



**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**

**Dr. CARLOS ISAIA FILHO**

**MANUAL DA**

**QUALIDADE**

**Versão 8.0 de 06 de abril, 2022**



## SUMÁRIO

### **1 HISTÓRICO**

1.1 MISSÃO, VISÃO, VALORES E POLÍTICAS

### **2 APRESENTAÇÃO DO CENTRO**

2.1 NÍVEIS DE RESPONSABILIDADE

2.2 EQUIPE TÉCNICA

2.3 PARCEIROS

2.4 PATROCINADORES

2.5 ORGANOGRAMA

2.6 LINHAS DE PESQUISA

### **3 SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE**

3.1 PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÕES DA UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA (POP'S)

3.2 ANÁLISE INICIAL DE UM PROTOCOLO DE ESTUDO

3.2.1 ANÁLISE DO INVESTIGADOR PRINCIPAL

3.2.2 ANÁLISE DA EQUIPE DA UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

3.2.3 ADEQUAÇÃO DO PROTOCOLO AS LINHAS DE PESQUISA

3.2.4 ANÁLISE BIOÉTICA DO PROTOCOLO

3.2.5 ANÁLISE METODOLÓGICA DO PROTOCOLO

3.2.6 ANÁLISE BIOESTATÍSTICA DO PROTOCOLO

3.3 ESTUDO DE VIABILIDADE DA AMOSTRA NECESSÁRIA PARA O DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

3.4 PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO DO ESTUDO (POP)

3.5 TREINAMENTO DA EQUIPE DO ESTUDO

3.6 ARQUIVO DO INVESTIGADOR – *INVESTIGATOR FILE*

3.7 PRODUTOS INVESTIGACIONAIS

- 3.8 PARTICIPANTES DE PESQUISAS
  - 3.8.1 CONTROLE DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA
- 3.9 PROCEDIMENTOS PARA PESQUISA EM BANCO DE DADOS
  - 3.9.1 FONTES DE DADOS NA INTERNET
  - 3.9.2 GARANTIA DA QUALIDADE DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA
- 4 RELAÇÃO DE ESTUDOS DA UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**
  - 4.1 ESTUDOS JÁ REALIZADOS
  - 4.2 ESTUDOS EM ANDAMENTO
- 5 RESPONSABILIDADES DA DIREÇÃO**
  - 5.1 QUALIDADE
  - 5.2 PROCEDIMENTOS PARA A GARANTIA DA QUALIDADE
  - 5.3 OBJETIVOS DO GUIA DE CONTROLE DA QUALIDADE
  - 5.4 REUNIÃO DOS INVESTIGADORES – *INVESTIGATOR MEETING*
  - 5.5 NÚCLEO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA
  - 5.6 RELAÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS PELO NÚCLEO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA
  - 5.7 INFRAESTRUTURA DA UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
  - 5.8 MONITORIAS
    - 5.8.1 MONITORIAS EXTERNAS
    - 5.8.2 MONITORIAS INTERNAS
  - 5.9 AUDITORIAS
    - 5.9.1 ETAPAS DA INSPEÇÃO DA ANVISA
    - 5.9.2 PROCEDIMENTOS PÓS-INSPEÇÃO DA ANVISA
    - 5.9.3 NOTIFICAÇÃO E AUDITORIA DO *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION* (FDA)
    - 5.9.4 PROCEDIMENTOS DA AUDITORIA DO FDA
    - 5.9.5 PROCEDIMENTOS PÓS-AUDITORIA DO FDA

5.9.6 CLASSIFICAÇÃO DOS ACHADOS NA AUDITORIA DO FDA

**6     *GUIDELINE* - ESTRATÉGIAS PARA LIDAR E PREVENIR DADOS  
FALTANTES DURANTE O DESENHO, PLANEJAMENTO, CONDUÇÃO E  
ANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS**

ANEXOS

## **OBJETIVOS DO MANUAL DA QUALIDADE**

O Manual de Controle da Qualidade tem por objetivo descrever o sistema de gestão da qualidade adotado pela Unidade de Pesquisa Clínica de acordo com as normas para Boas Práticas Clínicas (BPC/GCP), Resolução CNS Nº 466, Resolução 251/97, Código de Nuremberg, Declaração de Bioética e Direitos Humanos (UNESCO) e Declaração de Helsinque, Código de Direito do Consumidor e demais legislações vigentes. Ele é elaborado e discutido pelos membros da Comissão de Controle de Qualidade juntamente com a diretoria.

Com este Manual se oferece aos clientes, patrocinadores, auditores/inspetores e parceiros uma visão geral da organização, e, desta forma, busca fortalecer cada vez mais a confiança entre as partes.



## **1. HISTÓRICO**

A Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Carlos Isaia Filho, localizado na Rua Padre Chagas 66/704 foi um dos primeiros centros de pesquisa clínica privados no Brasil a serem reconhecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) em 05 de Janeiro de 1999 (conforme caderno de Ética em Pesquisa- ano IV - número 7) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ambos os órgãos do Ministério da Saúde (MS). Possuiu CEP próprio no período de 05 de Janeiro de 1999 a 15 de Setembro de 2003. Apesar das iniciativas para renovação do registro do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, em 16 de Setembro de 2003 o registro foi indeferido em razão da Normativa da CNS (Conselho Nacional de saúde) que exige que o Centro de Pesquisa possua mais de 50 profissionais de nível superior e demanda de projetos superiores a seis ao ano. A partir disto passou a contar com o CEP da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e com o CEP do Hospital Moinhos de Vento (HMV) para avaliar nossos projetos. Atualmente trabalha apenas com o CEP/PUCRS.

Desde o ano 2000, a Unidade de Pesquisa Clínica desenvolveu mais de 40 estudos clínicos com medicamentos que hoje se encontram no mercado brasileiro e internacional, bem como, contribuiu para a retirada de outros, uma vez que não comprovaram eficácia terapêutica nos estudos realizados.

### **1.1 MISSÃO, VISÃO, VALORES E POLÍTICAS**

#### **Missão**

“Pesquisa, desenvolvimento, inovação, assistência e *difusão do conhecimento técnico-científico* em benefício da sociedade”.

## **Visão**

“Ser reconhecido como referência na área que atua, em função da qualidade e da excelência dos serviços prestados, tendo a ética e o respeito aos seres humanos como base na gestão do nosso negócio.”

## **Valores e políticas**

### **Competência**

Manter as competências necessárias aos talentos humanos, investindo continuamente na capacitação e na atualização técnico-científica dos componentes da equipe da UPC.

### **Comprometimento**

Garantir o comprometimento de todos com o avanço técnico-científico das pesquisas médicas, por meio do trabalho em equipe, da participação nas decisões e do desenvolvimento da força de trabalho.

### **Dinamismo**

Atuar de forma pró-ativa na geração do conhecimento e da tecnologia e na obtenção dos recursos necessários ao desenvolvimento da Unidade de Pesquisa Clínica.

### **Ética**

Agir de forma eticamente correta respeitando tanto os anseios dos indivíduos e da sociedade como a autonomia dos seres humanos.

### **Qualidade**

Assegurar que as atividades da Unidade de Pesquisa sejam conduzidas em conformidade com as normas regulatórias nacionais e internacionais aplicáveis, buscando continuamente a melhoria e a manutenção da qualidade nas atividades desenvolvidas.

### **Reputação**

Manter a boa reputação e a imagem de excelência da Unidade de Pesquisa Clínica, agindo com profissionalismo e oferecendo sempre a melhor solução para os participantes de pesquisa no âmbito individual e para a população no âmbito geral.

### **Promoção**

Promover e divulgar a pesquisa clínica para a sociedade através da publicação de artigos científicos, *guidelines*, artigos de opinião ou informativos tanto em revistas como em seu site institucional

### **Formação**

Auxiliar na formação de profissionais interessados na área orientando sua capacitação, tanto através do Programa de Educação Continuada como oportunizando a vivência prática do cotidiano da Pesquisa Clínica.

## **2. APRESENTAÇÃO DA UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**

### **Unidade de Pesquisa Clínica**

A Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) foi criada a partir da experiência, capacitação e treinamento de seu diretor na Inglaterra, Alemanha e Estados Unidos em atividades de pesquisa clínica, como uma expansão das atividades do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho. Localizada no bairro Moinhos de Vento vem desenvolvendo estudos clínicos mundiais e nacionais nos seguintes tópicos:

- Contracepção hormonal
- Tensão Pré-Menstrual
- Dismenorreia
- Endometriose
- Hormonioterapia no Climatério
- Medicamentos Fitoterápicos
- Osteoporose
- Constipação Intestinal
- Herpes
- Disúria
- Miomas
- Síndromes gripais, resfriados e sintomas
- Dores musculares
- Colesterol

A Unidade de Pesquisa Clínica, autorizada pelo Ministério da Saúde e pelo Conselho Nacional de Pesquisa, trabalha com o Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, órgão responsável pela avaliação de nossos Protocolos de Pesquisa.

Em agosto de 2004, a UPC teve um de seus estudos clínicos inspecionado pelo FDA (órgão que regulamenta alimentos e medicamentos norte-americanos). Como resultado, foi considerado um dos Centros de Pesquisa Clínica, em conformidade com as normas do *Food and Drug Administration*. Tal situação permite que a UPC Carlos Isaia Filho trabalhe com muita segurança, uma vez que poucos são os centros no Brasil já inspecionados e em conformidade com o FDA.

Além da UPC fazem parte do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho, a **Clínica Ginecológica, Obstétrica e de Reprodução Humana** e o **TROCAR – Serviço de Videolaparoscopia**.

### **Clínica Ginecológica, Obstétrica e de Reprodução Humana**

Com 34 anos de trabalho, a clínica tem como objetivo proporcionar saúde e bem-estar femininos através das especialidades relacionadas à Saúde da Mulher. Ao longo dos anos, reuniu um arquivo de 9.457 pacientes (dados de 29 de Novembro, 2016), que geram em torno de 2.600 atendimentos/ano na Clínica, relacionadas a *Ginecologia Geral, Anticoncepção, Menopausa e Climatério, Adolescência, Obstetrícia e Infertilidade*.

Em 1998, completou o milésimo atendimento obstétrico, ou seja, teve a grata satisfação de ajudar e participar do nascimento de mais de mil crianças até aquele ano.

Na investigação e tratamento da Infertilidade Conjugal, a taxa de sucesso (filhos nascidos) é de 62%, decorrente de uma investigação abrangente no sentido de encontrar a(s) causa(s), para posterior tratamento, que só finaliza no momento da tão desejada gravidez. A experiência e os resultados nesta área fazem com que, hoje, a Clínica seja reconhecida como um Centro de Referência Nacional na Área da Infertilidade Feminina e Endometriose.

## **TROCAR – Serviço de Videolaparoscopia Ginecológica**

Fundado em 1991, foi o segundo serviço organizado em Cirurgia Videolaparoscópica do Brasil.

Em 1992 foi realizada a primeira Histerectomia (retirada do Útero) com documentação por videolaparoscopia no país. Todas as cirurgias ginecológicas são realizadas somente por esse tipo de procedimento, não exigindo internação e propiciando um rápido retorno às atividades, além do fato de ser uma cirurgia praticamente sem dor no pós-operatório.

Pela preocupação em documentar todos os procedimentos videolaparoscópicos através do vídeo cirúrgico, o TROCAR possui hoje a segunda maior experiência documentada em Cirurgia Laparoscópica da América Latina. Tal fato tem sido o motivo de convites para participação da equipe em congressos nacionais e internacionais, publicações em revistas científicas e em capítulos de livros, no sentido de apresentar sua técnica cirúrgica videolaparoscópica e seus resultados.

Tal experiência faz com que a atividade cirúrgica ginecológica do Centro de Medicina Reprodutiva seja toda ela realizada por videolaparoscopia. Cirurgias abertas (Laparotômicas), as quais exigem a hospitalização e posterior inatividade da paciente por 15 a 20 dias, felizmente não são mais realizadas pelo profissional da clínica há anos.

### **2.1 NÍVEIS DE RESPONSABILIDADE**

#### **Diretor**

##### **DR. CARLOS ISAIA FILHO**

- Médico Ginecologista e Obstetra.
- Especialista em Reprodução Humana.
- Qualificação em Cirurgia Videolaparoscópica Ginecológica.
- Pesquisador Clínico.
- Ex-Research Fellow da Organização Mundial da Saúde em Reprodução Humana.
- Ex-Research Fellow da John Hopkins University – Baltimore – USA.

- Pós-Graduação na Universidade de Manchester – Inglaterra.
  - Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Videolaparoscópica.
  - Presidente da Comissão Científica da Sociedade de Cirurgia Laparoscópica do Rio Grande do Sul.
  - Ex-Diretor da Divisão da Saúde da Mulher da Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul durante sete anos.
  - Ex- Delegado Brasileiro da Sociedade Ibero-Americana de Endoscopia Ginecológica.
  - MBA em Gestão em Saúde – Universidade Gama Filho.
- Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7508318029456293>

### **Gerência de Bioética**

**Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó – Bióloga e Doutora em Filosofia (ênfase em Bioética).**

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3394870955449592>

### **Coordenação de Estudos Clínicos**

**Bárbara Feijó Wünsch – Bióloga e Mestre em Patologia (ênfase em saúde e doença)**

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2324582929763132>

**Andressa Neunfeld – Biomédica**

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6865072300822898>

## 2.2 EQUIPE TÉCNICA

Dra. ANAMARIA GONÇALVES DOS SANTOS FEIJÓ. Bióloga, Doutora em Filosofia com ênfase em Bioética pela Universidade de Buenos Aires (2000). Com mais de 30 anos de experiência docente na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul atualmente é Assistente de Pesquisa Clínica da Unidade de Pesquisa Clínica Dr. Carlos Isaia Filho LTDA.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3394870955449592>

Me. BÁRBARA FEIJÓ WÜNSCH. Bióloga, Mestre em Patologia (ênfase em saúde e doença) pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Coordenadora de estudo na Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda desde 2020

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2324582929763132>

Mestranda ANDRESSA NEUNFELD. Biomédica e Mestranda em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Coordenadora de estudo na Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda desde abril de 2021.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6865072300822898>

## **2.2.1 INVESTIGADORES ASSOCIADOS**

De acordo com a natureza do estudo proposto pode haver a necessidade de buscar auxílio de profissionais de distintas áreas já devidamente capacitados em pesquisa clínica:

### **Medicina Interna e Cardiologia**

Dr. Jorge Ilha Guimarães

Dr. Mario Wiehe

Dr. Cidio Halperin

### **Pediatria**

Dr. Mario Laiser

### **Diagnóstico por imagem**

Dr. Carlos Roberto Maia

Dra. Ana Lucia Semmelmann

Dra. Suzana Castilhos Ruschel

## **2.3 PARCEIROS**

### **Hospitais**

- Hospital Moinhos de Vento – Serviço de Emergência

Rua Tiradentes, 333 – Bairro Moinhos de Vento – Porto Alegre – Fone (51) 3314-3434

- Hospital São Lucas – Serviço de Emergência

Avenida Ipiranga, 6690 – Bairro Jardim Botânico – Porto Alegre – Fone (51) 3320-3000

### **Laboratórios**

- Laboratório Mont´Serrat - Análises Clínicas

Avenida Mostardeiro, número 333 – Galeria Central Park, térreo, Loja 109 – Moinhos de Vento. Fone (51) 3222-3000

### **Citopatologia**

- Laboratório Santa Helena

Rua Vicente da Fontoura, 1475 – Bairro Rio Branco – Fone (51) 3223-9011

- Medicina Digital

Rua Anita Garibaldi, 233 – Bairro Mont Serrat – Fone (51) 3332-8880

### **Anatomopatologia**

- Medicina Digital

Rua Anita Garibaldi, 233 – Bairro Mont Serrat – Fone (51) 3332-8880

### **Serviços de Ecografia, Radiologia e Densitometria**

- Clinoson

Rua Mostardeiro, 265 – Bairro Moinhos de Vento – Fone (51) 3269-7000

## 2.4 PATROCINADORES

Ao longo destes 26 anos, a Unidade de Pesquisa Clínica teve a satisfação de contar com o apoio, patrocínio de pesquisa e parceria de diversas empresas no ramo da Pesquisa Clínica. Esta troca de conhecimento é o que incentiva a UPC a continuar desenvolvendo novos projetos buscando aprimorar seus serviços. Dentre eles destaca-se:

ABBVIE

Almeida Prado

Astra Zenica

Bayer

Brasterapica

EMS

Esperion

Herbarium

Kley Hertz

Libbs

Lifar

Myovant

Mithra ESTETRA

Pfizer

Pharmacia

Quinsul

Sandoz

Sanofi-Aventis

Shering do Brasil

Vitalab

ICON

## 2.5 ORGANOGRAMA



## **2.6 LINHAS DE PESQUISA**

A Unidade de Pesquisa Clínica, por já ter realizado estudos clínicos nestas áreas, apresenta as seguintes linhas de pesquisa fundamentadas em experiência previa na realização do estudo:

- **Anticoncepção hormonal**
- **Terapia de reposição hormonal**
- **Distúrbios do ciclo menstrual: dismenorrea e síndrome pré-menstrual**
- **Endometriose**
- **Constipação Intestinal**
- **Medicamentos Fitoterápicos**
- **Cefaléia e Enxaqueca**
- **Lombalgia, Mialgia**
- **Osteoporose**
- **Vaginites**
- **Herpes genital**
- **Herpes Zoster**
- **Infecção urinaria aguda**
- **Miomatose uterina**
- **Colesterol**

### **3. SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE**

#### **3.1 PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÕES DA UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA (POP'S)**

Visando sempre demonstrar um trabalho sério e claro, a Unidade de Pesquisa Clínica possui vinte e nove (29) Procedimentos Operacionais Padrões (POP'S) elaborados pela comissão técnica sob supervisão do diretor da Unidade de Pesquisa Clínica, onde todos os procedimentos exigidos pela ANVISA são contemplados. Estas POP's estão disponíveis a todos os integrantes da equipe e também no site da Unidade de Pesquisa Clínica – [www.unidadedepesquisaclinica.com.br](http://www.unidadedepesquisaclinica.com.br)

- POP-001 Descarte de lixo e materiais V4;
- POP-002 Elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido V6;
- POP-003 Diagnóstico de exames laboratoriais V5;
- POP-004 Processo de Consentimento Livre e Esclarecido V5;
- POP-005 Local de armazenamento dos medicamentos de estudo V4;
- POP-006 Recrutamento e seleção dos participantes de pesquisa V4;
- POP-007 Monitorias Internas V6;
- POP-008 Relato e registro de Eventos Adversos V4;
- POP-009 Avaliação e conduta adotada quanto aos resultados de exames V4;
- POP-010 Medicacões de estudo retornadas ao centro V5;
- POP-011 Preenchimento das Fichas Clínicas (CRF) V6;
- POP-012 Controle dos códigos de randomização V3;
- POP-013 Controle de agendamento das visitas dos participantes de pesquisa (visitas de avaliação) V4;
- POP-014 Identificação dos participantes de pesquisa V3;
- POP-015 Rastreabilidade dos participantes de pesquisa V4;
- POP-016 Treinamento e reciclagem da equipe da Unidade de Pesquisa V5;
- POP-017 Quebra de cegamento do estudo V4;

- POP-018 Recebimento, controle e contabilização do Produto em Investigação V6;
- POP-019 Destruição/Devolução do Produto em Investigação V5;
- POP-020 Metodologias validadas utilizadas V4;
- POP-021 Falha de eletricidade na área de armazenamento do produto em investigação V4;
- POP-022 Utilização e calibração dos equipamentos/instrumentos V5;
- POP-023 Documentos do Arquivo do Investigador V5;
- POP-024 Coleta, identificação, preparação, transporte e análise de amostras laboratoriais V4;
- POP-025 Administração, preparo e transporte do produto investigacional V4;
- POP-026 Correção de dados das Fichas Clínicas (CRFs) V3;
- POP-027 Processo de Assentimento Livre e Esclarecido V2;
- POP-028 Conduta e registro de desvio de POP's V1.
- POP-029 Transporte de documentos-fonte V2.
- POP-030 Rotina de contato e atendimento de participantes de pesquisa que entrarão em estudos clínicos.

