável	CEP	Relatório de pesquisa	De 6 em 6 meses

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

5.1.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Estudo Clínico Acadêmico



5.2 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ESTUDO CLÍNICO PATROCINADO

Os eventos adversos ocorridos em estudo clínico patrocinado devem ser comunicados para o Patrocinador. Os eventos adversos sérios também deverão ser notificados para o CEP. Para encaminhar a notificação de evento adverso sério ao CEP, o pesquisador deverá verificar junto ao CEP local a forma de encaminhamento e, se aplicável, preencher o Formulário de submissão de evento adverso sério (EAS) à CONEP.

O CEP deve notificar os eventos adversos sérios e que possuam relação de causalidade com o fármaco/procedimento em teste à CONEP.

Em caso de eventos adversos sérios ocorridos em centros estrangeiros apenas o CEP do primeiro centro se encarregará das notificações à CONEP, mantendo-se as notificações necessárias de cada pesquisador ao CEP local.

Eventos adversos sérios e previstos, assim como, eventos adversos não sérios, ocorridos durante a realização do estudo, deverão ser comunicados ao Patrocinador conforme definido no protocolo de pesquisa e incluídos no relatório de pesquisa encaminhado semestralmente pelo pesquisador responsável ao CEP.

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

5.2.1 Notificação de Eventos Adversos Sérios e Imprevistos em Estudo Clínico Patrocinado

1º Passo - Notificação ao Patrocinador

Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Sérios Imprevistos	Pesquisador responsável	Patrocinador	Preenchimento do formulário de notificação de EAS	24 horas a partir do conhecimento do evento

2º Passo - Notificação ao CEP

Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Sérios Imprevistos	Pesquisador responsável	CEP	Preenchimento do formulário de submissão de Evento Adverso Sérico (EAS) à CONEP	Preferencialmente em um período de 24 horas após a ocorrência

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

3º Passo - Notificação à CONEP

Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Sérios Imprevistos com relação de causalidade	CEP	CONEP	Formulário de submissão de Evento Adverso Sério (EAS) à CONEP preenchido pelo pesquisador e com parecer do CEP (via digital CD-ROM)	Até 30 dias da data de recebimento da notificação do CEP

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

5.2.2 Notificação de Eventos Adversos Sérios Previstos ou Não Sérios em Estudo Clínico Patrocinado

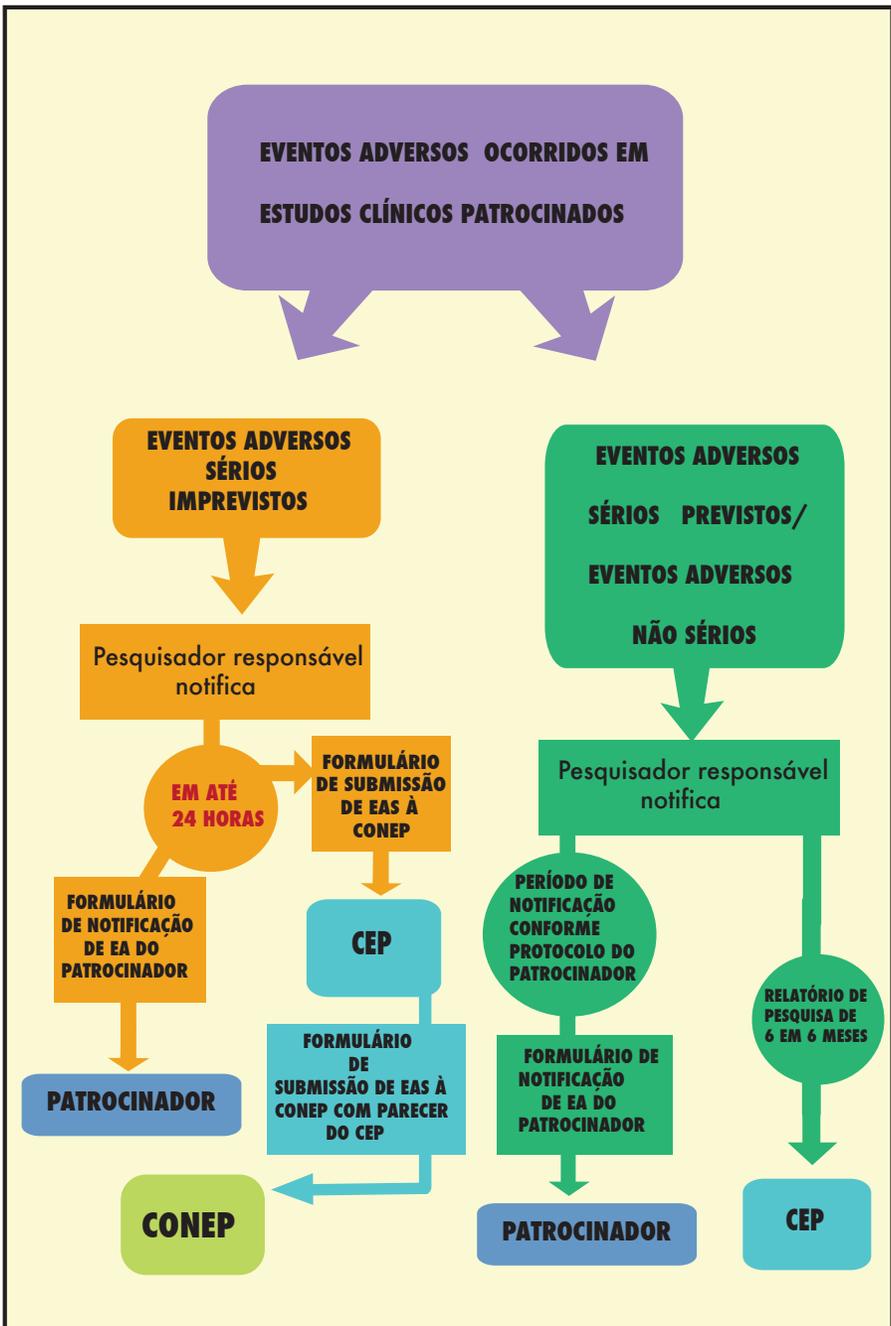
Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Sérios Previstos Não sérios	Pesquisador responsável	Patrocinador	Preenchimento de formulário de notificação de EAS	Período de tempo especificado pelo patrocinador no protocolo

2º Passo - Notificação ao CEP

Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Sérios Previstos Não sérios	Pesquisador responsável	CEP	Relatório de pesquisa	De 6 em 6 meses

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

5.2.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Estudo Clínico Patrocinado



5.3 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ENSAIO CLÍNICO COM MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

Em caso de ensaio clínico com medicamento experimental, além dos encaminhamentos descritos anteriormente para estudos clínicos acadêmicos ou patrocinados, a notificação de eventos adversos também deverá ser realizada para a ANVISA [23]. O pesquisador deve seguir as orientações da RDC ANVISA nº 09, de 20 de fevereiro de 2015 [19]. Esta Resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.

