

GUIA DE REFERÊNCIA PARA COORDENADORES DE ESTUDOS

CONQUISTE O DESTAQUE NA PESQUISA CLÍNICA

VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

RAFAEL LEAL ZIMMER (ORGANIZADORES)

E-BOOK
FORMATO PDF

PORTO ALEGRE 2023

SOFT SKILL

TRABALHO EM EQUIPE

O registro de eventos adversos requer um trabalho integrado do coordenador de estudos com a equipe médica. Além disso, é fundamental estar familiarizado com os modelos e termos utilizados pelo sistema CEP/Conep.

EVENTOS ADVERSOS GRAVES: COMO NOTIFICAR AO CEP

- YASMINE TROJAN DOS SANTOS
- THYENE PREISLER
- MARCELLA ABREU MEINE

O monitoramento de eventos adversos graves (EAG) visa garantir a segurança dos participantes envolvidos no estudo clínico.

Segundo a Carta Circular nº 13/2020, que dispõe sobre a tramitação de Eventos Adversos no Sistema CEP/Conep, um evento adverso grave é qualquer ocorrência desfavorável com o participante da pesquisa, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), que resulte em:

- 1 ▶ Morte;
- 2 ▶ Ameaça ou risco de vida;
- 3 ▶ Necessidade de hospitalização;
- 4 ▶ Prolongamento de hospitalização preexistente;
- 5 ▶ Incapacidade ou dano permanente;
- 6 ▶ Anomalia congênita; ou
- 7 ▶ Ocorrência médica significativa que, baseada em julgamento médico apropriado, pode prejudicar o participante e/ou requerer intervenção médica ou cirúrgica para prevenir quaisquer das demais ocorrências citadas.¹

NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES

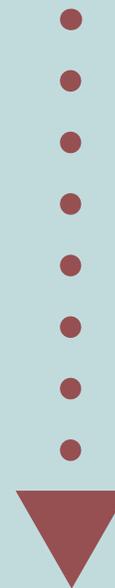
A notificação de eventos adversos graves para o patrocinador é submetida, geralmente, em até 24 horas a partir do conhecimento do evento. Sendo essa a prerrogativa, deverá constar no protocolo do estudo.

Atualmente, a via de notificação mais comum entre centro de pesquisa e patrocinador é a eletrônica, seja utilizando-se de formulário específico na plataforma do estudo, seja pelo envio de informações por e-mail. Para a correta notificação ao patrocinador devem ser seguidas as orientações descritas no protocolo do estudo.

Para o sistema CEP/Conep, a submissão dessa notificação é de responsabilidade do centro de pesquisa clínica e ocorre via Plataforma Brasil. Um modelo de tabela para realizar a notificação está disponível na Carta Circular nº 13/2020 (Tabela a seguir) que traz campos para inclusão das informações necessárias para caracterizar o evento, como data de abertura, código do participante e do EAG, classificação e tipo do EAG, discriminação da ocorrência, relação de causalidade,



assistência prestada e situação do participante na última data de atualização. A carta não define uma frequência para a submissão da tabela. Assim, sugere-se verificar estas orientações no CEP do centro de pesquisa.



► MODELO DE TABELA PARA A NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS GRAVES

DATA de abertura do EAG	Código do participante	Código do EAG	Classificação do EAG	Discriminação da ocorrência	TIPO do EAG	Causalidade com o produto investigado ou procedimento da pesquisa	Assistência prestada ao participante	DATA da última atualização	Situação do participante na DATA da última atualização
01/01/2019	9999	XXXX	Índice	Neutropenia febril	Necessidade de internação	Provavelmente relacionado	Internação e uso de antibióticos	17/01/2019	Morte
15/01/2019	9999	XXXX	Subsequente	Pneumonia	Ameaça à vida	Provavelmente relacionado	Internação e uso de antibióticos intravenosos	17/01/2019	Morte
16/01/2019	9999	XXXX	Subsequente	Derrame pleural	Ameaça à vida	Provavelmente relacionado	Drenagem cirúrgica	17/01/2019	Morte
17/01/2019	9999	XXXX	Subsequente	Sepse	Óbito	Provavelmente relacionado	Internação na UTI	17/01/2019	Morte

Fonte: Adaptada de CONEP/SECNS/MS, 2020.

COMO PREENCHER A TABELA?

DATA DE ABERTURA E DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO DO EAG

A data de abertura informada deve corresponder à data em que a equipe do centro de pesquisa teve ciência do evento ocorrido. Caso haja a informação da data em que ocorreu o evento, esta pode ser citada (sugere-se criar um campo adicional na base da tabela para texto ou verificar as orientações do CEP local).



Atenção, informar na tabela a data da última atualização do evento.

CÓDIGO DO PARTICIPANTE

Conforme definido pelo estudo, geralmente, em estudos multicêntricos internacionais, o patrocinador utiliza o código do centro associado ao número de entrada de randomização para cada centro.

CÓDIGO DO EAG

Para estudos patrocinados, o código do EAG deve ser informado de acordo com instruções do patrocinador. Em estudos multicêntricos nacionais e/ou acadêmicos, a regra fica a critério do pesquisador, que pode incluir o número do evento por ordem de ocorrência junto ao número do participante, a fim de facilitar a associação rápida das informações.