## **3.2 ANÁLISE DE UM ESTUDO CLINICO**

### **3.2.1. ANÁLISE DA SINOPSE DE UM ESTUDO CLINICO**

Ao receber a sinopse de um novo estudo clínico, o diretor da Unidade de Pesquisa Clínica avalia a possibilidade, a factibilidade do estudo dentro de suas dependências e o interesse na realização do mesmo.

### **3.2.2 ANÁLISE DO INVESTIGADOR PRINCIPAL E EQUIPE**

Ao receber uma proposta de Protocolo de Estudo Clínico, o Investigador Principal juntamente com sua equipe realiza uma análise prévia do protocolo visando

verificar os objetivos do estudo, a metodologia, o tamanho da amostra, os instrumentos utilizados para avaliação, entre outros.

### **3.2.3 ADEQUAÇÃO DO PROTOCOLO ÀS LINHAS DE PESQUISA**

Na reunião para a discussão de um Protocolo de Estudo, os membros da Unidade de Pesquisa Clínica juntamente com o Investigador Principal definem a linha de pesquisa em que o protocolo se enquadra. A partir disto, o protocolo é analisado visando à adequação a linha de pesquisa definida.

### **3.2.4 ANÁLISE BIOÉTICA DO PROTOCOLO**

A Unidade de Pesquisa Clínica conta com uma Gerencia de Bioética que faz uma análise, sob o ponto de vista ético, dos protocolos encaminhados a UPC antes dos mesmos serem encaminhados ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul para a avaliação dos Protocolos destinados a este Centro. O principal objetivo desta gerência é salientar tópicos, tanto nos protocolos quanto nos anexos, que garantam a integridade da pesquisa proposta.

### **3.2.5 ANÁLISE METODOLÓGICA DO PROTOCOLO**

A avaliação da metodologia do estudo clínico consiste em analisar o estudo de forma integral, levando em consideração aspectos de viabilidade, logística, adequada validação de instrumentos propostos. Analisa também o desenho do estudo no que tange aos objetivos do mesmo e ao bem-estar dos sujeitos de pesquisa. A mesma é realizada previamente pela equipe da UPC e, após, pelo CEP/PUCRS.

### 3.2.6 ANÁLISE BIOESTATÍSTICA DO PROTOCOLO

A avaliação da análise estatística leva em consideração os itens necessários para que os objetivos do estudo sejam alcançados, ou seja, se os parâmetros populacionais desconhecidos serão encontrados.

Dentre eles, será avaliada a descrição dos métodos estatísticos a serem utilizados, número planejado de sujeitos de pesquisa, nível de significância, critérios para a conclusão do ensaio clínico, procedimentos com relação a dados faltantes, não utilizados ou legítimos, procedimentos quanto ao desvio do plano estatístico original, seleção dos sujeitos que serão incluídos na análise (*Intention to treat* -ITT-, e *Per Protocol* -PP), coleta e forma de análise de dados (*Case Report Form* -CRF-, diários dos participantes de pesquisa e questionários).

**OBS:** Na percepção de dificuldades em qualquer uma das etapas acima descritas, a equipe, através de elaboração de ata, gestiona junto ao patrocinador melhores formas para o desenvolvimento do estudo.

### 3.3 PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO DO ESTUDO (POP)

Para cada estudo clínico conduzido pela Unidade de Pesquisa Clínica são elaborados POPs específicos, contendo procedimentos que devem ser seguidos com o objetivo de preconizar um atendimento clínico padrão durante o estudo. Os estudos nos quais além dos investigadores houver outras atividades (por exemplo: dispensador de medicação, avaliação psicológica, aplicação de instrumentos, etc.) será elaborado um POP para cada atividade.

Nestes POPs devem conter especificações sobre:

- Roteiro de atendimento de cada atendimento clínico;

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou Termo de Assentimento (se pertinente);
- Avaliação de admissão ao estudo;
- Formulários e solicitações;
- Registros;

### **3.5 TREINAMENTO DA EQUIPE DO ESTUDO**

Antes do início da fase operacional clínica são realizados treinamentos com toda a equipe envolvida no estudo sobre os procedimentos do mesmo. Estes treinamentos são organizados e gerenciados pela coordenação de cada estudo.

### **3.6 ARQUIVO DO INVESTIGADOR – *INVESTIGATOR FILE***

Os principais documentos que devem estar disponíveis no Arquivo do Investigador durante um estudo clínico são:

#### **IDENTIFICAÇÃO**

- Identificação do centro de pesquisa;
- Identificação do patrocinador.

#### **DOCUMENTAÇÃO REGULATÓRIA**

- Lista de membros do CEP;
- Registro atualizado do CEP na CONEP;
- Folha de Rosto assinada;
- Carta de Aprovação / Parecer consubstanciado do CEP e CONEP (quando pertinente);
- Comunicado Especial (CE) – ANVISA;
- Relatórios semestrais CEP;
- Relatório final CEP;

- Correspondências entre centro e CEP.

#### DOCUMENTOS DO ESTUDO

- Protocolo do estudo / Emendas ao protocolo;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) / Emendas ao TCLE;
- Ficha Clínica (CRF) do estudo (*template*);
- Diários, Questionários e Instruções entregues ao participante de pesquisa;
- Anúncio de recrutamento.

#### MONITORIZAÇÃO

- Plano de monitoria / Orientações ao Investigador;
- Formulário de registro de monitorias e reuniões;
- Envelopes de randomização (se aplicável);
- Formulário de quebra de código cego (se aplicável);
- Formulário de desvio / violação do protocolo;
- Relatório de visita de iniciação e registro de treinamento;
- Relatórios de monitorias externas;
- Relatório de visita de finalização;
- Relatórios de monitorias internas.

#### FARMACOVIGILÂNCIA

- Formulários de Evento Adverso Grave;
- Notificação de Evento Adverso Grave ao patrocinador;
- Notificação de Evento Adverso Grave ao CEP/ANVISA.

#### PRODUTO INVESTIGACIONAL

- Notas Fiscais do Produto em Investigação;
- Certificados de análise do Produto em Investigação (se aplicável);
- Brochura do Investigador;
- Bula do comparador (se aplicável);
- Formulário de controle de recebimento da medicação;

- Formulário de controle da dispensação da medicação;
- Formulário de controle de retirada da medicação;
- Formulário de registro de controle de temperatura do local de armazenamento do Produto em Investigação.

#### DOCUMENTOS DO PATROCINADOR

- Termos e Resoluções do Patrocinador, conforme exigência dos órgãos regulatórios aplicáveis;
- Termo de garantia de seguro aos participantes de pesquisa por danos decorrentes da investigação.

#### DOCUMENTOS DO CENTRO

- Acordo de Confidencialidade;
- Infraestrutura do centro de pesquisa;
- Carta de aceitação de participação do Investigador Principal;
- Formulário de declaração de responsabilidade e compromisso do Investigador (ANEXO VIII - ANVISA);
- Formulário de delegação de responsabilidades;
- Currículo Lattes do Investigador Principal, Coinvestigadores e equipe do estudo;
- Bolsa do Investigador / Orçamento do estudo;
- Contrato do Estudo – Centro x Patrocinador;
- Contrato do Serviço de Emergência – Centro x Serviço de Emergência;
- Contrato com o(s) Laboratório(s) de análises clínicas e/ou de diagnóstico por imagem (se aplicável).
- Certificados atualizados de calibração dos equipamentos utilizados no estudo.

#### LABORATÓRIO(S) - se aplicável

- Identificação do laboratório;
- Certificado atualizado de proficiência e acreditação do laboratório;
- Parâmetros laboratoriais de normalidade.

## DOCUMENTOS DE ACOMPANHAMENTO E PROGRESSO DO ESTUDO

- Ata da reunião com os Investigadores;
- Registro das reuniões da equipe do estudo;
- Procedimento Operacional Padrão (POP) específico do estudo;
- Formulário de registro de participantes de pesquisa – Lista Master;
- Correspondências entre centro e patrocinador.

### **3.7 PRODUTOS INVESTIGACIONAIS**

#### **Tipos de produtos utilizados nos estudos clínicos**

Produtos para saúde – medicamentos, dispositivos e alimentos.

#### **Local de armazenamento dos produtos**

Todos os produtos utilizados em estudos são armazenados em locais apropriados.

#### **Descrição do local de armazenamento dos produtos**

- Sala com fechadura (acesso restrito);
- Sala com possibilidade de controle de umidade;
- Armários para guarda de medicação do estudo;
- Refrigeração controlada;
- Controle térmico com termômetro de máximo e mínimo;
- Freezer com controle de temperatura máximo e mínimo;
- Adegas para armazenamento de medicamentos de faixa térmica estreita, com controle de temperatura máximo e mínimo;
- Local específico para a “Medicação em Quarentena”.

#### **Especificações**

- Todos os medicamentos do estudo devem ser identificados e armazenados separadamente por estudo;

- Cada estudo terá armário próprio e a identificação do estudo deverá constar externamente na porta do armário;

- Em cada armário de estudo, deverá ter um inventário da quantidade inicial, validade, lote e quantidades dispensadas ao longo do estudo. As atualizações de cada inventário deverão ser realizadas pelo coordenador do estudo que deverá datar e rubricar. A periodicidade destes inventários deverá ser de acordo com o regime de dispensação de cada estudo;

- Medicamentos termo-sensíveis devem ser acondicionados em locais de acordo com a especificação do fabricante ou do protocolo do estudo;

- Todos os frascos, caixas, blisters e embalagens da medicação utilizada no estudo devem seguir a orientação da POP 10 e serão armazenados no mesmo armário;

- A medicação utilizada pelo Participante de Pesquisa (remanescente) e a não utilizada permanecerão no armário até o término do estudo ou aguardarão determinação do patrocinador ou das autoridades regulatórias sobre o seu destino;

- Sempre que possível três frascos da medicação de cada lote do estudo deverão ser armazenados como medicação quarentena. Esta guarda deverá ser mantida até o término do prazo de validade da medicação.

### **Controle dos registros**

O controle da medicação será feito através da monitoração da temperatura do ambiente e da geladeira quando se fizer necessário e também através de um inventário de toda a medicação armazenada de cada estudo.

### **Aplicações e utilização**

Os Medicamentos e/ou alimentos armazenados sob estas condições são aplicáveis ao respectivo protocolo de estudo clínico e serão dispensados pelo Investigador principal ou co-investigadores ao Participante de Pesquisa nas

quantidades adequadas para serem utilizados, de acordo com o protocolo e as Boas Práticas Clínicas.

### **3.8 PARTICIPANTES DE PESQUISA**

Todas as pacientes do Centro de Medicina Reprodutiva estão cientes do trabalho desenvolvido na Unidade de Pesquisa Clínica. Sempre que se inicia um estudo, estas pacientes são informadas e, caso se enquadrem nos objetivos e critérios do estudo, são então convidadas a participar.

O Centro de Medicina Reprodutiva possui um banco de dados de aproximadamente 9.400 pacientes. O recrutamento ocorre através do envio de e-mail para estas pacientes e de um informativo que fica disponível na recepção da clínica. A forma de recrutamento é informada ao CEP /PUCRS.

#### **3.8.1 CONTROLE DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA**

O Controle dos Participantes de Pesquisa é mantido atualizado em uma planilha de Excel contendo o Status de todos os Participantes de Pesquisa, bem como sua situação no estudo.

### **3.9 PROCEDIMENTOS PARA PESQUISA EM BANCO DE DADOS**

Ao iniciar uma revisão bibliográfica, é norma na Unidade de Pesquisa seguir as seguintes etapas e classificações:

#### **Tipos de Fontes Bibliográficas**

Fontes primárias: Contém trabalhos originais com conhecimento original e publicado pela primeira vez pelos autores. Exemplos: Monografias, teses

universitárias, livros, relatórios técnicos, artigos em revistas científicas, anais de congressos.

Fontes secundárias: Contém trabalhos não originais e que basicamente citam, revisam e interpretam trabalhos originais. Exemplos: Artigos de revisão bibliográfica, livros-texto, tratados, enciclopédias, artigos de divulgação.

Fontes terciárias: Contém índices categorizados de trabalhos primários e secundários, com ou sem resumo. Exemplos: Bases de dados bibliográficos, índices e listas bibliográficas.

Ao classificar a fonte bibliográfica, as seguintes etapas são seguidas:

### **Fichamento das Referências encontradas**

Todas as referências encontradas são colocadas em uma ficha para posterior aprofundamento e refinamento.

### **Aprofundamento e Refinamento**

Das referências encontradas, é feita uma seleção dos artigos mais relevantes e mais específicos sobre o assunto pesquisado. Destes artigos surgem então novos descritores para cruzamento de dados, utilizando operadores booleanos AND, OR, NOT.

### **Preenchimento da Ficha Bibliográfica**

A ficha bibliográfica é preenchida com os dados de estudos relevantes e de alto impacto sobre o assunto pesquisado. Esta ficha contém autores, ano de publicação, país ou países envolvidos, tipo de estudo, *n* do estudo, critérios utilizados, metodologia, principais resultados e algumas observações.

### **Seleção de Referências**

A partir destes artigos selecionam-se novos artigos citados pelos autores.

### **Localização e Obtenção**

Utilizando-se da referência é feita a busca e obtenção de novo artigo.

### **Redação**

Somente após a realização desta busca, e seleção criteriosa de artigos científicos, partimos para a redação da revisão bibliográfica.

## **3.9.1 FONTES DE DADOS NA INTERNET**

**BIREME** (Biblioteca Regional de Medicina) – Centro Latino Americano e do Caribe em Informação em Ciências à Saúde;

**LILACS** – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

**MEDLINE** – Literatura Internacional em Ciências da Saúde;

**COCHRANE** – Revisões Sistemáticas da Colaboração Cochrane;

**SciELO** - Scientific Electronic Library Online;

**Google Acadêmico** (<http://scholar.google.com.br>);

**PAHO** - Acervo da Biblioteca da Organização Pan-Americana da Saúde;

**WHOLIS** - Sistema de Informação da Biblioteca da OMS;

**ResearchGate** (<http://www.researchgate.net/>);

**PUBMED** – Sistema de busca à base de dados MEDLINE.

## **3.9.2 GARANTIA DA QUALIDADE DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA**

Para garantir a qualidade da revisão bibliográfica, a coleta da informação é feita de forma organizada, permitindo, caso necessário, a recuperação de dados posteriormente. São selecionados artigos de alto impacto na comunidade científica,

identificando possíveis problemas metodológicos e comparando com outros trabalhos desenvolvidos na mesma linha.

Após o término da investigação, a equipe que trabalhou na temática, em grupo, analisa os dados obtidos buscando pontos de congruência e controvérsia, na tentativa de estabelecer um consenso próprio da equipe sobre o tema em pauta.

## 4. RELAÇÃO DE ESTUDOS DA UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

Versão 8, de 01/04/2022

### 4.1 ESTUDOS JÁ REALIZADOS

<b>94163 - SCHERING - Estudo aberto e multicêntrico para controle de ciclo e tolerância ao SH D 592 em comparação a MERCILON® em mulheres férteis.</b>	
Início do Estudo	Julho/1996
Aprovação pelo CEP	28/Jan/1996
Data do término do Estudo	Outubro/1998

<b>Fito 01 - Estudo clínico Fase I para avaliação de Toxicidade Aguda da composição Extrato líquido de alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>), Extrato líquido de Carqueja (<i>Baccharis trimera</i>), Extrato líquido de Boldo (<i>Peumus boldus</i>), Extrato líquido de Abacateiro (<i>Persea gratissima</i>), Extrato líquido de Laranjas Amargas (<i>Citrus aurantium</i>), excipiente (Álcool Etílico, Metilparabeno, Propilparabeno, Água deionizada), medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	22/Ago/2000
Aprovação pelo CEP	30/Jun/2000
Aprovação pela ANVISA	22/Ago/2000
Data do término do Estudo	Dezembro/2000

<b>Fito 02 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Sene (<i>Cássia angustifólia</i>), Erva-Mate (<i>Ilex paraguayensis</i>), Frãngula (<i>Rhamnus frãngula</i>), Calêndula (<i>Calêndula officinalis</i>), Centaurea (<i>Erythraea ccentaurium</i>), Fucus (<i>Fucus vesiculosus</i>), Equiseto (<i>Equisetum arvense</i>), medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	Setembro/2000
Aprovação pelo CEP	08/Ago/2000
Aprovação pela ANVISA	22/Set/2000
Data do término do Estudo	Dezembro/2000

<b>Fito 03 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Extrato líquido de <i>Passiflora alata</i>, Extrato líquido de <i>Erythrina mulungu</i>, Extrato líquido de <i>Leptolobium elegans</i>, Extrato líquido de <i>Adonis vernalis</i>, excipiente (Álcool Etílico, Extrato Líquido de Laranjas Amargas, Sacarina, Glicerol, Açúcar, Metilparabeno, Propilparabeno, Água deionizada), medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	Setembro/2000
Aprovação pelo CEP	08/Ago/2000
Aprovação pela ANVISA	22/Set/2000
Data do término do Estudo	Janeiro/2001

<b>Fito 04 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Extrato seco de <i>Passiflora alata</i>, Extrato seco de <i>Erythrina mulungu</i>, Extrato seco de <i>Leptolobium elegans</i>, Extrato seco de <i>Adonis vernalis</i>, excipiente (Amido de Milho, Estearato de Magnésio e Silicato de Magnésio), medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	Outubro/2000
Aprovação pelo CEP	08/Ago/2000