O patrocinador deve notificar à ANVISA, via web através do “Formulário de Notificação de EAG (Evento Adverso Grave) em Ensaio Clínico com Medicamentos ou Produtos Biológicos - NOTIVISA EC” (ANEXO IV), os eventos adversos graves, inesperados que tenham relação possível, provável ou definida com o produto sob investigação, ocorridos no território nacional.

Cabe destacar que os termos “grave” e “gravidade” são usados com o significado de consequências/ desfechos do evento adverso. Há um link disponível para notificação no Portal Eletrônico da ANVISA. Toda atualização quanto à evolução e outros dados devem ser feitos na notificação inicial alterando o campo acompanhamento.

Eventos adversos graves esperados, assim como, eventos adversos não graves, ocorridos durante a realização do estudo, deverão ser incluídos no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental encaminhado anualmente pelo patrocinador à ANVISA.

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

5.3.1 Notificação de Eventos Adversos Graves e Inesperados em Ensaio Clínico com Medicamento Experimental

Notificação à ANVISA

Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Graves Inesperados com relação de causalidade possível, provável ou definida	Patrocinador	ANVISA	Preenchimento de formulário eletrônico de notificação de EAGS em ensaios clínicos	Até 15 dias úteis após conhecimento do evento. Em caso de óbito, ou que ameace a vida, até 07 dias úteis

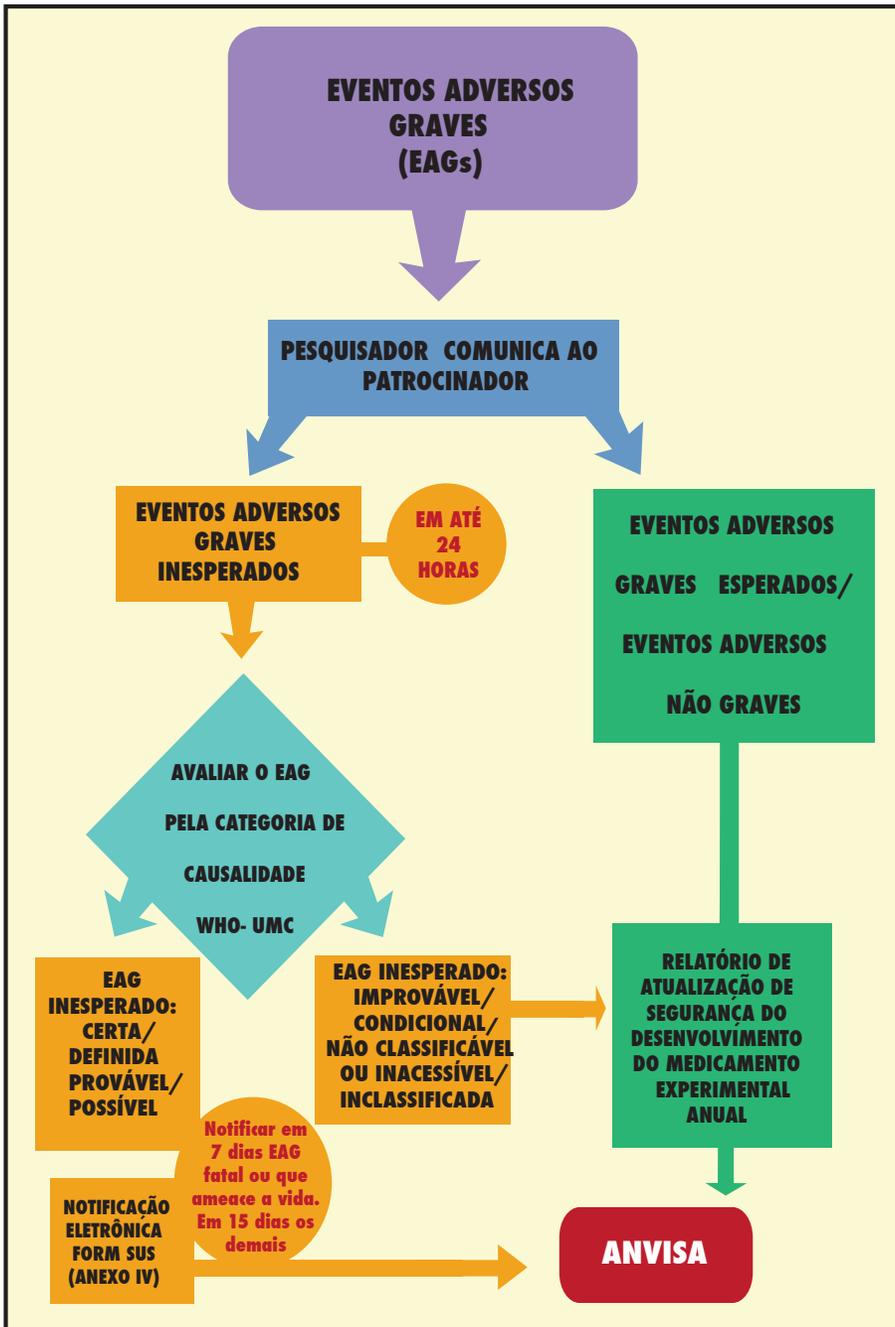
5.3.2 Notificação de Eventos Adversos Graves e Esperados ou Não Graves em Ensaio Clínico com Medicamento Experimental

Notificação à ANVISA

Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Graves Esperados Não graves	Patrocinador	ANVISA	Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental	Anual

5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

5.3.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Ensaio Clínico com Medicamento Experimental ou para fins de Registro Conforme RDC nº09 de 2015





6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA *



*Outras informações poderão ser obtidas no site da Plataforma Brasil em “consultar comitê de ética em pesquisa”.

Endereço eletrônico: plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf

Região Centro Oeste

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília

Telefone: (61) 3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com

Brasília - DF

Comitê de Ética em pesquisa do Hospital das Clínicas de Goiás

Telefones: (62) 3269-8338 e 3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

Goiânia - GO

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Grande
Dourados

Telefone: (67)3410-2853

E-mail: cep@ufgd.edu.br

Dourados - MS

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Mato
Grosso do Sul

Telefone: (67) 3345-7187

E-mail: bioetica@propp.ufms.br

Campo Grande - MS

Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Julio Muller

Telefones: (65) 3615-7254

E-mail: mercicephujmufmt@gmail.com

Cuiabá - MT

Região Nordeste

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas
Telefone: (82) 3214-1041
E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com
Maceió - AL

Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira
Telefone: (71) 3283-9210
E-mail: cepmco@ufba.br
Salvador - BA

Comitê de Ética em Pesquisa do HUPES
Telefone: (71) 3283-8043
E-mail: cep.hupes@gmail.com
Salvador - BA

