



# PROTOCOLO DE ESTUDO DOCUMENTAÇÃO

Protocolo, aprovações e condução do estudo

Daniela Balero - 8971627

- **Medicação concomitante:** administração concomitante de dois ou mais medicamentos pode induzir efeitos farmacológicos mais acentuados (sinergismo), menos eficazes ou nulos (antagonismo), ou causar reações adversas de intensidade variável. Interação medicamentosa refere-se, à alteração no efeito terapêutico ou interações medicamentosas são tradicionalmente classificadas em farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Segundo às Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas:

*Restrições, limitações e tratamentos concomitantes: **O documento deve detalhar** quaisquer restrições ou limitações sobre o sujeito durante o estudo, por exemplo, se terá de alterar seu estilo de vida ou algum hábito, ou se certos medicamentos e/ou alimentos podem influenciar o resultado do estudo e, portanto, não podem ser consumidos com o tratamento em questão. Quanto a tabaco, álcool ou outras substâncias, o sujeito ou seu representante deve ser informado sobre a frequência que podem ser usados ou informados sobre a necessidade de abandonar qualquer hábito que interfira com o estudo.*

*Ainda, para desenvolver um plano eficaz, o inspetor deve ler e tornar-se familiar com o protocolo, o que deve incluir familiaridade com critérios de inclusão/exclusão, 75 medicações concomitantes permitidas e não permitidas. Ou seja, deve-se avaliar quanto à inclusão ou exclusão de pacientes com medicações concomitantes.*



# Segurança

*(O objetivo de estudos clínicos é avaliar a eficácia e segurança de produtos medicinais ou procedimentos médicos em seres humanos, para que novos tratamentos médicos possam ser identificados para a prática médica)*

- Qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou sujeito de pesquisa clínica a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Como resultado, um evento adverso (EA) pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo uma descoberta anormal no laboratório), associada com o uso de um produto medicinal sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não.

## Eventos Adversos

- Durante e após a participação de pacientes no estudo, o investigador / instituição deve garantir que todos os cuidados médicos necessários para quaisquer eventos adversos sejam proporcionados, inclusive para o achado de valores laboratoriais anormais clinicamente significativos relacionados ao estudo. O paciente no estudo deve também ser informado sobre a necessidade de cuidados médicos para o tratamento de doenças intercorrentes, diagnosticadas pelo investigador.



# Eventos Adversos Graves (ou Sérios)

- Um evento adverso sério (EAS) é definido como qualquer experiência adversa com o produto em estudo, em qualquer dose, que resulte em algum dos seguintes desfechos: morte, experiência adversa com o produto em estudo que ameace a vida, hospitalização (internação) ou prolongamento da hospitalização atual, deficiência/incapacitação significativa, ou uma malformação congênita/anomalia congênita. Eventos médicos importantes, que podem não resultar em morte, mas ameaçam a vida ou exigem hospitalização, podem ser considerados experiências adversas graves com o produto em estudo quando, com base em julgamento médico, possa colocar o participante em risco e possa exigir intervenção cirúrgica ou médica para evitar um dos resultados listados nesta definição.



# Manuseio de Dados de Segurança

- **Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD) (comissão de monitoramento de dados e segurança, comitê de monitoramento, comitê de monitoramento de dados):** Um comitê independente para o monitoramento de dados que o patrocinador pode estabelecer para avaliar em intervalos regulares o progresso de um ensaio clínico, os dados de segurança e os pontos críticos para avaliar a eficácia e para recomendar a um patrocinador se um estudo deve ser continuado, modificado ou interrompido.
- O patrocinador pode considerar o estabelecimento de um comitê independente de monitoramento de dados (CIMD - Comitê Independente de Monitoramento de Dados) para avaliar o progresso de uma pesquisa clínica, incluindo os dados de segurança e os pontos extremos críticos de eficácia nos intervalos, bem como recomendar ao patrocinador se continua, modifica ou interrompe um estudo. O CIMD deve ter procedimentos operacionais por escrito e manter registros escritos de todas as suas reuniões. Os pesquisadores clínicos não devem ser incluídos como membros do CIMD do protocolo do qual são parte como pesquisadores ou qualquer outro protocolo como mesmo produto. Os funcionários dos patrocinadores não podem atuar como membros; podem apenas auxiliar nas atividades do CIMD.

# Follow-up de eventos adversos

- Segundo a RDC 09 de 2015, O Art. 66 informa que “o patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador. Parágrafo único. As informações complementares sobre o acompanhamento dos eventos adversos mencionados no caput devem ser incluídas no formulário em até 8 (oito) dias corridos a contar da data de notificação”.
- Após o primeiro relatório de acompanhamento (*Follow up 1*) ser informado no sistema eletrônico de pesquisa clínica no portal da Anvisa em até 8 dias corridos a partir da notificação do caso inicial, para os seguintes relatórios de acompanhamento (*Follow up 2, 3, 4, e assim por diante*) devem ser notificados não há prazo determinado, mas o acompanhamento deve ser realizado (e atualizado no sistema) até a resolução ou estabilização do evento adverso.