Aprovação pela ANVISA	22/Set/2000
Data do término do Estudo	Janeiro/2001

**Fito 05 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Extrato fluído de Genciana (*Gentiana lútea*), Extrato fluído de Ruibarbo (*Rheum palmatum*), Tintura de Aloe (*Aloe ferox*), Tintura de Alcachofra (*Cynara scolymus*), Tintura de Beladona (*Atropa belladonna*), Tintura de Boldo (*Peumus boldus*), Tintura de Carqueja (*Baccharis trimera*), excipiente (Álcool Etílico, metilparabeno, Propilparabeno, Água deionizada), medicamento fitoterápico.**

Início do Estudo	Novembro/2000
Aprovação pelo CEP	07/Ago/2000
Aprovação pela ANVISA	22/Set/2000
Data do término do Estudo	Janeiro/2001

**Fito 06 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Iodeto de Potássio, Extrato fluído de Salsaparrilha (*Smilax sp*), Extrato fluído de Cipó-azougue (*Apodanthera smilacifolia Cogn.*), Extrato fluído de Tayuyá (*Trianosperma tayuya Martius*), Extrato fluído de baicuru (*Limonium brasiliensi Kuntze*), Extrato fluído de caroba (*Jacaranda caroba de Candolle*), excipiente (Sacarose, Sacarina, Corante, Álcool Etílico, Metilparabeno, Propilparabeno), medicamento fitoterápico.**

Início do Estudo	Novembro/2000
Aprovação pelo CEP	07/Ago/2000
Aprovação pela ANVISA	22/Set/2000
Data do término do Estudo	Janeiro/2001

**Fito 07 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Guaifenesina, Extrato fluído de Guaco (*Mikania glomerata Sprengel*), Extrato fluído de Agrião (*Nasturtium officinale R. Brown*), Seiva de Pinho, Mel de Abelhas, excipiente (Álcool Etílico, Metilparabeno, Corante Caramelo, Essência de Mel, Sacarose, Mel de Abelhas, Água Deionizada), medicamento fitoterápico.**

Início do Estudo	07/Dez/2000
Aprovação pelo CEP	07/Ago/2000
Aprovação pela ANVISA	22/Set/2000
Data do término do Estudo	Maio/2001

**Fito 08 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Tintura de *Angélica archangelica* (Angélica), Tintura de *Alpinia officinarum* (Galanga), Tintura de *Commiphora myrrha* (Mirra), Tintura de *Rheum palmatum* (Ruibarbo), Tintura de *Gentiana lútea* (Genciana), Tintura de *Aloe ferox* (Aloé), Tintura de *Cinnamomum zeylanicum* (Canela), excipiente, medicamento fitoterápico.**

Início do Estudo	Janeiro/2001
Aprovação pelo CEP	17/Out/2000
Aprovação pela ANVISA	29/Dez/2000
Data do término do Estudo	Abril/2001

<b>Fito 09 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Extrato fluído de Catuaba (<i>Anemopaegma mirandum</i>), Extrato fluído de Noz-de-Cola (<i>Cola nitida</i>), Extrato fluído de Maracujá (<i>Passiflora alata</i>), Extrato fluído de Guaraná (<i>Paullinia cupana</i>), Extrato fluído de Marapuama (<i>Ptychopetalum olacoides</i>), Cloridrato de Tiamina (Vitamina B1), excipientes (Estearato de Magnésio e Lactose), medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	Janeiro/2001
Aprovação pelo CEP	17/Out/2000
Aprovação pela ANVISA	29/Dez/2000
Data do término do Estudo	Setembro/2001

<b>Fito 10 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Aloe (<i>Aloe ferox</i>), Extrato fluído de Quina (<i>Cinchona calisaya</i>), Extrato fluído de Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>), Extrato fluído de Genciana (<i>Gentiana lutea</i>), Extrato fluído de Boldo do Chile (<i>Peumus boldus</i>), Extrato fluído de Cáscara Sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i>), Extrato fluído de Jurubeba (<i>Solanum paniculatum</i>), Extrato fluído de Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>), excipiente (álcool e açúcar), medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	Janeiro/2001
Aprovação pelo CEP	17/Out/2000
Aprovação pela ANVISA	29/Dez/2000
Data do término do Estudo	Abril/2001

<b>Fito 11 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Espinheira Santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>), Calumba (<i>Jatrorrhiza palmata</i>), Veículo hidroalcoólico, medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	Março/2001
Aprovação pelo CEP	10/Jan/2001
Aprovação pela ANVISA	08/Mar/2001
Data do término do Estudo	Julho/2001

<b>Protocolo Nº 839-FEH-0012-267 – “Estudo Multicêntrico, Internacional, Aberto de Fase III, de Eficácia e Segurança em contracepção do Acetato de Medroxiprogesterona depot por via subcutânea (DMPA-SC) em mulheres com potencial para engravidar nas Américas sobre a Densidade Mineral Óssea [DMO]” – ESTUDO PRINCIPAL.</b>	
Início do Estudo	Março/2001
Aprovação pelo CEP	17/Jan/2001
Aprovação pela CONEP	22/Mai/2001
Encerramento do estudo	28/Jun/2002

<b>Fito 12 - Estudo Clínico Fase I para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Frutos de Anis Verde (<i>Pimpinella anisum</i>), Frutos de Funcho (<i>Foeniculum vulgare</i>), Flores de Sabugueira (<i>Sambucus nigra</i>), Flores de Sene (<i>Cassia angustifolia</i>), medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	Junho/2001
Aprovação pelo CEP	10/Jan/2001
Aprovação pela ANVISA	08/Mar/2001
Data do término do Estudo	Agosto/2001

**Protocolo Nº 839-FEH-0012-267 – “Estudo Multicêntrico, Internacional, Aberto de Fase III, de Eficácia e Segurança em contracepção do Acetato de Medroxiprogesterona depot por via subcutânea (DMPA-SC) em mulheres com potencial para engravidar nas Américas (incluindo um subestudo comparativo dos efeitos de DMPA-SC e DMPA-IM) sobre a Densidade Mineral Óssea [DMO]” – SUBESTUDO.**

Início do Estudo	Julho/2001
Aprovação pelo CEP	17/Jan/2001
Aprovação pela CONEP	22/Mai/2001
Encerramento do estudo	10/Out/2003

**Fito 13 - Estudo Clínico- Fase I - para avaliação da Toxicidade Aguda da composição Extrato seco de *Passiflora incarnata*, Extrato seco de *Crataegus oxyacantha*, Extrato seco de *Salix Alba*, excipiente, medicamento fitoterápico.**

Início do Estudo	21/Set/2001
Aprovação pelo CEP	03/Mai/2001
Aprovação pela ANVISA	11/Set/2001
Data do término do Estudo	Março/2002

**Protocolo Nº 839-FEH-0012-270 - “Estudo multinacional, multicêntrico, randomizado, de grupo paralelo de Fase III, comparativo entre o acetato de medroxiprogesterona depot vs. acetato de leuprolida por via subcutânea para redução da dor associada à endometriose em mulheres, incluindo avaliações da densidade mineral óssea e subestudos de coagulação e de perfil lipídico (não aplicáveis ao Brasil)”.**

Início do Estudo	Setembro/2001
Aprovação pelo CEP	08/Ago/2001
Aprovação pela CONEP	11/Out/2001
Encerramento do estudo	Setembro/2003

**Fito 14 - Estudo Clínico- Fase I - para avaliação da Toxicidade Aguda da Composição Picossulfato de Sódio, *Cassia senna*, *Polygonum punctatum* e *Collinsonia canadensis*.**

Início do Estudo	31/Out/2001
Aprovação pelo CEP	16/Jul/2001
Aprovação pela ANVISA	01/Out/2001
Data do término do Estudo	Março/2002

**Fito 15 - Estudo clínico - Fase II - para avaliação de Eficácia Terapêutica da composição Tintura de *Angélica archangelica* (Angélica), Tintura de *Alpinia officinarum* (Galanga), Tintura de *Commiphora myrrha* (Mirra), Tintura de *Rheum palmatum* (Ruibarbo), Tintura de *Gentiana lutea* (Genciana), Tintura de *Aloe ferox* (Aloé), Tintura de *Cinnamomum zeylanicum* (Canela), excipiente, medicamento fitoterápico.**

Início do Estudo	Outubro/2001
Aprovação pelo CEP	12/Jul/2001
Aprovação pela ANVISA	03/Out/2001
Data do término do Estudo	Fevereiro/2003

**Protocolo Nº 839-FEH-0034-006 - “Estudo de Fase III, aberto, multicêntrico e multinacional**

<b>para avaliar o efeito contraceptivo de acetato de medroxiprogesterona (MPA 20 mg) e cipionato de estradiol (E2C 5 mg) em suspensão injetável para administração subcutânea”</b>	
Início do Estudo	Março/2002
Aprovação pelo CEP	10/Dez/2001
Aprovação pela CONEP	18/Mar/2002
Encerramento do estudo	29/Abr/2003

<b>Fito 16 - Estudo Clínico - Fase II para avaliação de Eficácia Terapêutica da Composição Picossulfato de Sódio, <i>Cássia Senna</i>, <i>Polygonum Punctatum</i> e <i>Collinsonia Canadensis</i>.</b>	
Início do Estudo	Abril/2002
Aprovação pelo CEP	16/Jul/2001
Aprovação pela ANVISA	05/Mar/2002
Data do término do Estudo	Julho/2002

<b>Protocolo Nº 304900 – Fase IIIb – “Avaliação dos efeitos de SHT 470 FA (30µg de estradiol e 3 mg de drospirenona) sobre o bem-estar geral e sintomas relacionados a retenção hídrica em mulheres que desejam contracepção. Estudo aberto, não controlado, com 6 ciclos de duração”</b>	
Início do Estudo	12/Jul/2002
Aprovação pelo CEP	17/Dez/2001
Aprovação pelo CONEP	13/Fev/2002
Encerramento do estudo	Abril/2004

<b>Fito 17 - Estudo Clínico- Fase II para avaliação de Eficácia Terapêutica da composição <i>Sene (Cássia angustifolia)</i>, Erva-Mate (<i>Ilex paraguayensis</i>), Frângula (<i>Rhamnus frângula</i>), Calêndula (<i>Calêndula officinalis</i>), Centaurea (<i>Erythraea ccentaurium</i>), Fucus (<i>Fucus vesiculosus</i>), Equiseto (<i>Equisetum arvense</i>), medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	23/Ago/2002
Aprovação pelo CEP	10/Jan/2002
Aprovação pela ANVISA	27/Mai/2002
Data do término do Estudo	Junho/2003 (término tabulação)

<b>Protocolo Nº ST-MIN-001 – Fase III – “ Estudo prospectivo aberto, não comparativo, para avaliar controle de ciclo, tolerabilidade e aceitação de um novo contraceptivo oral contendo Gestodeno 60 mcg e Etinilestradiol 15 mcg (Minesse)”.</b>	
Início do Estudo	23/Out/2002
Aprovação pelo CEP	23/Set/2002
Aprovação pela CONEP	04/Out/2002
Encerramento do estudo	Setembro/2003

<b>Fito 18 - Estudo Clínico - Fase II para avaliação de Eficácia Terapêutica da composição Extrato fluído de alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>), Extrato fluído de Carqueja (<i>Baccharis trimera</i>), Extrato fluído de Boldo (<i>Peumus boldus</i>), Extrato fluído de Abacateiro (<i>Persea gratissima</i>), Extrato fluído de Laranjas Amargas (<i>Citrus aurantium</i>), excipiente (Álcool Etílico, Metilparabeno, Propilparabeno, Água deionizada); medicamento fitoterápico.</b>	
Início do Estudo	Novembro/2002

Aprovação pelo CEP	15/Ago/2002
Aprovação pela ANVISA	22/Abr/2003
Encerramento do estudo	Agosto/2005

**Fito 19 - Estudo Clínico – Fase II – para avaliação de Eficácia Terapêutica da composição Extrato líquido de Genciana (*Gentiana lutea*), Extrato líquido de Ruibarbo (*Rheum palmatum*), Tintura de Aloe (*Aloe ferox*), Tintura de Alcachofra (*Cynara scolymus*), Tintura de Beladona (*Atropa belladonna*), Tintura de Boldo (*Peumus boldus*), Tintura de Carqueja (*Baccharis trimera*), excipiente (Álcool Etílico, metilparabeno, Propilparabeno, Água deionizada); medicamento fitoterápico.**

Início do Estudo	Fevereiro/2003
Aprovação pelo CEP	28/Nov/2002
Aprovação pela ANVISA	22/Abr/2003
Encerramento do estudo	Setembro/2006

**Protocolo Nº VALA-0513-137 – Fase IIIb – “Estudo duplo cego, duplo simulado, randomizado, comparativo da eficácia e segurança de VALDECOXIB 40 mg uma vez ao dia, e se necessário, dose adicional de 40 mg no primeiro dia do ciclo menstrual; e uma vez ao dia nos dias seguintes; e PIROXICAM 40 mg uma vez ao dia, no tratamento de pacientes com dismenorréia primária”.**

Início do Estudo	Março/2003
Aprovação pelo CEP	17/Dez/2001
Aprovação pela ANVISA	26/Nov/2002
Encerramento do estudo	Julho/2003

**Protocolo Nº 0713X1-013 – Fase III – “Estudo Prospectivo, Duplo-Cego, Randomizado sobre o Efeito de Premarin® Creme Vaginal e Premarin/MPA de Baixa Dosagem na Dispareunia, Vaginite Atrófica, Função Sexual, Qualidade de Vida e Fluxo Sanguíneo Genital”.**

Início do Estudo	12/Mai/2003
Aprovação pelo CEP	19/Nov/2002
Aprovação pelo CONEP	24/Jan/2003
Encerramento do estudo	Abril/2004

**Protocolo Nº 839-FEH-0012-267 – “Estudo Multicêntrico, Internacional, Aberto de Fase III, de Eficácia e Segurança em contracepção do Acetato de Medroxiprogesterona depot por via subcutânea (DMPA-SC) em mulheres com potencial para engravidar nas Américas (incluindo um subestudo comparativo dos efeitos de DMPA-SC e DMPA-IM) sobre a Densidade Mineral Óssea [DMO]” – Extensão do Subestudo, Versão 24 de setembro de 2003.**

Aprovação pelo CEP	26/Set/2003
Encerramento do estudo	Out/2004

**Estudo Fase IV, randomizado, controlado, cego de halos de ação e atividade muscular de duas preparações comerciais de toxina botulínica tipo A (Dysport® e Botox®) administrada**

<b>no terço superior da face</b>	
Início do Estudo	08/Mai/2007
Encerramento do estudo	Maio/2008

**Fito 22 – Estudo Fase I de avaliação de segurança da Composição *Cereus jamacuru* 250mg, *Dorstenia multiformis* 100mg, *Erythrina velutina* 100mg e *Hymathanthus Lancifolius* 50mg – TA/FITO 22**

Início do Estudo	20/Out/2009
Aprovação pelo CEP	19/Mai/2009
Aprovação pela ANVISA	10/Ago/2009
Encerramento do estudo	Abril/2010

**Fito 23 – Fase I – Estudo Clínico Nacional, aberto, prospectivo, para avaliar a Segurança à Curto Prazo do Alimento Funcional *Camellia sinensis* L. em cápsulas, para atendimento da Resolução 17, de 30 de abril de 1999 – TA/FITO23.**

Início do Estudo	Novembro/2009
Aprovação pelo CEP	14/08/2009
Encerramento do estudo	02/Abr/2010

**ZD002-08 - Estudo de Fase III, randomizado e multicêntrico para avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança da combinação de Clindamicina 100mg e Cetoconazol 400mg em cápsulas vaginais comparadas à combinação de Tetraciclina 100mg e Anfotericina B 50mg em creme vaginal, para tratamento da vaginose bacteriana e da candidíase vaginal isoladamente ou em associação (vaginite mista).**

Início do Estudo	19/Mar/2010
Aprovação pelo CEP	03/Set/2009
Aprovação pelo ANVISA	08/Dez/2009
Encerramento do estudo	27/Set/2010

**SENCA L 04746 - Estudo Clínico Nacional, Fase III, aberto, não comparativo, prospectivo, para avaliar a Eficácia Terapêutica e Tolerabilidade da composição Naturetti® Cápsula (*Cassia fistula* + *Senna alexandrina* Miller), na Constipação Intestinal Funcional Crônica.**

Início do Estudo	08/Set/2010
Aprovação pelo CEP	29/Jul/2009
Encerramento do estudo	21/Dez/2012

**SENCA L 04392 - Estudo Clínico Nacional, Fase III, aberto, prospectivo, para avaliar a Eficácia Terapêutica e Tolerabilidade da composição Naturetti® (*Cassia fistula* + *Senna alexandrina* Miller), na Constipação Intestinal Funcional Crônica.**

Início do Estudo	15/Set/2010
Aprovação pelo CEP	04/Jun/2010
Encerramento do estudo	02/Out/2012

**CTRGEMS0611 - estudo duplo cego, randomizado, *double-dummy* de não inferioridade da eficácia do cetorolaco trometamol solução oral comparado ao naproxeno no tratamento de pacientes com lombalgia de dor moderada a grave.**

Início do Estudo	30/Out/2013
Aprovação pelo CEP	04/Out/2013

Encerramento do estudo	30/Dez/2013
------------------------	-------------

<b>F125EMS1010 - “Estudo clínico fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo de não inferioridade, simples-cego e randomizado, para avaliar a eficácia e tolerabilidade do uso de Fanciclovir comprimido 125 mg (PENVIR®) comparado ao Aciclovir comprimido 200 mg (ZOVIRAX®) para tratamento de pacientes portadores de herpes genital recorrente, causada pelo Vírus HSV”.</b>	
Início do Estudo	19/Dez/2012
Aprovação pelo CEP	04/Dez/2012
Encerramento do estudo	13/Fev/2015

<b>OBS14286 - “Estudo internacional, transversal, não intervencionista, observacional para descrever o manejo e o controle do LDL-Colesterol versus diretrizes da ESC/EAS de pacientes que receberam tratamentos hipolipemiantes em países fora dos EUA e da Europa em condições de vida real.”</b>	
Início do Estudo	18/Jan/2016
Aprovação pelo CEP	11/Dez/2015
Aprovação pela CONEP	06/Jul/2015
Encerramento do estudo	24/Ago/2016

<b>E04-F500EMS1010 – “Estudo clínico, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, randomizado, simples cego, para avaliação da eficácia e segurança do uso de Fanciclovir (Penvir® - comprimido 500 mg) comparado ao uso de Aciclovir comprimido 400 mg no tratamento de pacientes portadores de herpes zoster</b>	
Início do Estudo	18/Out/2012
Aprovação pelo CEP	05/Out/2012
Encerramento do estudo	10/Mai/2017

<b>Estudo clínico fase III, em pacientes com diagnóstico de endometriose. SOLSTICE</b>	
Início do Estudo	15/Out/2014
Aprovação pelo CEP	08/Dez/2013
Aprovação pela CONEP	29/Out/2013
Encerramento do estudo	21/Dez/2016