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio
Telefones: (85) 3366-8589 e 3366-8612
E-mail: cephuwc.ufc.br
Fortaleza - CE

Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará
Telefone: (85) 3366-8569
E-mail: cepmeac@gmail.com
Fortaleza - CE

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Telefone: (98) 2109-1250
E-mail: cep@huufma.br
São Luís - MA

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde-
FACISA
Telefone: (84)3291-2411
E-mail: cep@facisa.ufrn.br
Campina Grande - PB

6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro
Telefone: (83) 2101-5545
Email: cep@huac.ufcg.edu.br
Campina Grande - PB

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley
Telefones: (83) 3216-7964 e 3216-7955
E-mail: comitedeetica@hulw.ufpb.br
João Pessoa - PB

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Vale do São Francisco
Telefone: (87) 2101-6896
E-mail: cedep@univasf.edu.br
Petrolina - PE

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí
Telefone: (86) 3237-2332
E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br
Teresina - PI

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Telefone: (84) 3342-5003
E-mail: cep_huol@yahoo.com.br
Natal - RN

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe
Telefone: (79) 3194-7208
E-mail: cephu@ufs.br
São Cristóvão - SE

6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

Região Norte

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas
Telefone: (92) 3305-1181 Ramal 2004
E-mail: cep@ufam.edu.br
Manaus - AM

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais
Telefone: (63) 3411-6001
E-mail: cep.hdt@ebserh.gov.br
Araguaína - TO

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto
Telefone: (91) 3201-6754
E-mail: cephujbb@yahoo.com.br
Belém - PA

Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará
Telefone: (91)3201-7735
E-mail: cepccs@ufpa.br
Belém - PA

6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

Região Sudeste

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio
Moraes
Telefone: (27) 3335-7326
E-mail: cephucam@gmail.com
Vitória - ES

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
Telefone: (31) 3409-4592
E-mail: coep@prpq.ufmg.br
Belo Horizonte - MG

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade
Federal de Juiz de Fora
Telefone: (32) 4009-5217
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br
Juiz de Fora - MG

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo
Mineiro
Telefone: (34) 3700-6776
E-mail: cep@pesqpg.uftm.edu.br
Uberaba - MG

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro/
Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense
Telefone: (21)2629-9189
E-mail: etica@vm.uff.br
Niterói - RJ

Comitê de Ética do Hospital Universitário Gafrée e Guinle
Telefone: (21) 1264-5317
E-mail: cephugg@gmail.com
Rio de Janeiro - RJ

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos
Telefone: (16) 3351-9683
E-mail: cephumanos@ufscar.br
São Carlos - SP

Região Sul

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Telefone: (41) 3360-1041
E-mail: cep@hc.ufpr.br
Curitiba - PR

Comitê de Ética em Pesquisa do setor de ciências da saúde da Universidade Federal do Paraná
Telefone: (41) 3360-7259
E-mail: cometicasd2@gmail.com e cometica.saude@ufpr.br
Curitiba - PR

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas
Telefone: (53) 3284-4960
E-mail: cep.famed@gmail.com
Pelotas - RS

Comitê de Ética em Pesquisa na Área de Saúde da Universidade Federal de Rio Grande
Telefone: (53) 3237-4652
E-mail: cepas@furg.br
Rio Grande - RS

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria
Telefone: (55) 3220-9362
E-mail: cep.ufsm@gmail.com
Santa Maria - RS

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina
Telefone: (48) 3721-6094
E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br
Florianópolis - SC



7 REFERÊNCIAS



7 REFERÊNCIAS

- [1] Pedroso APS. Eventos adversos em projetos de pesquisa farmacológica: incidência dos relatos de eventos adversos relacionados aos riscos gastrintestinais mais citados nos protocolos de pesquisa [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
- [2] Roque KE, Melo ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para o uso em um hospital público no estado do Rio de Janeiro. Rev. bras. epidemiol. 2010;13(4):607-19.
- [3] Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events : a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann Intern Med. 2004;140(10):795-801.
- [4] Allan MC. A primer of drug safety surveillance: an industry perspective Part I: Information flow, new drug development, and federal regulations. J Pharm Technol. 1992;8(4):162-7.
- [5] Conferência Internacional de Harmonização (ICH). Manual para a boa prática clínica. Londres; 1996.
- [6] Organização Pan-Americana da Saúde. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. Washington; 2005.
- [7] Garbi Novaes MR, Pastor E, Garbi Novaes A, Guilhem D, Villafranca RC. Reacciones adversas en ensayos clínicos con nuevos fármacos conducidos en Brasil. Años 2000 y 2012. Rev. Med. Electron. 2015;37(1):18-29.
- [8] Marodin G, Goldim JR. Confusões e ambiguidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. Rev. Esc enferm. 2009;43(3):690-6.
- [9] Marodin G. Riscos de eventos adversos gastrintestinais nos projetos de pesquisa de fármacos envolvendo seres humanos [tese]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

7 REFERÊNCIAS

[10] Kalberg JPE, Speers MA. Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética. Hong Kong: Karlberg, Johan Petter Einar; 2010.

[11] World Medical Association (WMA). Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (WMA). Fortaleza; 2013.

[12] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

[13] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 346, de 13 de janeiro de 2005. Regulamenta a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa- CEP – CONEP.

[14] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Instrução Normativa nº 04, de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas.

[15] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Carta Circular nº 008, de 22 de junho de 2011. Formulário para Submissão de Eventos Adversos Sérios (EAS) à CONEP.

[16] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de saúde. Norma operacional nº 01/2012, de 07 de março de 2012. Define o fluxo de tramitação de projetos multicêntricos nacionais: centro coordenador.

[17] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

7 REFERÊNCIAS

[18] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Norma operacional nº 001/2013, de 30 de setembro de 2013. Dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil, nos termos do item 5, do Capítulo XIII, da Resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

[19] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

[20] Kelly WN. Can the frequency and risks of fatal adverse drug events be determined?. *Pharmacotherapy*. 2001; 21(5):521-7.

[21] Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APK, Gazalle A. Eventos Adversos Graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. *Rev. Gaúcha Enferm*. 2004;25(2):202-6.

[22] Organização Pan-Americana da Saúde. Monitorização da Segurança de Medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília (DF); 2005.

[23] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Manual para Notificação de Eventos Adversos e Monitoramento de Segurança em Ensaios Clínicos. Brasília (DF); 2016.

[24] Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.

[25] Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington; 2011.



8 GLOSSÁRIO



8 GLOSSÁRIO

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, autarquia sob regime especial, que tem como área de atuação não um setor específico da economia, mas todos os relacionados a produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária e que possam afetar a saúde da população brasileira [24].

BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC) - padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos [5], [19].

BROCHURA DO INVESTIGADOR - compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) produto(s) sob investigação, que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos [5], [19].