# Avaliação Clínica - laboratorial

- Todos os pesquisadores recebem instruções sobre seguir o protocolo, sobre cumprir um conjunto uniforme de padrões para a **avaliação das descobertas clínicas e laboratoriais** e sobre concluir os CRFs (Formulário de relato de caso);
- Serviços laboratoriais são uma parte importante dos estudos clínicos, realizando trabalhos como processamento de amostras de sangue e leitura de eletrocardiogramas (devem documentar a competência na habilidade de conduzir os testes necessários, e confirmar a Confiabilidade dos resultados);
- Houve alterações de parâmetros laboratoriais, sinais vitais, achados físicos e outras observações relacionadas à segurança clinicamente significativas?;
- Uma visão geral das alterações de parâmetros laboratoriais, de sinais vitais, de achados físicos e de outras observações relacionadas à segurança que foram consideradas clinicamente significativas;
- A avaliação clínica – laboratorial é uma interpretação do estado clínico somando-se aos resultados laboratoriais, se apresentam como uma reação adversa ou evento adverso ocorrido (a) por alguma etapa do estudo clínico qual o indivíduo está participando, por exemplo: avaliação clínica: febre. Avaliação Laboratorial: infecção.
- Ainda, segundo a regulamentação: “Eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificadas no protocolo como críticas às avaliações de segurança devem ser relatadas ao patrocinador de acordo com as exigências de comunicação destes eventos e dentro do período especificado no protocolo pelo patrocinador.”



# Riscos potenciais: gestação

Embora a tragédia da talidomida tenha marcado o início da reflexão sobre a ocorrência de efeitos adversos de medicamentos usados durante a gestação, as percepções dos prescritores, no âmbito da terapêutica medicamentosa na gravidez, ainda oscilam entre a certeza de que tudo é nocivo e a relativa crença de que tudo é seguro até que se prove o contrário. **Uma implicação prática desta presunção de vulnerabilidade é que, via de regra, não se considera eticamente aceitável realizar estudos clínicos de novos medicamentos em mulheres grávidas.** Assim sendo, na maioria dos casos, quando os fármacos chegam ao mercado, as únicas evidências disponíveis sobre a segurança do uso na gestação são aquelas oriundas de estudos não-clínicos de toxicidade reprodutiva. Como a extrapolação de dados obtidos em animais para o homem é cercada de incertezas e persiste a dificuldade ética de realizar ensaios clínicos, as dúvidas quanto aos riscos para o conceito convivem com a necessidade prática de tratar mulheres grávidas que apresentem doenças.

- O documento [conteúdo do Modelo de Consentimento Informado (MCI)] fornecerá instruções específicas para mulheres em idade reprodutiva envolvidas no processo de consentimento. Explicará que o medicamento a ser administrado durante a pesquisa está sob estudo e que, consequentemente, o risco e os resultados de sua administração durante a gravidez não são plenamente conhecidos.
- RDC nº 09 de 2015: No caso de gravidez, o investigador e o patrocinador devem acompanhar a mãe e o filho.
- Critérios de exclusão - São características especiais que colocam os indivíduos em uma situação de risco se incluídos nos estudos. Por exemplo, **gestantes**, entre outros. **Estes critérios devem estar definidos no protocolo e fazer parte da rotina e do guia de operação do ensaio clínico.** Em caso de se observar manifestações clínicas graves decorrentes ou não das intervenções, os pacientes devem ser retirados do estudo. O código de tratamento deve ser aberto para investigar causas. Assistência médica deve ser oferecida e o caso documentado e incluído no relatório final.





# Comitê de monitoramento de dados de segurança

- Todos os estudos clínicos requerem monitoramento contínuo da segurança por toda duração da pesquisa; porém, nem todos os estudos requerem monitoramento por parte de um DSMB (comitê de monitoramento de dados de segurança). Estes comitês podem ser imprescindíveis nos casos de estudos direcionados para salvar vidas, prevenir a progressão de doenças graves ou reduzir o risco de um efeito adverso sério. Os DSMB's são particularmente importantes em estudos que exigem análise periódica de dados para garantir a segurança dos participantes da pesquisa.
- A preservação da integridade do estudo e a proteção dos direitos e do bem-estar dos participantes da pesquisa pode exigir que o DSMB recomende, em certos momentos, que o estudo seja modificado. Geralmente, essas recomendações estão relacionadas com a segurança do participante e podem incluir orientações relacionadas à dosagem, à duração do tratamento e/ou à terapia concomitante. As recomendações do DSMB são comunicadas diretamente ao patrocinador, que deverá notificar as outras partes interessadas e assegurar que tais recomendações sejam seguidas por todas as pessoas envolvidas durante a realização de um estudo.
- O DSMB ocupa um lugar único e importante em estudos que requerem monitoramento especializado de dados e de segurança. Eles são constituídos e funcionam sob a autoridade do patrocinador, porém constituem um conselho independente responsável pelo manejo de dados durante o desenvolvimento do estudo de modo a contribuir para a sua integridade científica e ética.
- O DSMB revisa e avalia dados de eficácia clínica e de segurança, coletados durante a realização de um estudo em intervalos definidos pelo protocolo. Também avalia relatórios cumulativos sobre eventos adversos sérios. O DSMB pode ser requisitado pelo patrocinador para conduzir revisões de dados em regime de emergência para avaliar questões relativas à segurança. Ainda que não seja responsável pela qualidade dos dados coletados, o DSMB pode ser requisitado para monitorar esse aspecto. Ao concluir a revisão, o DSMB fornece recomendações por escrito ao patrocinador quanto à inclusão de emendas ou à continuação do estudo baseando-se na sua revisão de dados e no relatório de progresso submetido pelo patrocinador.