<b>Estudo clínico fase III, em pacientes com diagnóstico de endometriose. GLOW</b>	
Início do Estudo	18/Mar/2014
Aprovação pelo CEP	6/Jun/2013
Encerramento do estudo	25/Nov/2016

<b>CYSEMS0112 - “Estudo clínico fase III, prospectivo, multicêntrico, simples-cego, randomizado, de superioridade para avaliação da eficácia e segurança da associação de metenamina 250mg + cloreto de metiltionínio 20 mg comparado à fenazopiridina 100 mg no controle sintomático da disúria” Estudo clínico fase III, em paciente com disúria.”</b>	
Início do Estudo	06/Jun/2016

Aprovação pelo CEP	15/Jul/2014
Encerramento do estudo	12/Maio/2017

**ORLISTAT Estudo clínico de fase III, nacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, prospectivo, paralelo, para avaliação da eficácia e segurança do Orlistate 60mg como tratamento adjuvante da obesidade em adultos**

Início do Estudo	09/Dez/2016
Aprovação pelo CEP	13/Out/2016
Encerramento do estudo	28/Set/2017

**Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego de superioridade da associação bromoprida e simeticona versus bromoprida isolada em participantes de pesquisa com diagnóstico de dispepsia funcional.**

Início do Estudo	15/Maio/2017
Aprovação pelo CEP	04/Set/2015
Encerramento do estudo	18/Set/2018

**Estudo clínico Estudo Internacional de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado Por Placebo, de Eficácia e Segurança e para Avaliar Relugolix Co-Administrado com e Sem Estradiol e Acetato de Noretisterona de Baixa Dose em Mulheres com Sangramento Menstrual Intenso Associado a Mioma Uterino - Liberty 1**

Início do Estudo	07/Maio/2018
Aprovação pelo CEP	22/Junho/2017
Encerramento do estudo	31/Maio/2019

**Estudo clínico Estudo clínico de avaliação da eficácia e segurança do medicamento Naridrin® pediátrico (cloridrato de nafazolina + maleato de mepiramina + dexpanthenol) produzido pela EMS S.A.. comparado ao medicamento Afrin® (cloridrato de oximetazolina 0,05%) produzido pela Hypermarmas S.A. na melhora da congestão nasal.**

Início do Estudo	23/Nov/2017
Aprovação pelo CEP	03/Dez/2016
Encerramento do estudo	20/Fev/2019

**Estudo clínico Estudo Internacional de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado Por Placebo, de Eficácia e Segurança e para Avaliar Relugolix Co-Administrado com e Sem Estradiol e Acetato de Noretisterona de Baixa Dose em Mulheres com Sangramento Menstrual Intenso Associado a Mioma Uterino - Liberty 2**

Início do Estudo	11/Junh/2018
Aprovação pelo CEP	15/Maio/2018
Encerramento do estudo	

**Estudo clínico Estudo clínico de fase III, nacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego,**

<b>duplo mascarado, de superioridade para comparar a eficácia da associação de Cetoprofeno + Ciclobenzaprina + Cafeína em relação à Ciclobenzaprina + Cafeína (Miosan Caf®) no tratamento de dor osteomuscular em adultos.</b>	
Início do Estudo	23/Nov/2017
Aprovação pelo CEP	29/Maio/2017
Encerramento do estudo	

<b>Estudo clínico Estudo clínico de fase III, nacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo mascarado, de superioridade para comparar a eficácia da associação de Cetoprofeno + Ciclobenzaprina + Cafeína em relação à Ciclobenzaprina (Miosan®) no tratamento de dor osteomuscular em adultos.</b>	
Início do Estudo	01/Fev/2018
Aprovação pelo CEP	03/Julh/2017
Encerramento do estudo	

## 4.2 ESTUDOS EM ANDAMENTO

<b>Estudo clínico SPIRIT 2 - Estudo Internacional de fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Eficácia e Segurança para avaliar Relugolix Administrado com e sem Estradiol e Acetato de Noretisterona de Baixa-Dose em mulheres com Dor Associada à Endometriose.</b>	
Início do Estudo	24/Julho/2018
Aprovação pelo CEP	16/Out/2017
Situação atual	Estudo em andamento

<b>Estudo clínico CLEAR</b> Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar os efeitos do ácido bempedoico (etc-1002) na ocorrência de eventos cardiovasculares importantes em pacientes com, ou em risco de, doença cardiovascular que são intolerantes a estatinas	
Início do Estudo	27/Jul/2018
Aprovação pelo CEP	15/Jun/2018
Situação atual	Estudo em andamento

<b>Estudo clínico LIBERTY EXTENSION:</b> Estudo internacional, de extensão, fase 3, aberto, de grupo único, de eficácia e segurança a longo prazo para avaliar o relugolix coadministrado com estradiol e acetato de noretisterona de baixa dose em mulheres com sangramento menstrual intenso associado a mioma uterino	
--	--

Início do Estudo	11/Jan/2019
Aprovação pelo CEP	12/Jun/2018
Situação atual	Estudo em andamento

<b>Estudo clínico SPIRIT EXTENSÃO:</b> Estudo internacional, de extensão, fase 3, aberto, de grupo único, de eficácia e segurança para avaliar Relugolix coadministrado com estradiol e acetato de noretisterona de baixa-dose em mulheres com dor associada à endometriose	
Início do Estudo	06/Maio/2019
Aprovação pelo CEP	15/Jun/2018
Situação atual	Estudo em andamento

<b>Estudo clínico E4:</b> Estudo clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança do estetrol no tratamento de sintomas vasomotores moderados a graves em mulheres na pós-menopausa (Estudo E4Comfort I)	
Início do Estudo	Julho de 2021
Aprovação pelo CEP	06 de março de 2021
Situação atual	Estudo em andamento

<b>Estudo clínico Vênus:</b> Ensaio clínico fase 2, nacional, multicêntrico, randomizado, duplo cego, para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses da associação Vênus em participantes com candidíase vulvovaginal (Vênus).	
Início do Estudo	Junho de 2022
Aprovação pelo CEP	01 de outubro de 2021
Situação atual	Estudo em fase regulatória

## **5. RESPONSABILIDADES DA DIREÇÃO**

Para cumprir sua missão são estabelecidos valores e políticas que, periodicamente, são convertidos em objetivos, para os quais são definidas metas. O cumprimento dessas metas é um compromisso de todos que trabalham na equipe.

Esses objetivos são cumpridos pela manutenção de treinamentos contínuos e motivadores, estimulando o espírito de equipe. Para isso, procura-se gerar condições técnicas, gerenciais, comportamentais e disciplinares para assegurar o cumprimento integral das políticas estabelecidas nesse Guia de Controle de Qualidade.

Cada membro da equipe é responsável pela qualidade do seu trabalho. Ele tem a obrigação de encerrar qualquer atividade somente depois que a qualidade planejada e os objetivos tenham sido alcançados. Caso contrário, deve tomar medidas imediatas para a melhoria dos resultados.

A conscientização de todos os membros da equipe para a qualidade está em evitar erros e não em corrigi-los. A exigência quanto à conscientização para a qualidade em todos os níveis é, portanto, uma contínua responsabilidade dos dirigentes da Unidade de Pesquisa Clínica.

O Sistema de Gestão da Qualidade da Unidade de Pesquisa Clínica é avaliado mensalmente e mantido adequado às exigências e aos novos conhecimentos advindos do processo de melhoria contínua.

Todos os membros da Unidade de Pesquisa Clínica adotam os Valores e as Políticas descritas neste Guia, contando também com o empenho de todos os seus colaboradores.

## 5.1 QUALIDADE

Os investigadores conduzem os estudos de acordo com as Boas Práticas em Pesquisa Clínica e com as normativas nacionais e internacionais abaixo relacionadas:

- Documento das Américas;
- Declaração de Helsinque, com as emendas de Veneza (1983), Hong Kong (1989) e África do Sul (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tóquio (2004), Seul (2008);
- “Good Clinical Practice for Trials on Medical Products in the European Community”;
- Resolução n° 251, de 07 de Agosto de 1997;
- Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012;
- Portaria n° 911, de 12 de Novembro de 1998;
- Os estudos somente são conduzidos após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e, quando necessário, pela CONEP e ANVISA.

## 5.2 PROCEDIMENTOS PARA A GARANTIA DA QUALIDADE

Para garantir a qualidade de seus serviços, a Unidade de Pesquisa Clínica trabalha de acordo com as Boas Práticas Clínicas Documentos das Américas, respeitando os princípios da bioética: Respeito à Autonomia, Beneficência, Não-maleficência e Justiça, visando sempre à proteção dos Participantes de Pesquisa.

Em Agosto de 2004 a UPC teve o privilégio de ser auditado pelo órgão internacional *Food and Drug Administration (FDA) – Department of Health & Human Servic*, o qual, após uma semana, concluiu que a Unidade de Pesquisa Clínica está de acordo com os requisitos legais e regulamentos aplicáveis ao FDA os quais regem a

conduta de exames clínicos e proteção dos Participantes de Pesquisa internacionalmente.

### **5.3 NÚCLEO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA**

#### **Objetivos**

O Núcleo de Educação Continuada da Unidade de Pesquisa Clínica Dr. Carlos Isaia Filho promove, quinzenalmente, os encontros de Educação Continuada, que tem como objetivo estimular o contato e constante atualização dos pesquisadores, membros e convidados com as bases legais e éticas da Pesquisa Clínica.

#### **Frequência**

Os Encontros de Educação Continuada são gratuitos e ocorrem todas as terças-feiras, no horário das 12h00min às 13h00min nas dependências da Unidade de Pesquisa Clínica, localizada na Rua Padre Chagas, 66/704 - Moinhos de Ventos- Porto Alegre/RS e também remotamente.

#### **Participantes**

As reuniões são abertas, sendo obrigatórias aos membros da Equipe da Unidade de Pesquisa Clínica. Profissionais de Pesquisa Clínica não integrantes da equipe são convidados a participar.

#### **Ações, responsáveis e prazos**

Todas as Quartas feiras, a Unidade de Pesquisa Clínica oferece a todos os seus membros e aos convidados discussões sobre assuntos importantes em pesquisa clínica. A cada semana um membro da equipe se encarrega de escolher um tema e desenvolver uma apresentação a ser exposta e discutida com os demais integrantes da equipe e convidados. Pode-se também oportunizar a fala de palestrantes externos a UPC. Ao palestrante da semana, seja interno ou externo, é emitida uma certificação pela palestra ministrada, mediante solicitação, de acordo com modelo proposto no anexo 31 desse manual.

Ao final de cada reunião fica definido o assunto que será discutido na semana seguinte e o apresentador. Um membro da equipe se encarrega de encaminhar um e-mail informando a data, o local e o horário do encontro. São convidados a participar destes encontros os Comitês de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e do Hospital Moinhos de Vento e demais interessados.

Os assuntos desenvolvidos e de maior validade externa, são colocados no site da Unidade de Pesquisa Clínica.

## 5.4 RELAÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS PELO NÚCLEO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA

- **Nota: Esta atividade não ocorreu no ano de 2020 em função da pandemia do COVID-17.**

<b>Data</b>	<b>Tema de Discussão</b>	<b>Apresentador</b>
26 de setembro de 2012	"Coordenadores de estudos clínicos e sua relação com a excelência dos centros de pesquisa" – Lousana G. Boas práticas clínicas nos centros de pesquisa. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.	Biól. Andréia Ribeiro da Rocha
03 de outubro de 2012	"Marketing disfarçado de pesquisa" - Angell M. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos: como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. 2ª ed. Rio de Janeiro: Record, 2007.	Dr. Carlos Isaia Filho
10 de outubro de 2012	"Estimando o <i>n</i> " e "Determinando e organizando as variáveis e 'endpoints' de um estudo" - Suchmacher M, Geller M. Bioestatística passo a passo. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.	Biól. Andréia Ribeiro da Rocha
17 de outubro de 2012	"Formulando questões de pesquisa" - Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiologia clínica: como realizar pesquisa clínica na prática. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.	Biól. Andréia Ribeiro da Rocha
24 de outubro de 2012	Responsabilidades do Investigador.	Me. João Becon de Almeida Neto
31 de outubro de 2012	"O efeito placebo na pesquisa clínica" - Oliveira GG. Ensaio clínicos: princípios e prática. Brasília: ANVISA, 2006.	Farm. Anandra Aparecida Guimarães
07 de novembro de 2012	"As bases epidemiológicas da Investigação Científica" - Oliveira GG. Ensaio clínicos: princípios e prática. Brasília: ANVISA, 2006.	Biól. Andréia Ribeiro da Rocha
14 de novembro de 2012	Metodologia de estudos qualitativos.	Biól. Gabriela Rodrigues
21 de novembro de 2012	Princípios <i>prima facie</i> da Bioética.	Profa. Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó

28 de novembro de 2012	Eventos Adversos em estudo clínico.	Acad. Fernanda Frantz Sosa
05 de dezembro de 2012	Abordagens do I Congresso Latino-americano de Métodos Alternativos ao Uso de Animais no Ensino, Pesquisa e Indústria.	Biól. Gabriela Rodrigues
12 de dezembro de 2012	Fraude na publicação.	Me. João Becon de Almeida Neto
06 de março de 2013	"Segredo médico e o direito humano à privacidade: uma abordagem jurídica" - Julio Cesar Namem Lopes.	Dra. Denise Carvalho
20 de março de 2013.	Abordagens do XIV Encontro Nacional de Profissionais em Pesquisa Clínica	Biól. Andréia Ribeiro da Rocha
03 de abril de 2013.	Escala Visual Analógica - EVA.	Biól. Gabriela Rodrigues
10 de abril de 2013.	Validação de Instrumento de Pesquisa.	Biól. Andréia Ribeiro da Rocha
17 de abril de 2013.	Epidemiologia Clínica: vícios.	Dr. Carlos Isaia Filho
08 de maio de 2013.	Estudo de caso do artigo "Oxygen Saturation Targets in Extremely Preterm Infants".	Dra. Catarina Escosteguy Petter
15 de maio de 2013	Avaliação de conhecimentos sobre Pesquisa Clínica	
22 de maio de 2013	Avaliação de conhecimentos sobre Pesquisa Clínica	
29 de maio de 2013	Correção e discussão da avaliação de conhecimentos sobre Pesquisa Clínica.	
5 de junho de 2013	Resolução CNS nº 196/96	Dr. Carlos Isaia Filho
12 de junho de 2013	Resolução CNS nº 196/96 (parte II)	Dr. Carlos Isaia Filho
19 de junho de 2013	Resolução CNS nº 196/96 (parte III)	Dr. Carlos Isaia Filho
19 de junho de 2013	Resolução CNS nº 466/2012: As mudanças em relação à Resolução CNS nº 196/96	Biól. Gabriela Rodrigues
26 de junho de 2013	Resolução CNS nº 466/2012: As mudanças em relação à Resolução CNS nº 196/96 (parte II)	Biól. Gabriela Rodrigues
03 de julho de 2013	Resolução CNS nº 251/97	Dr. Carlos Isaia Filho
10 de julho de 2013	Boas Práticas Clínicas / Conferência Internacional de Harmonização - GCP / ICH	Dr. Carlos Isaia Filho
17 de julho de 2013	Coordenação de estudo	Biól. Andréia Rocha
14 de agosto de 2013	Discussão do artigo "Emancipação na luta pela equidade em pesquisas com seres humanos" - Dirceu B. Greco.	Biól. Gabriela Rodrigues
21 de agosto de 2013	Discussão da nova resolução da	Biól. Andréia Rocha

	ANVISA RDC Nº 38, de 12 de agosto de 2013, sobre os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.	
28 de agosto de 2013	Discussão do artigo "Conflitos de interesses na pesquisa médico-farmacológica" - Souza RP et al.	Biól. Andréia Rocha
04 de setembro de 2013	Discussão do artigo "Why even more clinical research studies may be false: effect of asymmetrical handling of clinically unexpected values" - Shun-Shin MJ, Francis DP.	Biól. Gabriela Rodrigues
11 de setembro de 2013	Medicina baseada em evidências.	Biól. Andréia Rocha e Dr Carlos Isaia Filho
18 de setembro de 2013	Medicina baseada em evidências – parte II.	Biól. Andréia Rocha e Dr Carlos Isaia Filho
02 de outubro de 2013	Determinação de causalidade de Evento Adverso.	Biól. Andréia Rocha
02 de outubro de 2013	Discussão do artigo "Compensation in clinical research: the debate continues" - Pandya M, Desai C.	Engº Agr. Walter Schumacher
09 de outubro de 2013	Discussão do artigo "Protocol Development Program: a novel approach to overcoming barriers to clinical research" - Miller TJ et al.	Dra. Catarina Escosteguy Petter
16 de outubro de 2013	Discussão do artigo "Clinical research monitoring: scenarios and challenges" - Romero GAS.	Engº Agr. Walter Schumacher.
23 de outubro de 2013	Discussão do artigo "E-survey with researchers, members of ethics committees and sponsors of clinical research in Brazil: an emerging methodology for scientific research" – Dainesi SM, Goldbaum M.	Engº Agr. Walter Schumacher.
20 de novembro de 2013	Delineamento de Estudos Clínicos.	Dr. Carlos Isaia Filho e Biól. Andréia Rocha
27 de novembro de 2013	Discussão do artigo "Strategies for dealing with Missing data in clinical trials: From design to Analysis" - Dziura JD et al.	Biól. Andréia Rocha
04 de dezembro de 2013	Discussão do artigo "Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis" - Jones CW et al.	Bioméd. Celina Sena da Silveira
18 de dezembro de 2013	Guideline - Estratégias para lidar e prevenir dados faltantes durante o desenho, planejamento, condução e	Bioméd. Celina Sena da Silveira

	análise de estudos clínicos.	
05 de fevereiro de 2014	Discussão do artigo “Conhecimento de pesquisadores acerca das normas éticas para pesquisas envolvendo humanos” - Rates CMP, Pessalacia JDR.	Biól. Andréia Rocha
12 de fevereiro de 2014	Discussão do artigo “Legibilidade dos termos de consentimento livre e esclarecido em ensaios clínicos” – Lucas Lobato, et al.	Bioméd. Celina Sena da Silveira
19 de fevereiro de 2014	Discussão do artigo “Opportunities and challenges of clinical research in the big-data era from RCT to BCT” – Stephen Wang.	Biól. Andréia Rocha
26 de fevereiro de 2014	Discussão do artigo “Sample Size Determination for Clinical Research”	Santiago Tobar, Dsc.
12 de fevereiro de 2014	Discussão do artigo “A Critical Evaluation of Clinical Research Study Designs” – Besen J, Gan SD.	Biól. Andréia Rocha
19 de março de 2014	Discussão do estudo “Look-Ahead”	Biól. Andréia Rocha
26 de março de 2014	Discussão do artigo “Reduced pelvic pain in women with endometriosis efficacy of long-term dienogest treatment” – Petraglia F. et al.	Bioméd. Celina Sena da Silveira
02 de abril de 2014	Adesão farmacêutica.	Dr. Carlos Isaia Filho
09 de abril de 2014	Discussão do artigo “Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane” – Carvalho APV, Silva V, Grande AJ.	Dra. Fernanda B. Nunes
16 de abril de 2014	Avaliação do risco de viés do artigo “Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de ciproheptadina para estímulo do apetite na fibrose cística” – Epifanio M et AL. de acordo com instrumento da Colaboração Cochrane.	
23 de abril de 2014	Situação da Pesquisa Clínica no Brasil: apresentação dos objetivos da ALIANÇA PESQUISA CLINICA BRASIL, discussão e proposta de adesão.	Dr. Carlos Isaia Filho
30 de abril de 2014	Discussão do artigo “Clinical trials transparency and the Trial and Experimental Studies Transparency (TEST) act” – Logvinov I.	Santiago Tobar, Dsc.
07 de maio de 2014	Discussão da diretriz de eficácia da ICH “The extent of population	Biól. Andréia Rocha

	exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions”.	
14 de maio de 2014	Discussão da diretriz E11 da ICH “Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population”.	Bioméd. Celina Sena da Silveira
21 de maio de 2014	Discussão do artigo “The effect of treatment expectation on drug efficacy imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl” – Bingel U et al.	Dra. Fernanda B. Nunes
28 de maio de 2014	Vulnerabilidade	Dra. Anamaria Feijó
04 de junho de 2014	O espaço do Brasil no BRIC: estudos clínicos.	Dr. Carlos Isaia Filho.
11 de junho de 2014	Abordagens alternativas de consentimento informado em ensaios clínicos	Biól. Andréia Rocha.
18 de junho de 2014	Discussão do artigo “Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis” – Ioannidis et al.	Santiago A. Tobar L.,
16 de julho de 2014	Pinus pinaster.	Bioméd. Celina Sena da Silveira.
23 de julho de 2014	Discussão do artigo “Adaptive Licensing – taking the next step in the evolution of drug approval” – Eichler HG et al.	Biól. Andréia Rocha
30 de julho de 2014	Análise da metodologia de um estudo de viabilidade.	Dr. Carlos Isaia Filho.
6 de agosto de 2014	Discussão do artigo “Statistical errors – P values, the gold standard of statistical validity, are not as reliable as many scientists assume” – Nuzzo R.	Dra. Fernanda Bordignon Nunes
13 de agosto de 2014	Avaliação crítica e discussão do artigo “Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans”. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S.	Avaliação da equipe
20 de agosto de 2014	Avaliação crítica e discussão do artigo de meta-análise “The effect of black tea on blood pressure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled	Avaliação da equipe

	trials". Greyling A, Ras RT, Zock PL, Lorenz M, Hopman MT, Thijssen DHJ, Draijer R.	
27de agosto de 2014	Avaliação crítica e discussão do artigo de meta-análise "High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality" – Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E.	Avaliação da equipe
03 de setembro de 2014	Avaliação crítica e discussão do artigo "Antenatal education and the birthing experience of Brazilian women: a qualitative study" – Miquelutti MA, Cecatti JG, Makuch MY.	Avaliação da equipe
10 de setembro de 2014	Marketing disfarçado de pesquisa.	Dr. Carlos Isaia Filho.
17de setembro de 2014	Endometriose	Dr. Carlos Isaia Filho
24 de setembro de 2014	Discussão do artigo "Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis" – Hashim HA.	Avaliação da equipe
22 de outubro de 2014	Discussão do artigo Pharmaceutical research and development – What do we get for all that money – Donald W Light, Joel R Lexchin-Donald W Light, Joel R Lexchin	Biól. Andréia Rocha
05 de novembro de 2014	Feedback do Programa de Capacitação para Centros de Pesquisa Libbs.	Biól. Andréia Rocha
12 de novembro de 2014	Feedback do Programa de Capacitação para Centros de Pesquisa Libbs – parte II.	Biól. Andréia Rocha
03 de dezembro de 2014	Feedback do Programa de Capacitação para Centros de Pesquisa Libbs – Módulo II.	Biól. Andréia Rocha. Bioméd. Celina Silveira
04 de março de 2015	INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 4 / ANVISA: Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas.	Biól. Andréia Rocha
11 de março de 2015	Análise crítica e discussão do artigo O papel do comitê de ética em	Dr. Carlos Isaia Filho

	pesquisa na avaliação de testes estatísticos – Wilson Paloschi Spiandorello.	
8 de abril de 2015	Discussão do artigo Clinical Research – A Globalized Network – Trevor A. Richter.	Bioméd. Celina Sena da Silveira
15 de abril de 2015	Análise crítica e discussão do artigo A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência – bases técnicas e científicas - Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM.	Dr. Carlos Isaia Filho
22 de abril de 2015	Análise crítica e discussão do artigo Chocolate Consumption, Cognitive Function, and Nobel Laureates – Messerli FH.	Avaliação da equipe
29 de abril de 2015	Análise crítica e discussão do artigo “Efeitos da acupressão na evolução do parto e taxa de cesárea: ensaio clínico randomizado” – Mafetoni RR, Shimo AK	Avaliação da equipe
06 de maio de 2015	Medicina baseada em evidências.	Biól. Andréia Rocha
13 de maio de 2015	Análise crítica e discussão do artigo “Tratamento da Vaginose Bacteriana com Gel Vaginal de Aroeira (Schinus terebinthifolius Raddi): Ensaio Clínico Randomizado” – Amorim MMR, Santos LC	Avaliação da equipe
20 de maio de 2015	Validação de Instrumento de Pesquisa.	Biól. Andréia Rocha
27 de maio de 2015	Escala Visual Analógica.	Dr. Carlos Isaia Filho
03 de junho de 201	Conflitos de interesse em Pesquisa Clínica.	Dr. Carlos Isaia Filho
24 de junho de 2015	24.06.2015 e 01.07.2015 – Apresentação e debate dos artigos relacionados diretamente à Pesquisa Clínica da RDC 09.2015.	Dr. Carlos Isaia Filho
1 de julho de 2015	24.06.2015 e 01.07.2015 – Apresentação e debate dos artigos relacionados diretamente à Pesquisa Clínica da RDC 09.2015. Parte II	Dr. Carlos Isaia Filho
03 de agosto de 2015	Estudos clínicos de superioridade	Dr. Carlos Isaia Filho

10 de agosto de 2015	Estudos clínicos de superioridade. Parte II	Dr. Carlos Isaia Filho
24 de agosto de 2015	Discussão do artigo “Strategies for dealing with missing data in clinical trials from design to analysis” – Dziura JD et al..	Biól. Andréia Rocha
31 de agosto de 2015	<i>Brainstorming</i> sobre Pesquisa Clínica	Equipe da UPC
14 de setembro de 2015	Discussão do artigo “O placebo e a Declaração de Pachuca letras mortas” – Schlemper Junior BR.	Bioméd. Andressa Daron
05 de outubro de 2015	Discussão do artigo “Caracterização de riscos em protocolos submetidos a um comitê de ética em pesquisa: análise bioética” – Rates CMP, Costa MR, Pessalacia JDR	Bioméd. Andressa Daron
09 de novembro de 2015	Eventos Adversos Não Sérios: relato, uso de medicação concomitante e causalidade.	Dr. Carlos Isaia Filho
16 de novembro de 2015	Feedback da palestra Conflict of interests from research to clinical apresentada pelo Dr. Marco Bobbio.	Biól. Andréia Rocha
30 de novembro de 2015	Discussão do artigo “A relação médico-paciente sob a influência do referencial bioético da autonomia” – Marques Filho J, Hossne WS.	Dr. Carlos Isaia Filho
07 de dezembro de 2015	Debate conjunto de questões relacionadas à Pesquisa Clínica.	Equipe da UPC
16 de março de 2016	Discussão do artigo “Pesquisa Médica: como recuperar a confiança” – Henk ten Have	Dr. Anamaria Feijó
23 de março de 2016	Discussão do artigo “Questões éticas na pesquisa internacional e em estudos multicêntricos”- Schuklenk U, Hare D.	Biól. Andréia Rocha
30 de março de 2016	30.03.2016 – Discussão do artigo “Ressarcimento de despesas de sujeitos de pesquisa: experiência de pesquisadores” – Bento SF, Osis MJD.	Bioméd. Andressa Daron.
06 de abril de 2016	Discussão do artigo “Compreensão e legibilidade do termo de consentimento livre e esclarecido em pesquisas clínicas” – Filho ER, Prado MM, Prudente COM.	Dr. Carlos Isaia Filho
4 de maio de 2016	Discussão do capítulo “Anatomia e Fisiologia da Pesquisa Clínica” – Delineando a pesquisa clínica” – Hulley SB, Newman TB, Cummings	Bioméd. Andressa Daron Giordani

	SR	
11 de maio de 2016	Discussão do capítulo “Os Conceitos e as Técnicas de Ensaio Clínicos” - Ensaio Clínicos: princípios e prática – Oliveira GG, Husseini-de-Oliveira SA, Bonfim JRA.	Dr. Anamaria Feijó
18 de maio de 2016	Discussão do capítulo “Delineamento de um ensaio clínico randomizado cego” – Delineando de um ensaio clínico – Hulley SB, Newman TB, Cummings SR.	Biól. Andréia Rocha
25 de maio de 2016	Retomando estudos de superioridade – abordagem I.	Dr. Carlos Isaia Filho
01 de junho de 2016	Retomando estudos de superioridade – abordagem II.	Dr. Carlos Isaia Filho
08 de junho de 2016	Retomando estudos de superioridade – abordagem III.	Dr. Carlos Isaia Filho
15 de junho de 2016	Retomando estudos de superioridade – abordagem IV.	Dr. Carlos Isaia Filho
22 de junho de 2016	Retomando estudos de superioridade – abordagem V.	Dr. Carlos Isaia Filho
29 de junho de 2016	Retomando estudos de superioridade – abordagem VI	Dr. Carlos Isaia Filho
6 de julho de 2016	Discussão do artigo “Remuneração dos participantes de pesquisas clínicas: considerações à luz da Constituição” – Albuquerque A, Barboza HH.	Dr. Anamaria Feijó
13 de julho de 2016	Revisitando a Resolução 466/12 a partir da análise crítica do Conselho Federal de Medicina.	Bioméd. Natália Moreira Vieira
20 de julho de 2016	Discussão sobre as novas emendas da GCP a serem implementadas a partir de novembro de 2016.	Bioméd. Andressa Daron
27 de julho de 2016	Discussão de argumentos sobre pesquisa clínica no contexto brasileiro atual.	Dr. Anamaria Feijó
03 de agosto de 2016	Discussão de argumentos sobre pesquisa clínica no contexto brasileiro atual – Parte II.	Dr. Anamaria Feijó
10 de agosto de 2016	Discussão de argumentos sobre pesquisa clínica no contexto brasileiro atual – Parte III.	Dr. Anamaria Feijó
17 de agosto de 2016	Discussão sobre as competências necessárias para coordenação de estudo clínico.	Bioméd. Andressa Daron
22 de agosto de 2016	Discussão sobre comentário publicado na Nature (Abril/2015) vol 520 “Time for one-person trials” –	Bioméd. Natália Moreira Vieira

	Nicholas J. Schork.	
31 de agosto de 2016	Discussão sobre a RDC nº 98, de 1º de agosto de 2016 – ANVISA.	Bioméd. Andressa Daron
14 de setembro de 2016	Discussão do artigo “Perspectivas bioéticas sobre justiça nos ensaios clínicos” – Silva CF, Ventura M, Castro CGSP.	Dr. Anamaria Feijó
21 de setembro de 2016	Análise crítica de um estudo clínico	Dr. Carlos Isaia Filho
28 de setembro de 2016	Discussão do artigo “Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper” – Gherzi D et al.	Bioméd. Natália Moreira Vieira
05 de outubro de 2016	O uso de questionários validados em pesquisa clínica.	Bioméd. Andressa Daron
19 de outubro de 2016	Tópicos práticos para validação de um questionário: discussão crítica	Bioméd. Natália Moreira Vieira
26 de outubro de 2016	Discussão do artigo “Diez años de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos” – Salvador Bergel	Dr. Anamaria Feijó
09 de novembro de 2016	Discussão do artigo “Fifteen common mistakes encountered in clinical research” – Clark GT, Mulligan R	Bioméd. Andressa Daron
23 de novembro de 2016	Conflitos morais a serem analisados sob a ótica da Bioética.	Dr. Anamaria Feijó
05 de abril de 2017	Nutrição e Endometriose	Nutricionista Débora Correa Borges
12 de abril de 2017	Aspectos Básicos de Epigenética	Biomédica Ms Natália Moreira Vieira
19 de abril de 2017	Relatório Mundial de Ciências Sociais da UNESCO.	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
26 de abril de 2017	Ética Médica	Dr. Carlos Isaia Filho
03 de maio de 2017	Autonomia, consentimento e vulnerabilidade do participante de pesquisa clínica	Dra Gabriela Michelin
10 de maio de 2017	Autonomia, consentimento e vulnerabilidade do participante de pesquisa clínica - Parte II	Dra Gabriela Michelin
17 de maio de 2017	Interação Alimentar X Medicamento	Nutricionista Débora Correa Borges
24 de maio de 2017	RDC nº 9 da ANVISA Apresentação:	Biomédica Ms Natália Moreira

		Vieira
31 de maio de 2017	Manual de Pendências em Pesquisa Clínica da CONEP.	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
07 de junho de 2017	Manual de Pendências em Pesquisa Clínica da CONEP. Parte II	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
14 de junho de 2017	Análise Crítica do Manual de Pendências em Pesquisa Clínica da CONEP visando sua viabilidade e operacionalização.	Dr. Carlos Isaia Filho
21 de junho de 2017	Uma abordagem geral sobre miomas uterinos.	Dra Gabriela Michelin
28 de junho de 2017	Densitometria além da massa óssea	Dra Ana Lucia Semmelmann
05 de julho de 2017	Avaliação da saúde geral a partir da composição corporal	Dra Ana Lucia Semmelmann
12 de julho de 2017	Climatério e aumento de peso	Nutricionista Débora Correa Borges
19 de julho de 2017	Publicação em estudos clínicos	Biomédica Ms Natália Moreira Vieira
26 de julho de 2017	Percorrendo facetas da melhor idade (?)	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
02 de agosto de 2017	Primeira reunião do estudo Liberty - "Análogos de LH: mecanismos de ação e eventos adversos".	Dr Carlos Isaia Filho
09 de agosto de 2017	Endometriose X Avaliação diagnóstica por imagem.	Dr Carlos Maia (CLINOSON)
16 de agosto de 2017	Densidade Mineral Óssea alta identificada por DXA de rotina: investigação e manejo.	Dra Ana Lucia Semmemann
23 de agosto de 2017	Evidências científicas sobre dieta vegetariana: apresentação de uma revisão sistemática e meta-análise.	Nutricionista Débora Correa Borges
30 de agosto de 2017	Evidências para tomada de decisão em saúde – além dos ensaios clínicos randomizados	Biomédica Ms Natália Moreira Vieira
06 de setembro de 2017	Tema: Fatores associados ao aumento de vulnerabilidade de participantes de pesquisa	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
13 de setembro de 2017	A confiança na pesquisa clínica a partir do texto "Pesquisa Médica: como recuperar a confiança" de Henk ten Have	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
27 de setembro de 2017	Tema. População Intenção de tratar ( população ITT)	Dr. Carlos Isaia Filho

04 de outubro de 2017	Instrumentos validados para avaliação do estado nutricional	Nutricionista Débora Correa Borges
11 de outubro de 2017	Estudos de avaliação do estado nutricional: qual a melhor metodologia?	Nutricionista Débora Correa Borges
18 de outubro de 2017	Estudos de Fase IV sob a ótica do FDI.	Biomédica Ms Natália Moreira Vieira
25 de outubro de 2017	Discussão interna sobre marketing na indústria farmacêutica	Dr. Carlos Isaia Filho
01 de novembro de 2017	Rápida abordagem de alguns instrumentos de avaliação usados em ensaios clínicos.	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
04 de abril de 2018	Privacidade e confidencialidade	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
11 de abril de 2018	A construção e a divulgação do conhecimento científico na era das “fake News”	Me. Alexandre Reimer
18 de abril de 2018	Delineamento de estudos clínicos	Dr. Carlos Isaia Filho
25 de abril de 2018	Delineamento de estudos clínicos – parte II	Dr. Carlos Isaia Filho
02 de maio de 2018	Tópicos Gerais sobre Gripe e Vacinação	Me. Natália Moreira Vieira
09 de maio de 2018	Pesquisa Qualitativa	Me. Carmela
16 de maio de 2018	Pesquisa Clínica sob a ótica da integridade	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
23 de maio de 2018	Pesquisa Clínica sob a ótica da integridade - parte II	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
30 de maio de 2018	Acesso expandido de medicação de estudo.	Equipe da Unidade de Pesquisa Clínica
06 de junho de 2018	Acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.	Equipe da Unidade de Pesquisa Clínica
13 de junho de 2018	Desafios éticos no desenvolvimento de drogas para desordens psiquiátricas	Me. Alexandre Reimer

04 de julho de 2018	Análises laboratoriais de segurança: exame de urina	Me. Natália Moreira Vieira
11 de julho de 2018	Colesterol e suas implicações no organismo humano	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
22 de agosto de 2018	Análise do Relatório 2017 da COPEC/ANVISA	Dr. Carlos Isaia Filho
29 de agosto de 2018	Existe consenso em relação ao conceito de Evento Adverso em ensaios clínicos?	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
05 de setembro de 2018	Aspectos pré-analíticos dos exames de sangue	Me. Natália Moreira Vieira
12 de setembro de 2018	Análise Crítica sobre CEPs no Brasil: um repensar de sua prática a partir de novos argumentos	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
26 de setembro de 2018	Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades	Dra. Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó
03 de outubro de 2018	Recomendação nº36 do Conselho Federal de Saúde aos Deputados Federais e Senadores da República.	Dr. Carlos Isaia Filho
10 de outubro de 2018	Recomendação nº36 do Conselho Federal de Saúde aos Deputados Federais e Senadores da República . Parte II	Dr. Carlos Isaia Filho
24 de outubro de 2018	Recomendação nº36 do Conselho Federal de Saúde aos Deputados Federais e Senadores da República . Parte III	Dr. Carlos Isaia Filho
31 de outubro de 2018	Diretrizes éticas internacionais para pesquisa relacionadas a saúde envolvendo seres humanos” (CIOMS com colaboração da OMS)	Dr. Carlos Isaia Filho
07 de novembro de 2018	Diretrizes éticas internacionais para pesquisa relacionadas a saúde envolvendo seres humanos” (CIOMS com colaboração da OMS). Parte II	Dr. Carlos Isaia Filho