CAUSALIDADE - o resultado da análise da imputabilidade e da avaliação individual da relação entre a administração de um medicamento e o surgimento de um evento adverso, que permite determinar uma categoria de causalidade [25].

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP) - instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde, criada pela Resolução CNS 196/96 [17].

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) - colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) conforme Resolução CNS 196/96, criado para defender os interesses, segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos [17] [19].

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO (em inglês, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) - organização fundada em 1990, que realiza conferências periódicas das quais participam as autoridades reguladoras e associações farmacêuticas dos Estados Unidos, do Japão e da União Europeia e, como observadores, outros países e a OMS. Seu propósito é evitar a duplicação de estudos pré-clínicos e clínicos que ocorre devido às diferentes regulamentações dos países diferentes, bem como, em geral, padronizar os processos de regulamentação dos medicamentos e da vigilância de sua qualidade farmacêutica [25].

ESTUDO CLÍNICO (PESQUISA CLÍNICA) - qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia [5].

EVENTO ADVERSO - qualquer ocorrência médica inconveniente em um paciente ou em um sujeito de pesquisa clínica com um produto farmacêutico administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal com o tratamento. Um evento adverso (EA), portanto, pode ser qualquer sinal desfavorável ou não planejado (incluindo achados laboratoriais anormais), sintoma, ou doença temporariamente associada com o uso de um produto farmacêutico sob investigação, relacionadas ou não ao produto farmacêutico sob investigação [5].

EVENTO ADVERSO GRAVE - em ensaios clínicos, é qualquer situação médica desfavorável que, em qualquer dose, ameace a vida, resulte em morte, em incapacidade significativa ou permanente ou em anomalia congênita, leve à hospitalização ou a prolongue. Todos os eventos adversos que não cumpram alguma destas características serão classificados como não graves [25].

EVENTO ADVERSO FATAL - todo aquele que cause a morte do paciente [25].

FÁRMACO - qualquer substância administrada à espécie humana para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou para modificar uma ou mais funções fisiológicas [25].

FDA (Food and Drug Administration) - agência reguladora de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos [25].

MEDICAMENTO - toda substância medicinal e suas associações ou combinações, destinadas ao uso nas pessoas ou nos animais, que se apresente dotada de propriedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar ou curar doenças ou afetar funções corporais. Também são consideradas medicamentos as substâncias medicinais, ou qualquer combinação de tais substâncias que possa ser administrada a pessoas ou animais com qualquer destes fins, mesmo que oferecida sem referência explícita a eles [25].

MEDICAMENTO EXPERIMENTAL - produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro [19].

PARTICIPANTE DA PESQUISA - indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(eis) legal(is), aceita ser pesquisado [17].

PATROCINADOR - pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional [5], [17].

PESQUISADOR - membro da equipe de pesquisa, corresponsável pela integridade e bem-estar dos participantes da pesquisa [17].

PESQUISADOR RESPONSÁVEL/ INVESTIGADOR RESPONSÁVEL - pessoa capacitada e treinada (dependendo da área da pesquisa clínica) responsável pela coordenação e condução do protocolo clínico, sendo também responsável pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa, sem prejuízo das responsabilidades do patrocinador, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com respeito à manutenção dos critérios éticos para todos os procedimentos ao longo do estudo pela coordenação e realização da pesquisa num determinado centro, e pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa, durante e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido [17].

PLATAFORMA BRASIL - é o sistema oficial de lançamento de pesquisas para análise e monitoramento do Sistema CEP/CONEP [17].

PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO - uma forma de apresentação farmacêutica de um princípio ativo ou placebo sendo testado ou usado como referência em um estudo clínico, incluindo um produto com autorização comercial / de comercialização quando usado ou apresentado (formulado ou embalado) sob uma forma diferente da aprovada, ou usado para uma indicação não aprovada, ou quando usado para obter maiores informações sobre a forma aprovada [5].

PROJETO MULTICÊNTRICO - projeto de pesquisa a ser conduzida de acordo com protocolo único em vários centros de pesquisa e, portanto, a ser realizada por pesquisador responsável em cada centro, que seguirá os mesmos procedimentos [13].

PROTOCOLO DE PESQUISA - conjunto de documentos que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do estudo. Provê também o contexto e a fundamentação da pesquisa [19].

REEXPOSIÇÃO - na avaliação da relação de causalidade, quando a reação ou o evento surgem novamente após a readministração do medicamento suspeito [25].

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) - documento escrito, datado e assinado pelo participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, no qual é confirmada a sua participação voluntária num determinado estudo, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que possa ser acarretado. Este documento deve seguir as normatizações éticas nacionais e diretrizes internacionais na sua confecção [5], [17].



9 ANEXOS

9.1 ANEXO I - FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO (EAS) À CONEP



CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO (EAS) À CONEP

- 1) Identificação do **CEP** que receberá esta notificação:

- 2) **Título do projeto de pesquisa** brasileiro relacionado à ocorrência do EAS:

- 3) Assinale:
() EAS ocorrido em **outro** projeto de pesquisa envolvendo o mesmo fármaco/procedimento que está sob investigação no estudo identificado no item 2. Identificação do **estudo** (outro projeto de pesquisa) em que ocorreu o EAS:
Título: _____
() EAS ocorrido no **mesmo** projeto de pesquisa identificado no item 2.
- 4) Número de Registro CONEP do estudo identificado no item 2 (se houver): _____
- 5) Local de ocorrência do EAS que será relatado neste Formulário:
() Centro brasileiro
Nome: _____
Localização: _____
Cidade/UF: _____
() Centro internacional, mas o EAS está relacionado com estudo nacional identificado no item 2. País de ocorrência do EAS: _____
- 6) Responsável pela Pesquisa:
 - a) **Nome do pesquisador responsável** (nos casos de EAS ocorrido em centro brasileiro):

 - b) **Nome do coordenador nacional do estudo** (nos casos de EAS ocorrido em centro estrangeiro):

- 7) Sumário do evento:
 - Tipo de relato:
() **Inicial** – 1ª vez que será relatado
() **Acompanhamento**
 - Identificação do sujeito de pesquisa
Iniciais/Código: _____
Idade (anos): _____
 - Descrição do EAS:
Evento: _____
Fármaco/procedimento utilizado: _____
Via de administração: _____
Dose utilizada: _____
Tempo de utilização: _____
Indicação terapêutica no estudo: _____

- 8) Assinale o indicador de seriedade do evento:
- a. Morte
 - b. Risco à vida
 - c. Hospitalização com internação ou prolongamento de hospitalização existente
 - d. Deficiência/incapacidade persistente ou significativa
 - e. Anomalia congênita ou defeito de nascimento
 - f. Ocorrência médica significativa. Qual? _____
 - g. Outro. Qual? _____
- 9) O desenho do estudo previa caráter cego?
 sim não
Em **caso afirmativo**:
- (a) após a ocorrência do EAS, o caráter cego foi aberto?
 sim não
 - (b) **se sim**, o sujeito de pesquisa acometido pelo EAS utilizou o fármaco/procedimento sob investigação?
 sim não
- Justifique:

- 10) Qual foi a relação de causalidade estabelecida entre o EAS ocorrido e o fármaco/procedimento em estudo (exemplo: possível, provável, definitiva, etc)? Justifique.