# Registro de óbito/ hospitalização

- Óbito e hospitalização se enquadram como Eventos Adversos Graves; Devem ser notificados, será necessário informar quais medidas foram adotadas, o plano de ação na ocorrência de novos eventos de mesma natureza, dados do local onde houve o atendimento, juntamente com outros dados requisitados no formulário para notificação, especialmente aqueles que possibilitem a rastreabilidade do evento e do participante acometido;
- O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador. Parágrafo único. As informações complementares sobre o acompanhamento dos eventos adversos mencionados no caput devem ser incluídas no formulário em até 8 (oito) dias corridos a contar da data de notificação;
- Para mortes relatadas, o pesquisador deve fornecer ao patrocinador e ao CEI/CIR quaisquer informações adicionais solicitadas (por exemplo, relatórios de autópsia e relatórios médicos terminais);
- Para a maioria dos ensaios, a revisão sequencial de dados de segurança e de eficácia pode ser utilizada para permitir o encerramento precoce da pesquisa na eventualidade de resultados extremamente fortes. Este desenho sequencial é apropriado, principalmente, para estudos com resultados importantes como morte, ataque cardíaco ou progressão irreversível de doença grave, hospitalização etc. Um comitê de monitoramento de dados de segurança pode recomendar que o patrocinador suspenda ou encerre um estudo quando acreditar que isso é necessário por razões de segurança;
- Estabelecimento de um Comitê de Monitorização e Segurança de Dados: Em estudos em doenças com risco de morte, é comum ter um CMSD na primeira instância do ponto de vista ético.

# Referências

- Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. Disponível em: [http://hrac.usp.br/wp-content/uploads/2016/04/documento\\_americas\\_organizacao\\_panam\\_.pdf](http://hrac.usp.br/wp-content/uploads/2016/04/documento_americas_organizacao_panam_.pdf) (Acesso em: 03/04/2020);
- Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_operacionais\\_%20dados\\_seguranca.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_operacionais_%20dados_seguranca.pdf). (Acesso em: 03/04/2020);
- Ensaio Clínicos em Medicamentos. Disponível em: [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1646-69182013000100010](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-69182013000100010). (Acesso em: 03/04/2020);
- Guia de Farmacovigilância - Anvisa ANEXO II - Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guia+para+elabora%C3%A7%C3%A3o+do+Relat%C3%B3rio+Peri%C3%B3dico+de+Farmacovigil%C3%A2ncia/e21d775b-1fbb-4c8d-a143-cf6cde516092> (Acesso em: 03/04/2020);
- GUIA HARMONIZADO DO ICH ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1): GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6 (R2). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Guia+de+Boas+Pr%C3%A1ticas+Cl%C3%ADnicas+ICH+E6%28R2%29+-+Traduzido+para+portugu%C3%AAs%2C+vers%C3%A3o+Anvisa+de+Novembro-2019/93e4d18c-7e86-4e71-9283-7740e42d7ff6>. (Acesso em: 03/04/2020);
- Manual de orientação em pesquisa clínica e Farmacovigilância. Disponível em: [http://www.abto.org.br/abtov03/upload/file/manual\\_do\\_transplantado/farmacovigilancia.pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/upload/file/manual_do_transplantado/farmacovigilancia.pdf) (Acesso em: 03/04/2020);
- MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS. 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+Ensaio+Cl%C3%ADnicos+-+1%C2%AA+Edi%C3%A7%C3%A3o/04a68574-8aac-43c9-b0b2-7b7cd80831c4> (Acesso em: 03/04/2020);
- O uso de medicamentos na gravidez. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232004000400019](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232004000400019) (Acesso em: 03/04/2020);
- Perguntas e Respostas RDC 09/2015. Disponível em: <http://www.invitare.com.br/arq/legislacao/anvisa/RDC-09-de-2015-Perguntas-e-respostas-ANVISA.pdf> (Acesso em: 03/04/2020);
- RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC\\_09\\_2015\\_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6) (Acesso em: 03/04/2020);
- Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética. Disponível em: [https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide\\_portuguese.pdf](https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_portuguese.pdf) (Acesso em: 03/04/2020);
- Tempos Regulatórios de Aprovação de Protocolos Clínicos Patrocinados pela Indústria em Países Tradicionais e Emergentes. Disponível em: <http://abracro.org.br/images/artigos/trabalho-tempos-regulatorios-pos-santacasa.pdf> (Acesso em: 03/04/2020);