15 de abril de 2019	Endometriose	Dr. Carlos Isaia Filho
29 de abril de 2019	Endometriose Considerações finais	Dr. Carlos Isaia Filho
06 de maio de 2019	Análise por intenção de tratar: princípios básicos	Dra. Ana Laura Pimentel
13 de maio de 2019	Aspectos celulares e moleculares da Endometriose	Mestre Bruna Pasqualotto Costa
20 de maio de 2019	Aspectos celulares e moleculares da Endometriose: algumas considerações finais	Mestre Bruna Pasqualotto Costa
27 de maio de 2019	Aspectos éticos da vulnerabilidade	Dra. Anamaria Feijó
03 de junho de 2019	Discutindo a endometriose sobre uma ótica distinta	Biomédica Déborah Veiga Santos
10 de junho de 2019	“Pfizer ocultou indícios de que um de seus fármacos poderia prevenir o Alzheimer.”	Equipe da UPC
24 de junho de 2019	Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD ou LGPDP), Lei nº 13.709/2018	Administradora Rozelaine Hunning
01 de julho de 2019	Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD ou LGPDP), Lei nº 13.709/2018 -	Equipe da UPC
08 de julho de 2019	Advances in Medical Options for Uterine Fibroids and Endometriosis: Clinical Highlights From Montreal – Aula da Dra. Elizabeth Stewart.	Dr. Carlos Isaia Filho
15 de julho de 2019	Advances in Medical Options for Uterine Fibroids and Endometriosis: Clinical Highlights From Montreal – Aula da Dra. Elizabeth Stewart.	Dr. Carlos Isaia Filho
29 de julho de 2019	Exames laboratoriais: hemograma	Dra. Ana Laura Pimentel
05 de agosto de 2019	Princípios Fundamentais da Pesquisa Clínica (I)	Dr. Carlos Isaia Filho
12 de agosto de 2019	Princípios Fundamentais da Pesquisa Clínica(II)	Dr. Carlos Isaia Filho

26 de agosto de 2019	Conflito de interesse em Pesquisa Clínica	Dr. Carlos Isaia Filho
02 de setembro de 2019	Monitoria e auditoria	Dr. Carlos Isaia Filho
09 de setembro de 2019	Eventos Adversos em Pesquisa Clínica	Estagiária Bruna Gomes
23 de setembro de 2019	Eventos Adversos em Pesquisa Clínica	Administradora Rozelaine Hunning
07 de outubro de 2019	Exames laboratoriais	Dra. Ana Laura Pimentel
14 de outubro de 2019	Estudos de não inferioridade	Dr. Carlos Isaia Filho
28 de outubro de 2019	Estudos de superioridade	Dr. Carlos Isaia Filho
04 de novembro de 2019	Tema: Acesso expandido, uso compassivo e medicação pós estudo	Discussão em grande grupo
11 de novembro de 2019	Tema: Acesso expandido, uso compassivo e medicação pós estudo (parte II)	Discussão em grande grupo
18 de novembro de 2019	Tema: Acesso expandido, uso compassivo e medicação pós estudo (parte III)	Discussão em grande grupo
25 de novembro de 2019	Tema: Acesso expandido, uso compassivo e medicação pós estudo (parte IV)	Discussão em grande grupo
06 de julho de 2021	Tema: Delineamento de estudos clínicos	Dr. Carlos Isaia Filho
13 de julho de 2021	Tema: Princípios prima facie da Bioética	Dra. Anamaria Feijo
20 de julho de 2021	Tema: Código de Nuremberg	Barbara Wunsch
20 de julho de 2021	Tema: Declaração de Helsinque	Andressa Neunfeld

## 5.5 INFRAESTRUTURA DA UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

O Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho LTDA possui a seguinte infra-estrutura para conduzir um estudo clínico:

Local de atendimento dos pacientes:	Localizada na Rua Hilário Ribeiro nº 202, sala 304, Porto Alegre, RS, apresenta toda a infra-estrutura para atendimento clínico e ginecológico, composta de duas salas de consulta, sala de exame, sala de coletas sanguíneas/fracionamento/estocagem e guarda de medicação, sala de arquivo, secretaria, cozinha e banheiro.
Internação se necessário – número de leitos disponíveis:	Os atendimentos de urgência dos Participantes de Pesquisa durante as vinte e quatro horas do dia, assim como internação com número ilimitado de leitos, serão prestados no Serviço de Emergência Médicas e Hospitalares da UBEA – União Brasileira de Educação e Assistência – Hospital São Lucas em Porto Alegre conforme parceria firmada através de Contrato de Prestação de Serviços.
Local de armazenamento da medicação e outros materiais do estudo:	Consultório específico para Estudo Clínico, com armários para guarda dos CRFs e Brochura do Investigador. Possui uma sala anexa e específica para guarda de medicamentos de estudos clínicos, com controle constante de temperatura máxima e mínima, freezer, adega, armários específicos, controle de acesso de pessoas, onde são preparadas e contabilizadas as medicações. A sala apresenta controle de temperatura do ambiente, e o prédio possui gerador elétrico emergencial. O Centro conta com um profissional com certificação validada em Transporte de Material Biológico por via Aérea, segundo normas da IATA.
Equipamentos:	Fax de papel não térmico, telefones, computadores em rede e com acesso a internet, máquina digitalizadora e copiadora, televisor, DVD, balança, esfigmomanômetros (mecânico e digital), microscópio binocular com até 1000x, centrífuga, freezer, termômetro de ambiente, fonte de luz fria, endocâmara, doppler

	fetal, balanças (mecânica e digital).
Exames:	<p>A estrutura possui facilidade para os procedimentos de coleta de material biológico (amostras de sangue e urina), contando com uma centrífuga e material de pipetagem para o processo de separação do soro ou plasma, quando exigido pelo estudo.</p> <p>O Centro realiza ainda exame a fresco de secreção vaginal, teste pós-coital, coletas vaginais (gram, sorológico e cultura) e biópsias de endométrio.</p> <p>O descarte dos materiais contaminados e perfuro-cortantes (agulhas, seringas, tubos quebrados e tubos contendo material biológico) são feitos em caixas coletoras rígidas, próprias para material infectante (Descarpack).</p> <p>O condomínio onde se localiza o Centro possui contrato firmado com empresa especializada em coleta, transporte, tratamento e destinação final de resíduos de serviço de saúde.</p>
Armazenamento e manuseio dos prontuários médicos:	<p>O sistema de Prontuário da clínica é digital, com “backup” semanal. Além disto, existe um sistema físico em pastas individuais, onde são armazenados os dados de identificação, cópia dos exames e demais documentos fonte.</p> <p>Em pacientes que participam de Estudos Clínicos, como Participantes de Pesquisa, uma cópia impressa dos dados digitais do Prontuário Clínico é colocada na pasta física, devidamente assinada pelo Investigador.</p> <p>O Prontuário Físico é guardado em local específico com controle de acesso restrito de pessoas.</p> <p>Os demais documentos, de um Estudo Clínico (Arquivo do Investigador, Correspondências, registro da medicação utilizada, e outros materiais) são guardados e armazenados na Unidade de Pesquisa Clínica localizada na Rua Padre Chagas, número 66, sala 704 – Porto Alegre/RS.</p>

## **5.6 MONITORIAS**

As monitorias realizadas nos centros de pesquisa devem revisar os prontuários de pesquisa clínica com o objetivo de verificar a aderência ao protocolo e aos Procedimentos Operacionais Padrão (POP), assegurar o correto preenchimento dos dados e procedimentos de controle de qualidade, além de verificar a aderência às boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice* – GCP).

### **5.6.1 MONITORIAS EXTERNAS**

Para assegurar que todas as exigências éticas e legais sejam adequadamente cumpridas, um monitor é designado pelo patrocinador. O monitor deve possuir curso superior completo e capacidade científica e/ou conhecimento clínico para avaliar todas as etapas de um estudo clínico, conhecer as regulamentações nacionais e internacionais e ter treinamento em GCP e POP's do patrocinador. O monitor deve submeter um relatório por escrito ao patrocinador, após cada visita ao local do estudo ou contato relacionado ao estudo. Relatórios devem incluir um resumo do que o monitor observou e declaração do monitor referente aos fatos significantes observados, desvios e deficiências, conclusões, providências tomadas ou a serem tomadas ou recomendadas para garantir a aderência.

### **5.6.2 MONITORIAS INTERNAS**

A unidade de pesquisa clínica realiza monitoria interna em todos os estudos que participa. Para cada estudo existe um monitor designado, o qual faz parte da equipe técnica desse serviço.

## **5.7 AUDITORIAS**

Os órgãos reguladores (FDA, ANVISA), quando necessário, acionam o patrocinador de determinado estudo para agendamento de uma auditoria no Centro de Pesquisa.

A ANVISA segue a Instrução Normativa(IN) Nº 20/2017 (que revogou a IN Nº4/2009), a qual torna mais objetiva as orientações para Inspeção em Vigilância Sanitária. Durante o transcurso de um estudo, ou após o término deste, segundo a nova IR, a ANVISA poderá solicitar mais informações aos responsáveis pela sua execução ou monitoramento, com o objetivo de verificar o grau de aderência a legislação brasileira vigente, as Boas Práticas Clínicas, Documento das Américas e outras normativas de Pesquisa Clínica. Cabendo à ANVISA, dependendo do relatório de inspeção, determinar a interrupção temporária do ensaio clínico, o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão , o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil; ou a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC).

Em função destas auditorias a ANVISA poderá também manter uma lista de centros não recomendados. A inspeção poderá ter a duração máxima de cinco dias.

### **5.7.1 ETAPAS DA INSPEÇÃO DA ANVISA**

- Aviso da inspeção ao patrocinador e ao investigador principal;  
OBS: Pela IN Nº20, em caso de denúncia poderá haver inspeção sem aviso prévio.
- Reunião de abertura – Devem estar presentes o investigador principal e um representante do patrocinador;
- Entrevista com a equipe do estudo;
- Visita as instalações;
- Análise dos documentos;
- Reunião de fechamento - Deve estar presentes o investigador principal e um representante do patrocinador.

### **5.7.2 PROCEDIMENTOS PÓS-INSPEÇÃO DA ANVISA**

Após a inspeção a ANVISA enviará um relatório no prazo de 60 dias corridos, com a seguinte classificação:

**Observações Críticas (C):** Observações relacionadas diretamente à segurança do Participante de Pesquisa, podendo resultar em óbito, risco de morte ou condições inseguras. Podem comprometer a validade dos dados do estudo.

**Observações Maiores (M):** Observações que podem resultar em risco a saúde do Participante de Pesquisa ou invalidação dos dados.

**Observações Menores (Me):** Observações que não se enquadram nas classificações acima, críticas ou maiores, porém indicam deficiência e/ou desvio. São citadas para implementação de melhorias na condução do estudo.

**Observações Informativas (INF):** Observações descritivas e/ou complementares.

**NC/NA:** Significa que o item não foi checado ou não é aplicável. Após o recebimento do relatório, o investigador principal e o patrocinador têm 30 dias para se manifestar, após a resposta a ANVISA emitirá um documento final de inspeção.

Após o recebimento do relatório, o investigador principal e o patrocinador têm o prazo de 120 dias corridos para se manifestar. A ANVISA, na sequência, emitirá um documento final de inspeção.

### **5.7.3 NOTIFICAÇÃO E AUDITORIA DO *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION* (FDA)**

Em caso de auditoria pelo FDA, o patrocinador e o investigador serão notificados diretamente através do aviso de inspeção, "*FDA form 482*". O representante do FDA irá organizar um "prazo razoável" que seja "conveniente para ambos". Geralmente leva de alguns dias a algumas semanas após o aviso, não ultrapassando 10 dias após o aviso de inspeção.

A auditoria do FDA ocorre durante 3 a 5 dias em média. O FDA pode solicitar uma auditoria a qualquer momento durante uma investigação e até anos após o estudo ter sido completado. Patrocinador e investigador não podem recusar o acesso aos arquivos e documentos solicitados pelo FDA para revisão.

O Investigador deve informar seu patrocinador e seu Conselho de Revisão Institucional (IRB) assim que for notificado. O FDA pode inspecionar o IRB se não foi previamente inspecionado, ou não tenham sido inspecionados nos últimos 5 anos.

#### **5.7.4 PROCEDIMENTOS DA AUDITORIA DO FDA**

Ao chegar à Unidade de Pesquisa Clínica, o inspetor do FDA apresenta credenciais e o aviso de inspeção “*FDA form 482*”. O Inspetor pode solicitar uma entrevista com a equipe, que deve responder honestamente as perguntas, e não oferecer mais informações além daquilo que foi solicitado.

Durante a auditoria do FDA, a unidade de Pesquisa Clínica fica reservada para este fim e são disponibilizados os documentos ao inspetor do FDA conforme solicitado. Patrocinador, investigadores e outros agentes pertinentes ficam disponíveis durante toda a auditoria. O inspetor do FDA é acompanhado durante todo o tempo e tem acesso a fotocópias de documentos caso necessite.

O inspetor se reúne com um responsável pertinente no final de cada dia para resolver quaisquer problemas que podem ser resolvidos antes do final da auditoria.

Uma reunião de fechamento é realizada no final do processo de avaliação da auditoria para discutir e esclarecer os resultados.

#### **5.7.5 PROCEDIMENTOS PÓS-AUDITORIA DO FDA**

Após a inspeção são reunidos os seguintes documentos:

**“FDA form 483”:** Documento contendo todos os resultados da inspeção e deficiências encontradas;

**Resposta ao “FDA form 483”:** Resposta do patrocinador/investigador às deficiências apresentadas ao inspetor do FDA, caso existentes;

**Relatório de inspeção (EIR):** É gerado um relatório em resposta ao “FDA form 483”, compilados em relatório final apresentado à sede do FDA.

### **5.7.6 CLASSIFICAÇÃO DOS ACHADOS NA AUDITORIA DO FDA**

No final da auditoria o Centro de Pesquisas pode receber as seguintes classificações:

**NAI: No Action Indicated:** Está em conformidade. Carta de confirmação será encaminhada ao local e nenhuma resposta é necessária;

**VAI: Voluntary Action Indicated:** Prática questionável de efeito mínimo sobre a integridade do estudo (dados e/ou proteção aos Participantes de Pesquisa). Um ofício será enviado e será necessário o envio de resposta;

**OAI: Official Action Indicated:** Condições censuráveis identificadas exigindo sanções. É necessária resposta e uma provável re-inspeção.

#### **Cartas de Advertências**

São geradas cartas de advertências nos seguintes casos:

- Resposta Inadequada ao Relatório de Inspeção EIR;
- Deficiências significativas, necessitando de medidas corretivas para evitar novas medidas regulamentares. Investigador/patrocinador deverá apresentar resposta escrita no prazo de 15 dias, indicando as ações corretivas. A não

resposta ou continuidade da não conformidade por parte do investigador/patrocinador resultará em desqualificação, exclusão ou repressão do centro de pesquisa.

### **Indicadores de Fraude**

São indicadores de fraudes as seguintes práticas:

- Trabalho perfeito, sem erros ou correções, CRF's completos e limpos;
- Indivíduos com 100% de adesão;
- Todos os indivíduos selecionados, envolvidos, e com estudo concluído;
- Elevado volume de trabalho em relação aos recursos disponíveis;
- Repetidos e uniformes padrões de dados;
- Fontes de dados inconsistentes;
- Comportamento suspeito dos investigadores.

**A Unidade de Pesquisa Clínica possui experiência em auditoria do FDA, uma vez que no ano de 2004 já foi auditada por este órgão regulatório. O resultado da auditoria foi *No Action Indicated (NAI)*, o qual demonstrou que as atividades em pesquisa clínica estavam em perfeito acordo com as diretrizes do *Food and Drug Administration (FDA)*.**

## **6. GUIDELINE - ESTRATÉGIAS PARA LIDAR E PREVENIR DADOS FALTANTES DURANTE O DESENHO, PLANEJAMENTO, CONDUÇÃO E ANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS <sup>1</sup>**

1. Guideline elaborada a partir da discussão da equipe da Unidade de Pesquisa Clínica Dr. Carlos Isaia Filho Ltda no programa semanal de Educação Continuada, tendo como referencial teórico o artigo Dziura JD; Post LA; Zhao Q; Fu Z; Peduzzi P. Strategies for dealing with Missing data in clinical trials: From design to Analysis. Yale J Biol Med. 2013 September; 86 (3): 343-358.

*Celina Sena da Silveira, Andréia Ribeiro da Rocha, Carlos Isaia Filho*

A evidência científica é o subsídio fundamental na produção de ciência. E, visando à melhor evidência disponível, é essencial a utilização de metodologias adequadas na busca do conhecimento, sejam elas revisões sistemáticas, estudos experimentais ou pesquisas observacionais.

Em relação à pesquisa clínica, existem diversos mecanismos metodológicos empregados no delineamento de um ensaio clínico que visam proporcionar a maior imparcialidade possível na comparação de diferentes intervenções, como a configuração do estudo clínico (configuração em paralelo, configuração cruzada, ensaios sequentes, etc.), a definição das variáveis; a utilização de grupo controle; a randomização e o mascaramento.

Entretanto, o adequado delineamento de um estudo clínico não é suficiente por si só para garantir total imparcialidade na avaliação de seus resultados. Outro aspecto necessário para garantir essa isenção seria a ausência de interferências ou vieses decorrentes da ausência de dados, bem como a padronização e imparcialidade na obtenção dos dados por parte da equipe do estudo.

Por mais criteriosa que seja a condução das diversas etapas de um ensaio clínico (desenho, planejamento, condução e análise), em Pesquisa Clínica é bastante comum a ocorrência de dados faltantes.

Muitos autores afirmam que a análise da população Intenção-de-Tratar - ITT, ou seja, todos os participantes de pesquisa que administraram ao menos uma dose da medicação do estudo, é considerado o critério mais adequado para a avaliação da utilidade de uma nova terapia. Contudo, quando ocorrem abandonos do estudo (*dropout*) ou quando, por algum motivo, o participante de pesquisa não comparece às

visitas e até mesmo por eventual falha da equipe do estudo na captação de dados, a produção de dados faltantes pode comprometer a análise acerca da relação de causalidade da terapia em estudo.

Little e Rubin, 2002, identificaram três categorias para classificar como os dados faltantes são gerados:

- ✓ **Missing Completely at Random (MCAR)** - A causa que levou aos dados faltantes é um evento aleatório (Veroneze, 2011), não estando relacionado a quaisquer variáveis observadas ou não observadas. Desta forma, a probabilidade da ausência de dados é igual para qualquer participante do estudo. Exemplo: durante a aferição da temperatura de um participante de pesquisa, o termômetro acidentalmente cai no chão e quebra, impedindo a obtenção do dado.
  
- ✓ **Missing at Random (MAR)** - Os dados faltantes são causados por alguma variável observada, disponível para análise e correlacionada com a variável que possui dados faltantes (Veroneze, 2011). Exemplo: Em um determinado estudo clínico foi observado o preenchimento mais efetivo do diário em participantes do sexo feminino, ocorrendo maior incidência de ausência de dados entre os homens, embora as mesmas instruções de preenchimento tenham sido repassadas a ambos os sexos. Ou seja, a ausência de dados é dependente dos dados observados, mas não dos desfechos.
  