- 11) O EAS relatado apresenta riscos aos demais sujeitos da pesquisa?
 sim não
Justifique:

- 12) Após a ocorrência do EAS, a pesquisa foi continuada ou suspensa?
 continuada suspensa
Justifique:

- 13) Que medidas foram tomadas para a proteção do sujeito envolvido nesta ocorrência de EAS e dos demais que ainda estão submetidos ao estudo?

- 14) Todos os sujeitos devem tomar conhecimento e ter a chance de nova decisão de participação, por meio de novo TCLE? Justifique.

- 15) Foram tomadas providências para a modificação eventualmente necessária do protocolo e do TCLE (emendas), e apresentadas ao CEP para apreciação?

Local e data.

Nome do pesquisador responsável

9.2 ANEXO II - FORMULÁRIO CIOMS (COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES)

CIOMS FORM											
SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT											
I. REACTION INFORMATION											
1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION	
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)											
II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION											
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)										20 DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
15. DAILY DOSE(S)					16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION					21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
17. INDICATION(S) FOR USE											
18. THERAPY DATES (from/to)					19. THERAPY DURATION						
III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY											
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)											
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)											
IV. MANUFACTURER INFORMATION											
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER											
										24b. MFR CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER					24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL						
DATE OF THIS REPORT					25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP						

9.3 ANEXO III - FORMULÁRIO MEDWATCH (MEDICAL PRODUCTS REPORTING PROGRAM)

Reset Form

U.S. Department of Health and Human Services

MEDWATCH

The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

For VOLUNTARY reporting of adverse events, product problems and product use errors

Page 1 of 3

Form Approved: OMB No. 0910-0291, Expires: 9/30/2018
See PRA statement on reverse.

FDA USE ONLY

Triage unit sequence # _____

FDA Rec. Date _____

Note: For date prompts of "dd-mmm-yyyy" please use 2-digit day, 3-letter month abbreviation, and 4-digit year; for example, 01-Jul-2015.

A. PATIENT INFORMATION

1. Patient Identifier	2. Age <input type="checkbox"/> Year(s) <input type="checkbox"/> Month(s) <input type="checkbox"/> Week(s) <input type="checkbox"/> Days(s)	3. Sex <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Male	4. Weight <input type="checkbox"/> lb <input type="checkbox"/> kg
or Date of Birth (e.g., 08 Feb 1925) _____			
5.a. Ethnicity (Check single best answer) <input type="checkbox"/> Hispanic/Latino <input type="checkbox"/> Not Hispanic/Latino		5.b. Race (Check all that apply) <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> American Indian or Alaskan Native <input type="checkbox"/> Black or African American <input type="checkbox"/> White <input type="checkbox"/> Native Hawaiian or Other Pacific Islander	

B. ADVERSE EVENT, PRODUCT PROBLEM

1. Check all that apply
 Adverse Event Product Problem (e.g., defects/malfunctions)
 Product Use Error Problem with Different Manufacturer of Same Medicine

2. Outcome Attributed to Adverse Event (Check all that apply)
 Death Include date (dd-mmm-yyyy): _____
 Life-threatening Disability or Permanent Damage
 Hospitalization – initial or prolonged Congenital Anomaly/Birth Defects
 Other Serious (Important Medical Events)
 Required Intervention to Prevent Permanent Impairment/Damage (Devices)

3. Date of Event (dd-mmm-yyyy) _____ 4. Date of this Report (dd-mmm-yyyy) _____

5. Describe Event, Problem or Product Use Error

(Continue on page 3)

6. Relevant Tests/Laboratory Data, Including Dates

(Continue on page 3)

7. Other Relevant History, Including Preexisting Medical Conditions (e.g., allergies, pregnancy, smoking and alcohol use, liver/kidney problems, etc.)

(Continue on page 3)

C. PRODUCT AVAILABILITY

2. Product Available for Evaluation? (Do not send product to FDA)
 Yes No Returned to Manufacturer on (dd-mmm-yyyy) _____

D. SUSPECT PRODUCTS

1. Name, Manufacturer/Compounder, Strength (from product label)	
#1 – Name and Strength	#1 – NDC # or Unique ID
#1 – Manufacturer/Compounder	#1 – Lot #
#2 – Name and Strength	#2 – NDC # or Unique ID
#2 – Manufacturer/Compounder	#2 – Lot #

E. SUSPECT MEDICAL DEVICE

1. Brand Name _____

2. Common Device Name _____ 2b. Procode _____

3. Manufacturer Name, City and State _____

4. Model # _____	Lot # _____	5. Operator of Device <input type="checkbox"/> Health Professional <input type="checkbox"/> Lay User/Patient <input type="checkbox"/> Other
Catalog # _____	Expiration Date (dd-mmm-yyyy) _____	
Serial # _____	Unique Identifier (UDI) # _____	

6. If Implanted, Give Date (dd-mmm-yyyy) _____ 7. If Explanted, Give Date (dd-mmm-yyyy) _____

8. Is this a single-use device that was reprocessed and reused on a patient? Yes No

9. If Yes to Item 8, Enter Name and Address of Reprocessor

F. OTHER (CONCOMITANT) MEDICAL PRODUCTS

Product names and therapy dates (Exclude treatment of event)

(Continue on page 3)

G. REPORTER (See confidentiality section on back)

1. Name and Address

Last Name: _____ First Name: _____

Address: _____

City: _____ State/Province/Region: _____

Country: _____ ZIP/Postal Code: _____

Phone #: _____ Email: _____

2. Health Professional? Yes No 3. Occupation _____

4. Also Reported to:
 Manufacturer/Compounder
 User Facility
 Distributor/Importer

5. If you do NOT want your identity disclosed to the manufacturer, please mark this box:

FORM FDA 3500 (10/15)

Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.