CLASSIFICAÇÃO DO EAG

Um EAG inicial é definido como um evento índice para o participante. Caso ocorra um ou mais eventos como consequência do EAG inicial, classifica-se como eventos subsequentes e estes devem ser incluídos na mesma tabela e notificados na sequência do evento índice. Caso essa categorização não esteja clara na avaliação do investigador, esses eventos poderão ser classificados como eventos índices.

DISCRIMINAÇÃO DA OCORRÊNCIA

Neste campo deve ser inserido apenas o nome do evento, que pode ser o diagnóstico determinado pelo investigador.

TIPO DO EAG

Inserir os critérios de gravidade: morte; ameaça ou risco de vida; necessidade de hospitalização; prolongamento de hospitalização preexistente; incapacidade ou dano permanente; anomalia congênita ou ocorrência médica significativa.



Deve-se indicar ameaça ou risco de vida se esta foi a gravidade identificada **no momento** de ocorrência do EAG.

CAUSALIDADE COM O PRODUTO INVESTIGADO OU PROCEDIMENTO DA PESQUISA

Deve ser informada a relação de causalidade determinada pelo pesquisador responsável. A Carta Circular orienta o uso dos termos “não relacionado”, “possivelmente relacionado”, “provavelmente relacionado” ou “definitivamente relacionado”. Para estudos que apresentam no seu protocolo termos mais limitados, o pesquisador pode utilizar essas opções na tabela do seu centro – alguns estudos avaliam a causalidade do evento apenas como “relacionado” ou “não relacionado”, por exemplo.

O coordenador de estudos tem papel fundamental aqui e deve estar atento às informações associadas ao evento antes de submetê-lo ao CEP. O conhecimento da brochura do investigador e do protocolo do estudo são essenciais para discutir com a equipe médica sobre a relação causal. É plausível não descartar uma possível causalidade entre um evento e o produto sob investigação. Ainda assim, em caso de dúvida, uma comunicação direta com o patrocinador do estudo pode fornecer mais informações.

ASSISTÊNCIA PRESTADA AO PARTICIPANTE

Deve ser informado o tratamento e/ou ações realizadas para o EAG. Informações mais robustas podem ser detalhadas em um campo de descrição abaixo da tabela, conforme sugerido anteriormente.

SITUAÇÃO DO PARTICIPANTE NA DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO

Corresponde ao quadro geral do participante e deve ser descrita como “em andamento”, “recuperado sem sequelas”, “recuperado com sequelas” ou “morte”. Em caso de sequelas, é importante levar ao conhecimento do CEP o impacto desta no contexto de cada participante. Por exemplo, novamente, adicionar um campo abaixo da tabela para descrever se a sequela é definitiva ou temporária, uma consequência ou parte da história natural da doença. Cabe ao coordenador de estudo discutir com a equipe médica a melhor forma de relatar para apreciação e compreensão dos membros do comitê de ética em pesquisa.



DESCRIÇÃO DA DESCONTINUIDADE DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Informar a situação do participante no estudo, se segue com o uso do produto sob investigação e/ou com as visitas previstas. Caso tenha sido descontinuado, incluir justificativa.

SUBMISSÃO DE RELATÓRIOS DE EVENTO ADVERSOS GRAVES

Adicionalmente, o centro de pesquisa deverá submeter um relatório consolidado de EAG por ocasião da submissão do relatório parcial do estudo na Plataforma Brasil. Portanto, na mesma notificação serão submetidos o relatório parcial e o relatório consolidado de EAG, ambos correspondendo ao mesmo período do estudo; a frequência dessa submissão deve ocorrer conforme orientação de cada CEP, porém, deve haver no mínimo um relatório parcial por semestre.²

O conteúdo do relatório consolidado de EAG deve incluir: distribuição absoluta e relativa dos EAG (**Tabela a seguir**); descrição detalhada dos casos em que houver sequela ou morte em decorrência da participação na pesquisa e descrição detalhada dos casos que demandaram indenização ou outro tipo de demanda judicial.¹

O centro coordenador de estudo multicêntrico, além de submeter o relatório consolidado do seu centro, tem a responsabilidade de encaminhar um relatório contemplando todos os centros de pesquisa envolvidos no estudo no Brasil.

▶ DISTRIBUIÇÃO ABSOLUTA E RELATIVA DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES

DISTRIBUIÇÃO ABSOLUTA DE EAG



Quantidade de **EAG** ocorridos no período do relatório

QUANTIDADE DE PARTICIPANTES NA PESQUISA



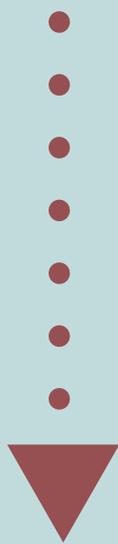
Quantidade **TOTAL** de participantes no centro de pesquisa clínica



► DISTRIBUIÇÃO RELATIVA DE EAG

TIPOS de EAG	RELACIONADO		NÃO RELACIONADO		TOTAL	
	Valor ABSOLUTO	Valor RELATIVO	Valor ABSOLUTO	Valor RELATIVO	Valor ABSOLUTO	Valor RELATIVO
Morte						
Ameaça ou risco à vida						
Necessidade de hospitalização/ prolongamento de hospitalização preexistente						
Incapacidade ou dano permanente						
Anomalia congênita						
Ocorrência médica significativa						
TOTAL						

Fonte: Adaptada de Sindusfarma e Abracro, 2021.