- ✓ **Missing Not at Random (MNAR)** - A probabilidade de dados faltantes depende dos dados não observados. Esta situação pode acontecer quando a causa dos dados faltantes numa variável é o próprio valor dela (Veroneze R, 2011). Neste caso, não há informação dentro do conjunto de dados que permita modelar e compreender a maneira com que os dados faltantes aconteceram (Graham, 2009; Mcknight et al., 2007). Exemplo: É comum o abandono do estudo em razão da ausência de eficácia de um determinado tratamento. Entretanto, os

dados referentes a essa ausência de eficácia podem não ser obtidos naqueles participantes que abandonam o estudo (*drop out*).

A identificação e o entendimento da natureza dos dados faltantes é imprescindível para a análise do potencial impacto nos resultados dos estudos e em suas interpretações (Mcknight et al, 2007), assim como na escolha dos mecanismos e abordagens analíticas para lidar com estes dados ausentes.

Por muitos anos, foram utilizadas técnicas de análise a partir de deleções ou preenchimento arbitrário de dados faltantes, muito embora estas técnicas sejam propensas ao viés. Felizmente, no último quarto de século, grandes avanços têm sido alcançados no desenvolvimento de técnicas analíticas para avaliar os efeitos causais na ausência de dados, como, por exemplo: ponderação pela probabilidade inversa, imputação múltipla e análise baseada em probabilidade. Ainda assim, é importante entender que estes métodos são apenas ferramentas e não soluções.

São muitas as incertezas envolvidas com os mecanismos de identificação e avaliação de dados faltantes, por isso o melhor método para lidar com estes dados é a prevenção. O'Neill (2012) descreveu a necessidade de uma mudança cultural focada em estratégias para a prevenção de dados faltantes durante a condução e gestão de pesquisas clínicas.

Quando planejamos um estudo, conduzimos uma análise ou criticamente revisamos os resultados de pesquisa, é importante contemplar como os dados faltantes são gerados. Existem grupos mais prováveis para apresentar dados faltantes? Existem respostas que podem ser mais facilmente perdidas? Quais estratégias podem ser utilizadas a fim de minimizar a ausência de dados nas diversas etapas de um estudo clínico?

Com base nestas questões, a equipe da Unidade de Pesquisa Dr. Carlos Isaia Filho Ltda. observou a necessidade de elaborar um *guideline* sobre estratégias para prevenção de dados faltantes nas diferentes etapas de um ensaio clínico.

## **Guideline: estratégias para prevenção de dados faltantes em estudos clínicos**

Seja no delineamento, no planejamento, na condução ou na análise de um estudo clínico, existem alguns pontos importantes que devem ser previamente discutidos pela equipe responsável e, dentro do possível, adotados, de modo a minimizar a ausência de dados em um estudo clínico:

### ➤ **Desenho do estudo**

- Abordar populações-alvo com incentivos para permanecer no estudo, utilizando regimes flexíveis de tratamentos que aumentam a aderência e resultados que possam ser apurados/verificados numa grande proporção de participantes;
- Limitar as responsabilidades dos participantes, reduzindo o número de visitas e a quantidade de dados coletados em cada visita sem perda da qualidade do estudo;
- Adotar métodos de coleta de dados que não necessitam de visitas presenciais;
- Utilizar períodos mais curtos de *follow-up* para resultados primários;
- Estimar a quantidade de dados faltantes e prováveis razões para isso.

A seguir, apresentamos um exemplo de uma falha no desenho de um estudo clínico:

Num determinado estudo clínico, os participantes de pesquisa receberam um diário no qual deveriam registrar os horários em que a medicação era administrada, bem como realizar avaliações de intensidade da sua dor. A medicação deveria ser administrada de 8h em 8h e a avaliação da dor realizada 1 hora antes, 1 hora depois e 2 horas depois da administração do medicamento.

Com este delineamento, o participante de pesquisa obrigatoriamente necessitaria acordar ao longo da madrugada para registrar as marcações. Exemplo: Caso a primeira dose da medicação seja às 10h, a segunda e a terceira doses seriam, respectivamente, às 18h e às 02h. Neste último caso, além da administração da medicação, o voluntário deveria ainda avaliar a intensidade de sua dor à 01h, às 03h e às 04h.

Considerando um período de 24 horas, o participante de pesquisa estaria envolvido nas atividades do estudo durante 09 horas.

Casos como este abrem precedentes à ocorrência de dados faltantes ou, o que seria pior, ao falseamento de dados. Por esta razão, a grande necessidade de serem adotadas configurações metodológicas que minimizem este tipo de possibilidade.

#### ➤ **Planejamento do estudo**

- Selecionar possíveis locais de referência para desenvolver o estudo, recrutar os participantes de pesquisa e realizar as visitas de seguimento e final;
- Antes do recrutamento, é essencial treinar e certificar a equipe do estudo para a correta execução do protocolo. Exercícios de treinamento do protocolo podem identificar possíveis falhas que contribuem para os dados faltantes;
- Desenvolver documentação detalhada do estudo, na forma de manual de operações, abordando todos os aspectos do estudo, incluindo os procedimentos de triagem, requisitos de treinamento, métodos de comunicação, entrega do tratamento, horários e janelas para avaliações, coleta de dados, procedimentos de entrada e edição de dados, etc.;
- Desenvolver um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que distinga a diferença entre a retirada do tratamento e a retirada do estudo;
- Planejar um orçamento e adotar mecanismos de ressarcimento (passagem e alimentação) que viabilizem a conclusão do estudo.

#### ➤ **Condução do estudo**

- Utilizar abordagens que mantenham os participantes envolvidos no estudo, incluindo lembretes das visitas, boletins informativos e telefonemas para monitorá-los. Além disso, é fundamental que a equipe do estudo frequentemente demonstre a importância do papel do participante no estudo;
- Acompanhar possíveis razões para a retirada do estudo ou das intervenções;

- Identificar e intervir com os participantes que se mostram susceptíveis a abandonar o estudo (*dropout*);
- Apresentar no manual de operações um esquema de procedimentos para entrar em contato com participantes que tenham visitas perdidas;
- Registrar os dados em tempo útil (o mais rápido possível) permite a detecção precoce de problemas com dados faltantes;
- Implementar um processo de verificação quanto à precisão e discrepâncias resolvidas antes da entrada dos dados;
- Desenvolver relatórios de acompanhamento para monitorar regularmente os dados faltantes;
- Elaborar um método eficiente de comunicação com a equipe do estudo para a identificação e resolução de imprevistos que possam surgir durante o estudo (Plano de Gerenciamento da Comunicação);
- Oportunizar encontros regulares da equipe do estudo (presenciais ou não) os quais permitiram a identificação e oportunidade de resolver possíveis causas da falta de dados.

➤ **Análise do estudo**

É interessante que o plano estatístico descrito no protocolo do estudo clínico compreenda também metodologias de tratamento e análise de possíveis dados ausentes ao final do estudo, levando-se em conta que:

- A quantidade de dados faltantes, padrões de dados faltantes e variáveis associadas com a omissão irão definir a técnica metodológica mais adequada a ser utilizada, seja na análise primária ou na análise de sensibilidade;
- Para análises primárias, devem ser utilizados métodos que façam uso de todos os dados disponíveis, tais como imputações múltiplas e abordagens baseadas em probabilidade;

- Prevenir o uso de soluções “ad hoc” (por ex: última observação realizada) em análises primárias, pois fazem suposições irrazoáveis sobre os mecanismos que produzem os dados faltantes.

## **REFERÊNCIAS**

Dziura JD, Post LA, Zhao Q, Fu Zhixuan, Peduzzib P. Strategies for dealing with missing data in clinical trials: from design to analysis. *Yale J Biol Med.* 2013 Sep;86(3):343-358.

O’Neill RT, Temple R. The prevention and treatment of missing data in clinical trials: an FDA perspective on the importance of dealing with it. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(3):550-554.

Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data.* New York: Wiley; 1987.

Wisniewski SR, Leon AC, Otto MW, Trivedi MH. Prevention of missing data in clinical research studies. *Biol Psychiatry.* 2006;59(11):997-1000.

Veroneze R. Tratamento de dados faltantes empregando biclusterização com imputação múltipla. Campinas. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação da Universidade Estadual de Campinas; 2011.

# ANEXOS

Anexo 1 – POPs

Anexo 2 – Auditoria do FDA

Anexo 3 – Certificado de palestra no Programa Semanal de Educação Continuada

Anexo 4 - Certificado de participação no Programa Semanal de Educação Continuada

## Anexo 1

### **POP-001 – DESCARTE DE LIXO E MATERIAIS**

Versão 4 de 13 de junho de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Descarte de lixo e materiais.

**2. Objetivo:** Padronizar o descarte de lixo comum, materiais biológicos e não biológicos e materiais perfurocortantes da sede de atendimento clínico da Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda., localizada na Rua Hilário Ribeiro, 202/304 – Porto Alegre/RS.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável a toda a equipe da Unidade de Pesquisa Clínica.

#### **4. Descrição:**

Na sede de atendimento clínico da Unidade de Pesquisa Clínica deverá haver recipientes específicos para lixo seco, lixo orgânico, lixo biológico e para materiais perfurocortantes (caixas Descarpak®). Cada um dos sacos plásticos/recipientes deverá obedecer ao regulamento de dispensação descrito abaixo:

- O lixo comum deve ser dividido em lixo orgânico e lixo seco, devendo ser descartado em sacos plásticos separados de cor preta (lixo orgânico) e azul ou verde (lixo seco).
- Materiais não biológicos (plásticos, cubetas, embalagens, etc.) devem ser descartados junto ao lixo seco, utilizando-se sacos plásticos de cor azul ou verde.
- Os materiais biológicos contaminantes (luvas, máscaras, seringas), desde que não perfurocortantes, devem ser separados do lixo comum e descartados em sacos plásticos de cor branca, destinado a resíduos da saúde.
- Materiais perfurocortantes (agulhas, vidros, lâminas e lamínulas, pipetas de coleta para amostra bioquímica e frascos de coletas) deverão ser descartados em caixas próprias para este fim - Descarpak® - de papelão duro e com abertura específica para dispensação destes

materiais contaminantes ou não. Após a capacidade da caixa alcançar 2/3 do total, conforme linha indicativa na caixa, a mesma deve ser fechada e uma nova caixa deve ser aberta e montada de acordo com as instruções da mesma. Todo este procedimento deve ser feito com uso de luvas descartáveis e estas, após o uso, devem ser descartadas junto ao lixo biológico contaminante.

#### **5. Localização dos recipientes de coleta de lixo:**

**Secretaria:** recipiente de lixo seco;

**Sala de exames clínicos:** recipientes de lixo biológico, perfurocortante e seco;

**Sala de armazenamento de medicação de estudo, coleta e preparo de amostras biológicas:** recipientes de lixo biológico, perfurocortante;

**Consultórios médicos:** recipiente de lixo seco;

**Banheiro:** recipiente de lixo orgânico;

**Cozinha:** recipiente de lixo orgânico e seco;

*Observação:* todos os recipientes deverão apresentar externamente uma identificação do tipo de lixo a ser coletado.

#### **6. Controle dos registros:**

– Não há necessidade do controle de registro de descarte do lixo comum (lixo seco e lixo orgânico), devendo-se apenas observar as corretas identificações dos sacos plásticos, conforme descrito acima. Os mesmos serão descartados em depósito específico do condomínio, quais sejam:

Lixo orgânico: andar térreo do condomínio (lixeiros da prefeitura);

Lixo seco: primeiro subsolo do condomínio (o qual posteriormente é recolhido por recicladores).

– No caso do descarte de materiais biológicos e perfurocortantes, estes deverão ser armazenados no depósito específico do prédio (segundo subsolo), com os recipientes adequados (sacos plásticos de cor branca e caixas Descarpak®, respectivamente), sendo a coleta realizada pela empresa credenciada e especializada, conforme contrato entre o

condomínio do prédio que abriga o Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda. e o Departamento Municipal de Limpeza Urbana da Prefeitura de Porto Alegre.

– O controle da coleta, assim como a guarda do protocolo de entrega para a empresa conveniada, é realizado pela zeladoria do condomínio e encontra-se à disposição para monitoramento quando se fizer necessário.

## POP-002 – ELABORAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Versão 6 de 10 de julho de 2017

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**2. Objetivo:** Padronizar a elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para cada estudo clínico.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável, demais Pesquisadores e ao Coordenador do estudo.

**4. Descrição:**

4.1. Apresentação do TCLE:

– Versão do TCLE: O número da versão e a respectiva data devem constar no cabeçalho ou rodapé de todas as páginas do TCLE.

– Rubrica/Assinatura: Deverão ser feitas duas vias do TCLE para cada participante de pesquisa. Cada página do termo deverá apresentar um campo específico para ser rubricado pelo participante de pesquisa e pelo pesquisador que aplicou o termo. Na última página, deverá haver um espaço para nome, assinatura e data para o participante de pesquisa, para o pesquisador e para a testemunha (a ser utilizada apenas em casos aplicáveis, conforme POP-004).

#### 4.2. Elaboração:

Na elaboração de um TCLE, devem ser mencionados e relacionados os seguintes tópicos, não necessariamente nesta ordem:

- a. TÍTULO DO ESTUDO CLÍNICO
- b. PATROCINADOR DO ESTUDO
- c. PESQUISADOR RESPONSÁVEL
- d. LOCAL ONDE O ESTUDO SERÁ REALIZADO
- e. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)
- f. INTRODUÇÃO:

Fazer uma introdução com linguagem de fácil compreensão e acessível a pessoas leigas, explicando:

- O que é um estudo clínico;
- O convite à participação voluntária na investigação, após o entendimento e consentimento sobre os aspectos do estudo;
- O patrocinador e a finalidade do estudo clínico,
- A utilidade da medicação em que o estudo se propõe a realizar a pesquisa e o princípio ativo do medicamento a ser estudado (se aplicável);
- Como será realizado o estudo, metodologia, cegamento (se aplicável), utilização de placebo (se aplicável), como e quando serão as visitas, os procedimentos, o tempo total do estudo, o número de participantes de pesquisa que serão avaliados, bem como quaisquer outras informações necessárias para o processo de esclarecimento e tomada de decisão do voluntário em participar ou não da investigação;
- As indicações e contraindicações, bem como os possíveis efeitos colaterais da(s) medicação(ões) utilizadas no estudo;
- As atribuições do participante de pesquisa (seus direitos e responsabilidades durante a pesquisa clínica).

g. RISCOS E BENEFÍCIOS: Citar todos os riscos e benefícios que podem ocorrer com a participação na pesquisa, devendo, obrigatoriamente, mencionar que o voluntário não é obrigado a participar do estudo e que sua participação é voluntária, podendo interrompê-la

(retirar seu consentimento) a qualquer momento, sem nenhum ônus ou danos e sem elucidações sobre o motivo de sua retirada do estudo. Igualmente, deverá ser referida a ausência de custos, referindo-se ainda que, em relação à remuneração ao participante de pesquisa caberá apenas o ressarcimento de despesas com transporte e alimentação, quando aplicável.

h. SIGILO E CONFIDENCIALIDADE: Escrever sobre o sigilo e a confidencialidade das informações acerca do estudo e sobre a preservação da identidade do participante de pesquisa (a identificação no estudo será somente por meio de suas iniciais e/ou número de randomização). Também deverá ser informado ao participante de pesquisa quem terá acesso aos dados do estudo (equipe do estudo: pesquisador responsável, demais pesquisador(es) e coordenador do estudo, patrocinador e o CEP) quando se fizer necessário.

i. CONTATO EM CASO DE URGÊNCIA: Devem estar disponíveis o endereço, o(s) telefone(s) e o horário de funcionamento da Unidade de Pesquisa Clínica, bem como ainda o(s) telefone(s) do Pesquisador Responsável (ou outro Pesquisador, se aplicável), para contato em caso de urgência, com disponibilidade 24 horas por dia, inclusive em dias de feriados e finais de semana. Do mesmo modo, devem constar o endereço e o(s) telefone(s) do serviço de atendimento contratado (atualmente a UBEA – União Brasileira de Educação e Assistência - Hospital São Lucas da PUCRS) para as emergências referentes a quaisquer Eventos Adversos que venham a ocorrer ao participante de pesquisa.

j. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP): Descrever, de forma clara e acessível, o que é e qual a finalidade de um Comitê de Ética em Pesquisa, bem como informar o CEP responsável pela análise e aprovação do estudo clínico, o endereço, o(s) telefone(s) e o horário de funcionamento do mesmo, a fim de que o participante de pesquisa possa entrar em contato caso tenha alguma dúvida, insatisfação ou consideração ética sobre a pesquisa ou se deseja obter maiores informações sobre seus direitos como participante do estudo.

k. ASSISTÊNCIA INTEGRAL: Informar que todos os participantes de pesquisa do estudo clínico terão assistência integral do patrocinador enquanto durar o estudo, ou pelo tempo determinado pelo protocolo, iniciando sua vigência a partir da data de assinatura do respectivo termo (deve-se deixar claro que o mesmo não é por tempo indeterminado). Descrever também que essa assistência poderá ser perdida em determinadas situações, tais como: uso inadequado da medicação do estudo, perda de seguimento, entre outras.

I. ASSINATURAS: Na última página, deve haver campos específicos para o preenchimento do nome completo, a assinatura e a data destinados ao participante de pesquisa, ao pesquisador e à testemunha (a ser utilizada apenas em casos aplicáveis, conforme POP-004).

#### 4.3. Testagem e aprovação do TCLE:

Após sua elaboração, o TCLE deverá ser revisado pelo Pesquisador Responsável e demais Pesquisador(es) e, posteriormente, deverá ser testado no que tange a sua linguagem e entendimento. Para tal, é indicado o emprego de pessoas não ligadas ao estudo e, de preferência, leigas. O Índice de Flash poderá ser utilizado.

Preenchidos todos os requisitos propostos pelo estudo, o TCLE será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, juntamente com o protocolo do estudo e demais documentos, para análise e aprovação.

**5. Controle dos registros:** A elaboração do TCLE será realizada, de maneira concomitante, através do diálogo com a equipe do estudo e o patrocinador ou, no caso da elaboração ter sido realizada pelo patrocinador, caberá à equipe da Unidade de Pesquisa Clínica a revisão e testagem do termo, em consonância com este POP. Para cada alteração realizada no TCLE deverá ser emitida uma nova versão. Esse diálogo entre a Unidade de Pesquisa Clínica e patrocinador, bem como cada uma das versões do TCLE, deverão ser documentados e arquivados na documentação do estudo, ficando estes registros disponíveis para eventuais monitorias.

Quando na aprovação do estudo (consequentemente do TCLE), a aplicação do TCLE aos voluntários deverá ser realizada de acordo com o POP-004.