PLEASE TYPE OR USE BLACK INK

ADVICE ABOUT VOLUNTARY REPORTING

Detailed instructions available at: <http://www.fda.gov/medwatch/report/consumer/instruct.htm>

Report adverse events, product problems or product use errors with:

- Medications (*drugs or biologics*)
- Medical devices (*including in-vitro diagnostics*)
- Combination products (*medication & medical devices*)
- Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products
- Special nutritional products (*dietary supplements, medical foods, infant formulas*)
- Cosmetics
- Food (*including beverages and ingredients added to foods*)

Report product problems - quality, performance or safety concerns such as:

- Suspected counterfeit product
- Suspected contamination
- Questionable stability
- Defective components
- Poor packaging or labeling
- Therapeutic failures (product didn't work)

Report SERIOUS adverse events. An event is serious when the patient outcome is:

- Death
- Life-threatening
- Hospitalization - initial or prolonged
- Disability or permanent damage
- Congenital anomaly/birth defect
- Required intervention to prevent permanent impairment or damage (devices)
- Other serious (important medical events)

Report even if:

- You're not certain the product caused the event
- You don't have all the details

How to report:

- Just fill in the sections that apply to your report
- Use section D for all products except medical devices
- Attach additional pages if needed
- Use a separate form for each patient
- Report either to FDA or the manufacturer (*or both*)

Other methods of reporting:

- 1-800-FDA-0178 - To FAX report
- 1-800-FDA-1088 - To report by phone
- www.fda.gov/medwatch/report.htm - To report online

If your report involves a serious adverse event with a device and it occurred in a facility outside a doctor's office, that facility may be legally required to report to FDA and/or the manufacturer. Please notify the person in that facility who would handle such reporting.

If your report involves a serious adverse event with a vaccine, call 1-800-822-7967 to report.

Confidentiality: The patient's identity is held in strict confidence by FDA and protected to the fullest extent of the law. The reporter's identity, including the identity of a self-reporter, may be shared with the manufacturer unless requested otherwise.

-Fold Here-

-Fold Here-

The information in this box applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995

The burden time for this collection of information has been estimated to average 40 minutes per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed, and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

<p><i>Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of Chief Information Officer Paperwork Reduction Act (PRA) Staff PRAStaff@fda.hhs.gov</i></p>	<p><i>Please DO NOT RETURN this form to the PRA Staff e-mail to the left.</i></p>	<p><i>OMB statement: "An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number."</i></p>
---	---	---

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Food and Drug Administration

FORM FDA 3500 (10/15) (Back) Please Use Address Provided Below – Fold in Thirds, Tape and Mail

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service
Food and Drug Administration
Rockville, MD 20857

Official Business
Penalty for Private Use \$300

BUSINESS REPLY MAIL
FIRST CLASS MAIL PERMIT NO. 946 ROCKVILLE MD

POSTAGE WILL BE PAID BY FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

MEDWATCH
The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20852-9787

NO POSTAGE
NECESSARY
IF MAILED
IN THE
UNITED STATES
OR APO/FPO



[Reset Form](#)

U.S. Department of Health and Human Services

MEDWATCH

The FDA Safety Information and
Adverse Event Reporting Program

FORM FDA 3500 (10/15) *(continued)*

(CONTINUATION PAGE)

For VOLUNTARY reporting of
adverse events and product problems

Page 3 of 3

B.5. Describe Event or Problem *(continued)*

[Back to Form](#)

B.6. Relevant Tests/Laboratory Data, Including Dates *(continued)*

[Back to Form](#)

B.7. Other Relevant History, Including Preexisting Medical Conditions (e.g., allergies, pregnancy, smoking and alcohol use, hepatic/renal dysfunction, etc.) *(continued)*

[Back to Form](#)

F. Concomitant Medical Products and Therapy Dates *(Exclude treatment of event) (continued)*

[Back to Form](#)

9.4 ANEXO IV - FORMULÁRIO PARA NOTIFICAÇÃO DE EAG EM ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS OU PRODUTOS BIOLÓGICOS NOTIVISA- EC

Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=3961



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Notificação de EAGs em Ensaios Clínicos com Medicamentos ou Produtos biológicos - NotivisaEC

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Formulário para notificação de EAGs em Ensaios Clínicos com Medicamentos ou Produtos biológicos - NotivisaEC

v. alfa14

Notificação de eventos adversos graves (serious) esperados ou inesperados

Dados da notificação

1) País onde ocorreu o EA:

2) Notificação de evento adverso para :

Ensaio clínico

Programa de Acesso expandido

Uso compassivo

Estudo de Bioequivalência/BD

Fornecimento pós-estudo

3) Número internacional do caso: código internacional do caso para uso do notificante, rastreabilidade

4) Número do relato: código para uso/controlado do notificante

Reservado para a Anvisa

5) Considerações da ANVISA: [Registro do histórico de ocorrências na análise da notificação. Ex. 01/01/2009 Contato telefônico com o notificante para esclarecer campo 35], registro de pendências

Dados da pesquisa

9) Num. expediente: Expediente da anuência, somente números, sem barra e traço

10) Numero do CE ou CEE: 9999/9999, ex. 0001/2008

11) Num. Protocolo clínico: Código do estudo gerado pelo patrocinador

12) Mascaramento do estudo (Quem está cego neste estudo?): [Selecionar mais de um a opção quando for o caso] Sempre será um tipo de pessoa, a medicação cega seve para ajudar no mascaramento do estudo

Sujeito de pesquisa

Investigador

Coletor de dados

Analista dos dados

Avaliador de resultados

- Ninguém. Estudo aberto
 Notificante de EAs

13) **Capítulo CID 10:**

14) **Grupo CID 10:**

15) **Categoria CID 10:**

16) **Sub-categoria CID 10:**

17) **Indicação clínica:**

Detalhamento da população e especificar sua condição de saúde a ser estudada. Pode ser utilizada terminologia disponível no site HON select, <http://www.hon.ch/HONselect/> Caracterizar a doença em estudo

18) **Severidade/Intensidade da doença em estudo:**

Qualificar população do estudo quanto à severidade

- Leve (Um problema está presente menos de 25% do tempo, com uma intensidade que uma pessoa pode tolerar e que raramente acontece nos últimos 30 dias.)
 Moderada (Significa que um problema que está presente menos de 50% do tempo, com uma intensidade, que é interferindo no dia-a-dia de pessoas e que acontece ocasionalmente nos últimos 30 dias.)
 Severa (Significa que um problema que está presente mais de 50% do tempo, com uma intensidade, que altera parcialmente o dia-a-dia de pessoas e que acontece frequentemente nos últimos 30 dias.)
 Comprometimento completo (Significa que um problema que está presente mais de 95% do tempo, com uma intensidade, que altera completamente o dia-a-dia da pessoa e que ocorre todos os dias.)
 Não especificado (Significa que não há informação suficiente para especificar a intensidade.)
 Não aplicável (Significa que é inapropriado utilizar uma gradação (ex. funções menstruais).)

19) **Fase de desenvolvimento do produto:**

- I
 II
 III
 IV

Dados do notificante (recomendamos notificante não-cego)

Recomendamos que o notificante seja o contato capaz de esclarecer as circunstâncias do evento adverso e também possa informar em qual grupo o sujeito da pesquisa foi alocado.

20) **O patrocinador no Brasil sabe qual a alocação de cada sujeito de pesquisa?**

ou, um representante do patrocinador sabe em qual braço de tratamento o sujeito em questão está alocado?

- Sim
 Não

21) **CPF do notificante:**

somente números!