► DISTRIBUIÇÃO RELATIVA DE EAG

TIPOS de EAG	TOTAL DE EVENTOS GRAVES, RELACIONADOS E INESPERADOS	
	Valor ABSOLUTO	Valor RELATIVO
Morte		
Ameaça ou risco à vida		
Necessidade de hospitalização/ prolongamento de hospitalização preexistente		
Incapacidade ou dano permanente		
Anomalia congênita		
Ocorrência médica significativa		
TOTAL		

Fonte: Adaptado de Sindusfarma e Abracro, 2021.

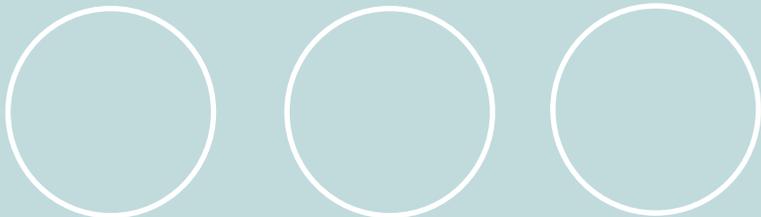
COMO PREENCHER ESSAS TABELAS?

DISTRIBUIÇÃO ABSOLUTA DE EAG

Corresponde ao número total de EAG/Susar ocorridos durante o período ao qual o relatório corresponde. Uma vez que um participante pode apresentar mais de um evento adverso grave, este número total pode ser diferente do número de participantes que apresentaram EAG.³

QUANTIDADE DE PARTICIPANTES NA PESQUISA

Corresponde ao total de participantes no centro de pesquisa clínica.



DISTRIBUIÇÃO RELATIVA DE EAG

TIPOS DE EAG

Corresponde ao critério de gravidade de cada EAG, conforme descrito no item 3.4 da Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS.

VALOR ABSOLUTO

Inserir a quantidade total ocorrida, no período correspondente, de cada tipo de EAG/SUSAR. É importante ressaltar que um mesmo EAG pode ser classificado com mais de um tipo de critério de gravidade (p. ex., um evento que gerou a necessidade de hospitalização e também risco a vida). Assim, o valor absoluto total na tabela pode vir a ser maior do que o número total de EAG (distribuição absoluta), não representando um erro de dados.³

VALOR RELATIVO

Para este campo é necessário calcular, para cada tipo de EAG/SUSAR, o seu percentual relativo ao número total de participantes no estudo. Assim como os outros dados inseridos na tabela, devem ser levados em consideração apenas os EAG ocorridos no período específico do relatório. Por exemplo, se ocorreram 2 EAG do tipo “dano permanente” (valor absoluto) e o centro recrutou 100 participantes (quantidade de participantes na pesquisa), o valor relativo para esse tipo de EAG é igual a 2%.³

Descrição detalhada dos casos em que houver sequela ou morte em decorrência da participação na pesquisa (e não por progressão da doença)

Estes casos devem ser descritos com o código do participante e do EAG, além do diagnóstico e a narrativa da ocorrência (quando ocorridos fora do Brasil, a narrativa desses eventos deve ser traduzida). Caso não haja eventos que atendam estes critérios, informar a ausência destes no relatório.

Descrição detalhada dos casos que requisitaram indenização ou outro tipo de demanda judicial

Esses casos também devem ser descritos com o código do participante e do EAG, além do diagnóstico e a narrativa detalhada da ocorrência, porém, a Carta Circular nº 13/2020 especifica que essa informação se aplica somente para relatórios consolidados de centros no Brasil. Assim, para relatórios de eventos ocorridos fora do país, não é necessário listar casos com demanda judicial. Na ausência de eventos para descrever, incluir esta informação no relatório.¹

COMUNICAÇÃO ENTRE CENTRO COORDENADOR E CENTROS PARTICIPANTES DE PESQUISA

Uma vez que pela Plataforma Brasil não é possível visualizar os relatórios consolidados dos outros centros participantes, a responsabilidade de compartilhar informações sobre os EAG ocorridos é do centro coordenador daquele estudo clínico. Deve haver uma comunicação interna própria para que todos os centros participantes tenham acesso a esses dados de EAG, tanto os relatados pelos outros centros do país como os Susar ocorridos em estudos internacionais.³

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. CONEP/SECNS/MS. Carta Circular nº 13/2020. Brasília: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; 2020.
2. CNES - Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 251, de 07 de agosto de 1997
3. SINDUSFARMA e ABRACRO. Entendimento e aplicação da Carta Circular nº 13/2020 - CONEP/SECNS/MS. 2021
4. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União; 2012.