22) **Nome:**

23) **Categoria de notificante:**

- Associação-ONG-Grupo patrocinador
 Empresa multinacional Patrocinadora
 Empresa nacional patrocinadora
 Fundação patrocinadora
 Investigador-patrocinador

ORPC
 Órgão do governo patrocinador

24) Especificar outra categoria:
 (pesquisador, profissional do serviço de saúde que atendeu o EA,...)

25) Razão social da empresa:
 Nome da empresa, pode-se complementar com nome fantasia

26) E-mail para contato (Comercial):
 e-mail principal para contato sobre o caso

27) E-mail para contato:
 Se possível, informe o e-mail institucional; Ex: tertuliano.paiva@saude.gov.br

28) Telefone (Comercial):
 Informe ddd e número - apenas números. Telefone principal de contato sobre o caso

29) Telefone:
 Informe ddd e número - apenas números

Dados do sujeito de pesquisa

30) Sexo:
 Masculino
 Feminino

31) Idade:
 [Número e unidade, ex. 25 anos; 6 meses]

32) Data de Nascimento:
 Dia/Mês/Ano 99/99/9999

33) Faixa Etária:

34) Código do sujeito de pesquisa:
 [Número do sujeito na pesquisa no centro]

35) iniciais:
 iniciais do nome do sujeito de pesquisa que sofreu o evento adverso. No caso desta informação não estar disponível, preencher com um hífen -

36) Alocação:
 [intervenção ou controle] No caso de notificador cego, selecionar alocação experimental. Consideraremos como alocação desconhecida nesses casos.
 Experimental
 Comparador

37) Descrição do procedimento de intervenção:
 Detalhar via de administração, forma de administração (não utilizar ";")

38) Tipo da notificação do evento adverso:
 No caso de acompanhamento de evento já notificado neste sistema, o notificante deverá atualizar a notificação

9 ANEXOS

enviada alterando este campo e complementando a narrativa e a evolução. Para isso, clique em BUSCA FICHA e insira o código do protocolo gerado para a notificação inicial do caso.

- Inicial
- Acompanhamento 1
- Acompanhamento 2
- Acompanhamento 3
- Acompanhamento 4
- Acompanhamento 5 ou mais

39) Sequência de notificação:

Número sequencial de eventos no mesmo paciente, ex: 3 para 3o. EA no paciente.

- 1a.
- 2a.
- 3a.
- 4a.
- 5a. ou mais

40) Fatores e outras comorbidades:

- Hipertensão
- Cardiopatia
- Diabetes
- Hepatopatia
- Tabagismo
- Etilismo
- Nefropatia
- Outra

41) O voluntário tem ou teve doença ou condição clínica concomitante?

[A página pode ser recarregada. AGUARDE!]

- Sim
- Não

Comorbidades

Condições/Doenças concomitantes

42) sub-categoria CID10 (2):

43) Data de início (2):

No caso de data desconhecida, preencher com uma data anterior à data de nascimento do sujeito

44) Data de término (2):

45) sub-categoria CID10 (3):

46) Data de início (3):

47) Data de término (3):

48) sub-categoria CID10 (4):

49) Data de início (4):

50) Data de término (4):

51) sub-categoria CID10 (5):

52) Data de início (5):

53) Data de término (5):

Dados do Centro de Pesquisa

54) **Instituição Mantenedora do centro de pesquisa:**
[ex. Universidade de A...] No caso de evento ocorrido fora do país, preencher o nome da instituição que mantém o centro de pesquisa e no campo CNPJ preencher 00.000.000/0000-00

55) **ÓRGÃO/UNIDADE:**
ex. Hospital de Clínicas da Universidade A...

56) **SERVIÇO/SUB-UNIDADE:**
(Nome do centro de pesquisa) ex. Serviço/depto. de cardiologia do HC da Universidade A...

57) **Telefone do investigador principal:**
Informe ddd e número - apenas números

58) **Investigador principal:**

59) **Número de sujeitos previstos no centro:**

60) **Número de sujeitos admitidos no centro:**
[admitidos até o momento nesta pesquisa; aqueles que entraram na pesquisa]

Dados do Evento Adverso

61) **Evento Adverso:**
[terminologia para o evento adverso no vocabulário MedDRA]

62) **código MedDRA:**

63) **WHOART para o EA:**
Descrição do evento adverso de acordo com o vocabulário WHOART da OMS

64) **Termo WHOART para o evento adverso:**
Combo para consulta de acordo com o agrupamento do WHOART da OMS

65) **Data de início do EA:**

66) **Data de término do EA:**

67) **Narrativa:**
[Descrever as circunstâncias em que ocorreu o EA, bem como os detalhes que possam ajudar a esclarecer a ocorrência] (não utilizar ";")

68) **Gravidade do EA:**
Consequências/Desfechos do evento adverso

Óbito
 Ameaça à vida
 Motivou ou prolongou internação
 Incapacidade persistente ou significativa
 Anomalia congênita/Malformação ao nascimento
 Efeitos clinicamente importantes

Outros
 Suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de medicamento

69) Data de conhecimento do Evento adverso:
 Data do conhecimento do EA pelo investigador principal e sua equipe

70) Causa do EA na opinião do investigador:

Doença do estudo
 Medicamento do Estudo
 Outras causas
 Outras doenças
 Tratamento concomitante/terapia
 Violação de protocolo

71) Tipo de evento adverso:
 O evento adverso é do tipo esperado para um tratamento quando consta na bula ou na brochura do investigador

Esperado
 Inesperado

Local onde houve atendimento do evento adverso

72) Número CNES do serviço:
 consultar no endereço <http://cnes.datasus.gov.br> e clicar na aba CONSULTAS>ESTABELECIMENTOS>Por CNES-NOME-CPF-CNPJ; digite uma palavra para pesquisa do estabelecimento

73) Instituição Mantenedora do serviço de saúde:
 [ex. Universidade de A...]

74) ÓRGÃO/UNIDADE:
 ex. Hospital de Clínicas da Universidade A...

75) SERVIÇO/SUB-UNIDADE:
 ex. Serviço/depto. de cardiologia do HC da Universidade A...

76) Unidade da federação/Estado:

77) Código Postal do local de atendimento:
 (CEP) código de endereçamento postal

78) Foi atendido com recursos providos pelo patrocinador?

Sim
 Não

79) Alguma ação foi necessária?

Sim
 Não

Ações adotadas

80) Ação adotada:
 [Ao selecionar a opção, a tela será atualizada com novos campos e pode demorar alguns segundos; aguarde]

Diminuição da dose do medicamento
 Aumento da dose do medicamento
 Suspensão do medicamento
 Substituição por outra marca/empresa do mesmo medicamento
 Nenhuma ação adotada
 Outro Tratamento/Procedimento

Internação

81) **Número da AIH (autorização de internação hospitalar):**
(autorização de internação hospitalar)

82) **Data da interrupção do tratamento experimental ou controle:**

83) **Outro procedimento:**

Descreva precisamente o procedimento adotado que não seja um tratamento

84) **Tratamento:**

[Medicamento utilizado para tratar o EA]

85) **Dose:**

86) **Data de início da intervenção no EA:**

87) **Data de término do tratamento para o EA:**

88) **Unidade em que houve internação:**

Nome da instituição em que houve internação

89) **Código Postal do local de internação:**

(CEP) código de endereçamento postal

90) **Número CNES do serviço:**

91) **Data da internação:**

92) **Evolução em relação ao EA:**

Evolução do evento adverso

- Em recuperação
- Ignorado
- Morte
- Morte devido à outro evento adverso
- Não recuperada
- Paciente perdido não acompanhado
- Recuperada
- Recuperada com sequela

93) **Foi necessária a quebra do código de mascaramento?**

- Sim
- Não

Produto A

94) **Descrição Medicamento A:**

Use a denominação comum brasileira (dcb) ou denominação comum internacional (INN), se possível, (marca / nome comercial). Para medicamento não registrado, o nome genérico, número de série da substância na empresa (código investigacional) ou nome químico. Se a intervenção é constituída por associação em dose fixa, colocar os termos dcb (denominação genérica) em ordem alfabética separados pelo sinal de mais sem espaços, digitar em minúsculas exceto descrição de espécies de animais ou plantas.

95) **Dose do Medicamento A:**

96) **forma farmacêutica:**

97) **via de administração:**

98) **Fabricante do Medicamento A:**
Nome, endereço, cidade e país

99) **Lote(s) do produto A:**
Número de controle gerado pelo fabricante

100) **Categoria de Produto:**
[Selecionar mais de uma opção se for necessária]

- Medicamento Sintético ou Semi-sintético
- Medicamento Fitoterápico
- Produto Biológico
- Vacina
- Produto para saúde (materiais, equipamentos,...)
- Alimento
- Outro... [Ao selecionar essa opção, AGUARDE recarregar a tela]

101) **Descrição de Outra categoria de Produto:**
Outra categoria não listada

102) **Data de início do uso (A):**

103) **Data de término do uso (A):**

104) **Causalidade OMS (A):**

- Definida
- Provável
- Possível
- Improvável
- Condicional/Não classificada
- Inacessível/Inclassificável

105) **O evento voltou a ocorrer?**
O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

- Sim, após a reintrodução desta intervenção
- Sim, antes da reintrodução desta intervenção
- Não

106) **O sujeito de pesquisa fez/faz uso de outros produtos/medicamentos?** Sim...[Aguarde recarregar a tela]
se sim, abrirão novos campos Não

Produto B

107) **Medicamento B:**
Código do produto investigacional, comparador, terapia de base, ou seu termo dcb (denominação genérica) utilizado pelo sujeito de pesquisa

108) **Dose do Medicamento B:**

109) **forma farmacêutica (B):**

110) **via de administração (B):**

111) Fabricante do Medicamento B:
Nome, endereço, cidade e país

112) Lote do Medicamento B:
Número de controle gerado pelo fabricante

113) Categoria de Produto:
[Selecionar mais de uma opção se for necessária]

Medicamento Sintético ou Semi-sintético
 Medicamento Fitoterápico
 Produto Biológico
 Vacina

114) Descrição de Outra categoria de Produto:
Outra categoria não listada

115) Data de início do uso (B):

116) Data de término do uso (B):

117) Causalidade OMS (B):

Definida
 Provável
 Possível
 Improvável
 Condicional/Não classificada
 Inacessível/Inclassificável

118) O evento voltou a ocorrer?
O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

Sim, após a reintrodução desta intervenção
 Sim, antes da reintrodução desta intervenção
 Não

Produto C

119) Medicamento C:
Código do produto investigacional, comparador, terapia de base, ou seu termo dcB (denominação genérica) utilizado pelo sujeito de pesquisa

120) Dose do Medicamento C:

121) forma farmacêutica (C):

122) via de administração (C):

123) Categoria de Produto:
[Selecionar mais de uma opção se for necessária]

Medicamento Sintético ou Semi-sintético
 Medicamento Fitoterápico
 Produto Biológico
 Vacina

124) Descrição de Outra categoria de Produto:
Outra categoria não listada

125) Data de início do uso (C):

126) Data de término do uso (C):

127) Causalidade OMS (C):

Definida
 Provável
 Possível
 Improvável
 Condicional/Não classificada
 Inacessível/Inclassificável

128) O evento voltou a ocorrer?
O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

Sim, após a reintrodução desta intervenção
 Sim, antes da reintrodução desta intervenção
 Não

Produto D

129) **Medicamento D:**
Código do produto investigacional, comparador, terapia de base, ou seu termo dcB (denominação genérica) utilizado pelo sujeito da pesquisa

130) **Dose do Medicamento D:** _____

131) **Categoria de Produto:** Medicamento Sintético ou Semi-sintético
[Selecionar mais de uma opção se for necessária] Medicamento Fitoterápico
 Produto Biológico
 Vacina

132) **Descrição de Outra categoria de Produto:** _____
Outra categoria não listada

133) **Data de início do uso (D):** _____

134) **Data de término do uso (D):** _____

135) **Causalidade OMS (D):** Definida
 Provável
 Possível
 Improvável
 Condicional/Não classificada
 Inacessível/Inclassificável

136) **O evento voltou a ocorrer?**
O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

Sim, após a reintrodução desta intervenção
 Sim, antes da reintrodução desta intervenção
 Não

Produto E

137) **Medicamento E:**
Código do produto investigacional ou termo dcB

138) **Dose do Medicamento (E):** _____

139) **Categoria de Produto:** Medicamento Sintético ou Semi-sintético
[Selecionar mais de uma opção se for necessária] Medicamento Fitoterápico
 Produto Biológico
 Vacina
 Produto para saúde (materiais, equipamentos,...)
 Alimento
 Outro... [Ao selecionar essa opção, AGUARDE recarregar a tela]

140) **Descrição de Outra categoria de Produto:** _____
Outra categoria não listada

141) **Data de início do uso (E):** _____

142) **Data de término do uso (E):** _____

143) **Causalidade OMS (E):** Definida
 Provável
 Possível
 Improvável
 Condicional/Não classificada
 Inacessível/Inclassificável

144) **O evento voltou a ocorrer?**
O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

Sim, após a reintrodução desta intervenção
 Sim, antes da reintrodução desta intervenção
 Não

Termo de responsabilidade

Assumo civil e criminalmente sobre a veracidade das informações apresentadas. Comprometo-me a manter o cadastro atualizado.

145) **Assumo civil e criminalmente, inteira responsabilidade pelos dados apresentados:**
preencher seu nome completo

146) **Data de envio da notificação:**
Hoje