## POP-003 – DIAGNÓSTICO DE EXAMES LABORATORIAIS

Versão 5 de 29 de agosto de 2018

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Diagnóstico de exames laboratoriais.

**2. Objetivo:** Padronizar o diagnóstico de exames laboratoriais na pesquisa clínica, levando em conta valores de referência padronizados pelo protocolo do estudo e valores de referência do laboratório.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável, demais Pesquisador(es) e Coordenador do estudo.

**4. Descrição:**

- Os resultados dos exames deverão ser conferidos e impressos (ou providenciada a retirada, quando aplicável) pelo Coordenador do estudo no prazo previamente acordado para a disponibilização do resultado;

- O Coordenador do estudo, tão logo tenha disponível o resultado dos exames, deve repassar ao Pesquisador para sua avaliação;

- Os resultados dos exames serão avaliados pelos pesquisadores médicos e devem ser levados em consideração os valores de referência descritos no protocolo do estudo ou, na ausência deste, os valores de referência do laboratório de análises clínicas central ou local.

- Os valores de referência devem ser checados periodicamente (preferencialmente a cada 6 meses) com o laboratório para atualização dos valores de normalidade e sempre que iniciar um estudo clínico. Esta atribuição deve ser desenvolvida pelo Coordenador do estudo e/ou outra pessoa delegada pelo Pesquisador Responsável;

- A avaliação e a conduta a serem adotadas quanto aos resultados dos exames devem seguir os procedimentos padronizados no POP-009.

**5. Controle dos registros:** Os exames, bem como os diagnósticos, serão registrados no prontuário de pesquisa clínica do participante de pesquisa e no CRF (quando aplicável) pelo pesquisador que realizar o atendimento.

## POP-004 – PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Versão 5 de 10 de julho de 2017

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Processo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**2. Objetivo:** Padronizar o processo de Consentimento Livre e Esclarecido para o voluntário interessado em participar de um estudo clínico.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável ou demais Pesquisador(es) na realização da visita inicial e na confirmação da manutenção do consentimento em cada visita subsequente do estudo clínico.

### **4. Descrição:**

O Consentimento Livre e Esclarecido é um processo pelo qual um indivíduo confirma voluntariamente sua disposição em participar de um estudo clínico, após ter sido informado sobre todos os aspectos relevantes para sua tomada de decisão. Esse processo é documentado através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Tal processo é a primeira conduta frente ao voluntário que comparece à Unidade de Pesquisa Clínica com a intenção de participar de um estudo clínico. Nenhum procedimento do estudo é realizado antes da aplicação deste POP.

### VISITA INICIAL

Durante a visita inicial, a apresentação do estudo clínico e a aplicação do TCLE para o voluntário deverão seguir os seguintes procedimentos:

a. Explicar o que é e qual a importância do processo de consentimento informado e o TCLE. Esta explicação geral pode ser dada a mais de um indivíduo em local apropriado e reservado antes de ser realizada a leitura do TCLE.

b. Durante a leitura do TCLE por parte do interessado, estar disponível para explicar para o mesmo todas as informações constantes no termo, bem como quaisquer outras informações do estudo clínico relevantes para seu entendimento e tomada de decisão quanto à participação ou não do estudo. É importante ressaltar a finalidade do estudo clínico, sua metodologia, como e quando serão as visitas, os procedimentos que serão realizados, bem como seus direitos e responsabilidade durante a pesquisa clínica.

c. Enfatizar todos os riscos e benefícios envolvidos na participação do estudo e a liberdade do participante de pesquisa em retirar seu consentimento a qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer, ônus ou problema.

d. Perguntar ao interessado se existe alguma dúvida referente ao estudo clínico e, em caso afirmativo, responder as mesmas até que todas elas sejam devidamente respondidas e compreendidas. O TCLE não deve ser assinado enquanto houver questionamento por parte do paciente sem que seja feito o esclarecimento necessário quantas vezes for preciso.

e. Mesmo após tomar conhecimento de todas as informações referentes à investigação, caso o voluntário esteja indeciso em relação a sua participação ou não no estudo, deve-se informar que é permitido a ele levar para casa uma via em branco do TCLE para refletir melhor e/ou aconselhar-se e decidir junto a um familiar, respeitando a confidencialidade do estudo clínico. O voluntário deve ser orientado a devolver a via do TCLE mesmo se ele resolver não participar do estudo.

f. Após o entendimento e a concordância em participar do estudo por parte do voluntário, o TCLE deve ser assinado tanto pelo (agora) participante de pesquisa, como pelo pesquisador responsável pela aplicação do respectivo termo (Pesquisador Responsável, demais Pesquisador(es) ou Coordenador do estudo, se estiver devidamente delegado para esta função). A assinatura deverá ocorrer na presença de ambas as partes e obedecer aos seguintes aspectos:

**O TCLE deve apresentar duas vias de igual teor e conteúdo. Em ambas as vias, todas as páginas devem ser rubricadas pelo participante de pesquisa e pelo pesquisador que aplicou o termo. Na última página deve ser preenchido o nome completo das partes e então as assinaturas, com a respectiva data do procedimento.**

**O participante de pesquisa deve apresentar um documento (RG, por exemplo) para que possa ter sua identidade comprovada.**

g. As duas vias do TCLE devem então ser revisadas quanto às identificações, rubricas, assinaturas e data. Estando de acordo, **uma via será anexada ao prontuário do participante de pesquisa e a outra via será entregue aos cuidados do próprio participante de pesquisa**, de preferência em uma pasta fornecida juntamente com os demais materiais do estudo, instruindo a ele a importância da preservação deste documento.

- **REPRESENTANTE LEGAL, SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA E ANALFABETISMO**

Conforme determina as Boas Práticas Clínicas / GCP – ICHe Resolução CNS nº466/2012:

#### REPRESENTANTE LEGAL

Entende-se por **Representante Legalmente Aceito** (ou **Representante Legal**) um indivíduo, organização jurídica ou afim, autorizado pela legislação aplicável e responsável pelo consentimento em nome de um determinado participante de pesquisa para viabilizar sua participação em um estudo clínico. **Este vínculo deve ser comprovado.**

Em estudos clínicos (terapêuticos ou não terapêuticos) que envolvam participantes de pesquisa que só possam ser incluídos no estudo através do consentimento de representantes legais (ex.: menores, participantes com demência grave), o participante de pesquisa deve ser informado sobre o estudo dentro do alcance de seu possível entendimento e, se capacitado, deve concordar em assinar e datar o consentimento informado pessoalmente.

Estudos clínicos não terapêuticos (que não implicam benefícios diretos ao participante) somente podem ser conduzidos com o consentimento de representantes legais em participantes de pesquisa portadores de uma doença ou condição para a qual o produto sob investigação seja dirigido (exceto em casos justificáveis) e desde que satisfeitas as seguintes condições:

- Os objetivos do estudo não podem ser cumpridos utilizando participantes de pesquisa capazes de fornecer consentimento pessoalmente;
- Os riscos previsíveis aos participantes de pesquisa são baixos;
- O impacto negativo no bem-estar do participante de pesquisa é mínimo e baixo;
- O estudo não é proibido por lei;
- A aprovação/parecer favorável do CEP seja expressamente solicitada para a inclusão de tais participantes de pesquisa e esta aprovação/parecer favorável, por escrito, cubra este aspecto.

## DEMAIS VISITAS

Para que o Processo de Consentimento Livre e Esclarecido seja eficaz, em cada visita será questionado ao participante de pesquisa, ou o seu representante legal (quando aplicável), se o mesmo mantém o seu consentimento em continuar participando do estudo.

## SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA

Em situações de emergência, quando o consentimento prévio do participante de pesquisa não for possível, deve ser solicitado o consentimento de seu representante legal. Quando não for possível obter o consentimento prévio do participante de pesquisa e não houver um representante legal, a inclusão do participante de pesquisa no estudo deve seguir as instruções descritas no protocolo e/ou em outros documentos aprovados e/ou com parecer favorável pelo CEP, a fim de proteger os direitos, segurança e bem-estar do participante de pesquisa e garantir obediência às exigências regulatórias aplicáveis. Tão logo seja possível, o participante de pesquisa ou seu representante legal deve ser informado sobre o estudo e consentir em continuar e, quando aplicável, outras solicitações para consentimento.

## ANALFABETISMO

Caso o participante de pesquisa, ou seu representante legalmente aceito, não seja capaz de ler o TCLE, uma testemunha imparcial deve se fazer presente durante toda a discussão do consentimento informado. Após a leitura e explicação do TCLE ou qualquer outro documento escrito ao participante de pesquisa e/ou ao seu representante legal, e após a obtenção do consentimento verbal do participante de pesquisa ou de seu representante legal quanto à participação no estudo e, se possível, assinatura com colocação de data, a testemunha deve assinar e datar pessoalmente o termo de consentimento. Por meio de sua assinatura, a testemunha estará atestando que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e qualquer outra comunicação escrita apresentada durante a discussão foram expostas ao participante de pesquisa e/ou ao seu representante legal com precisão e, aparentemente, foram compreendidas pelo participante de pesquisa ou pelo seu representante legal e que o consentimento informado foi concedido voluntariamente.

**5. Controle dos registros:** O controle da adequada aplicação do TCLE, bem como seu preenchimento e assinaturas, será realizado após cada visita pelo coordenador do estudo em monitorias, tanto internas quanto externas.

## POP-005 – LOCAL DE ARMAZENAMENTO DOS MEDICAMENTOS DO ESTUDO

Versão 4 de 23 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Especificações sobre o local de armazenamento dos medicamentos do estudo.

**2. Objetivo:** Padronizar o controle do local de armazenamento dos medicamentos do estudo.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Coordenador do estudo, Pesquisador Responsável e dispensador da medicação, quando exigido.

#### **4. Descrição:**

O local de armazenamento deve possuir as seguintes especificações:

- Sala com fechadura ou cadeado de segredo;
- Sala com possibilidade de abrigo de luz e umidade, se necessário, de acordo com as características da medicação;
- Armário(s) para custódia da medicação do estudo;
- Controle térmico do ambiente com termômetro de temperaturas máxima e mínima;
- Controle de umidade do ambiente com higrômetro de percentual mínimo e máximo;
- Freezer (-20° C) com controle de temperaturas máxima e mínima;

*Observação:* havendo outro local de armazenamento de medicação (ex.: adega), que vise suprir a amplitude térmica da medicação, conforme estipulado pelo protocolo/patrocinador, o mesmo também deverá apresentar controle térmico com termômetro de temperaturas máxima e mínima;

O armazenamento deve seguir as seguintes especificações:

- Todos os medicamentos do estudo devem ser identificados e armazenados separadamente por estudo em local apropriado para controle da temperatura de acordo com as especificações do protocolo/patrocinador (armário, adega, etc.) e, em cada local de armazenamento deverá constar a identificação do estudo;
- Junto a cada local de armazenamento da medicação deverá haver um inventário das quantidades dispensadas e retornadas ao longo do estudo. As atualizações de cada inventário deverão ser realizadas pelo coordenador do estudo ou dispensador da medicação (quando aplicável), que deverá datá-las e rubricá-las;
- Todos os frascos, caixas, *blisters* e embalagens da medicação utilizada no estudo e retornada ao centro devem seguir a orientação do POP-10 e serão armazenados no mesmo local de armazenamento designado para o estudo;
- A medicação utilizada pelo participante de pesquisa (remanescente) e a não utilizada permanecerão no armário até o término do estudo ou aguardarão determinação do patrocinador ou das autoridades regulatórias sobre o seu destino.

**5. Controle dos registros:** O controle do local de armazenamento da medicação será feito através de monitoramento diário da temperatura do ambiente, *dofreezer* e de demais locais (se aplicável), exceto em finais de semana e feriados, onde o monitoramento é realizado através dos registros das temperaturas máximas e mínimas no dia útil seguinte, de modo a manter as condições específicas da medicação do estudo.

As temperaturas observadas devem ser registradas no “Formulário de Registro da Temperatura e Umidade do Local de Armazenamento da Medicação e Amostra Biológica de Estudo Clínico”, que deverá ser arquivado junto à documentação do estudo, ficando à disposição para a realização de monitorias interna e externa. Os termômetros utilizados para esse controle devem ser reiniciados logo após o registro diário.

## POP-006 – RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

Versão 4 de 10 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Recrutamento e seleção dos participantes de pesquisa.

**2. Objetivo:** Padronizar o recrutamento e a seleção dos participantes de pesquisa que irão participar de um estudo clínico.

**3. Campo de Aplicação:** Coordenador, Pesquisador Responsável e demais Pesquisadores do estudo.

#### **4. Descrição:**

O recrutamento e a seleção dos participantes de pesquisa deverão seguir as seguintes especificações:

- a. De acordo com o protocolo de pesquisa, estabelecer o perfil do participante de pesquisa necessário para o estudo clínico, fundamentado nos Critérios de Inclusão e Exclusão;
- b. Com base na especificação acima, procurar identificar os possíveis participantes de pesquisa nos sistemas de busca da Unidade de Pesquisa Clínica:
  1. Banco de Dados – disponível em arquivo digital no Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda.;
  2. Manter os pesquisadores e médicos que atuam no Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda. constantemente informados das características necessárias para os participantes de pesquisa do estudo;
  3. Material visual – cartazes, informativos, conforme especificado no protocolo;
  4. Serviços – meios de comunicação, conforme especificado no protocolo.

*Observação:* quando da submissão regulatória do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa, deverão ser informados os procedimentos para recrutamento de participantes de pesquisa. Todo e qualquer material utilizado para recrutamento deverá obter aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa responsável.

c. Fazer o chamamento destes potenciais participantes de pesquisa de acordo com o procedimento de recrutamento do estudo (preferencialmente através dos sistemas de busca 1 e 2), procurando informar aos mesmos, bem como multiplicando o convite a seus familiares e amigos, sobre o estudo que está sendo realizado e suas características principais (duração do estudo, esquema de visitas, gratuidade e voluntariado, etc.), respeitando os aspectos de confidencialidade do estudo;

d. Se, no decorrer do estudo, houver dificuldade para atingir o número necessário para a amostra, considerando os sistemas de busca 1 e 2, realizar um novo chamamento através de material visual e da mídia, desde que previsto no protocolo do estudo, respeitando aspectos éticos e as boas práticas de pesquisa clínica;

e. Quando preenchidos os critérios mínimos, agendar uma visita com o voluntário no Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda.;

**5. Controle dos registros:** O controle do registro será realizado por meio de formulário específico do estudo (*pré-screening log*), quando houver. Em caso de utilização de material visual ou comunicação em mídia, deve-se manter um exemplar do material utilizado na divulgação junto à documentação do estudo (Arquivo do Investigador).

## POP-007 – MONITORIAS INTERNAS

Versão 6 de 10 de julho de 2017

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Monitorias internas.

**2. Objetivo:** Padronizar as monitorias internas durante a condução de um estudo clínico.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Coordenador do estudo e monitor interno (delegado pelo Coordenador e Pesquisador Responsável), desde que este esteja devidamente capacitado, qualificado e delegado para o estudo clínico.

**4. Descrição:** As monitorias internas supervisionam a evolução de um estudo clínico tão logo sejam realizados os procedimentos do estudo, certificando que a condução, os registros e os relatos do mesmo estejam de acordo com o protocolo do estudo, com os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), com as normas de Boas Práticas Clínicas e com as demais exigências regulatórias aplicáveis.

O dinamismo desta monitoria permite a detecção precoce de correções e desvios, oportunizando, desta forma, quando necessário, novos treinamentos e impedindo a continuidade de tais achados.

**5. Critérios a serem observados:**

- Checagem e verificação da documentação regulatória e demais documentos do estudo constantes no Arquivo do Investigador;
- Equivalência, precisão, veracidade e concordância dos dados registrados entre as Fichas Clínicas / *Case Report Forms* (CRFs) e o prontuário de pesquisa clínica e demais documentos fonte;
- Processo de consentimento e correta aplicação e arquivamento do TCLE, de acordo com POP específica;

- Aderência ao protocolo do estudo;
- Checagem dos Critérios de Inclusão e Exclusão e data de realização das visitas dentro do período estipulado pelo protocolo do estudo;
- Ocorrência e Relato de Eventos Adversos e Medicação Concomitante, observando-se a compatibilidade entre ambos, quando aplicável;
- Inventário da medicação, verificando constantemente se a dispensação e retorno da medicação estão de acordo com o POP específico;
- Páginas dos prontuários de pesquisa clínica e demais documentos fonte devidamente assinados e datados (se necessário) pelo investigador.

*Observação:* Todas as discrepâncias encontradas deverão ser discutidas e corrigidas juntamente com o pesquisador e coordenador do estudo.

**6. Controle dos registros:** O controle das monitorias internas será feito através de um registro que permite a identificação da pessoa responsável pela monitoria visita a visita.

## POP-008 – RELATO E REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Versão 4 de 06 de abril de 2015

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Relato e registro de Eventos Adversos.

**2. Objetivo:** Padronizar o relato e o registro de Eventos Adversos.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável e demais Pesquisadores.

**4. Descrição:**

Evento Adverso: define-se Evento Adverso como qualquer intercorrência médica desfavorável sofrida por um participante de pesquisa e que não necessariamente tenha uma relação causal com o produto em investigação;

Evento Adverso Grave ou Sério: Entende-se por Evento Adverso Grave ou Sério uma intercorrência médica desfavorável, sofrida por um participante de pesquisa e que resulte em óbito, represente risco à vida, resulte em uma incapacidade significativa ou persistente, anomalia ou má formação congênita, hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente ou programada e, para efeitos da Resolução RDC 04/09, considera-se também como Evento Adverso Grave ou Sério qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento.

O relato e o registro dos Eventos Adversos devem seguir as seguintes especificações:

- Questionar o participante de pesquisa em todas as visitas de avaliação ou contatos telefônicos (quando aplicável) sobre as intercorrências observadas desde a sua última visita,

relatando-as no prontuário de pesquisa clínica e, posteriormente, nas Fichas Clínicas / *Case Report Form* (CRF);

- Avaliar se o evento relatado trata-se de um Evento Adverso Grave ou Sério. Em caso de Evento Adverso Grave ou Sério, este deve ser notificado imediatamente ao patrocinador e ao CEP, respeitando o prazo máximo de 24 horas (ou conforme estipulado pelo protocolo) desde o conhecimento do relato e, quando aplicável, tomadas as demais medidas padronizadas pelo protocolo do estudo clínico;
- Quando do uso de medicações concomitantes, verificar, junto ao participante de pesquisa, os motivos de uso da medicação e, quando aplicável, relatar como Evento Adverso;
- Quando do(s) resultado(s) de anormalidade clinicamente significativas nos resultados dos exames de segurança do estudo, verificar, quando aplicável, se o(s) mesmo(s) compreende(m) Evento Adverso e, em caso afirmativo, relatar o referido evento;
- Avaliar o Evento Adverso de acordo com a história prévia do participante de pesquisa, identificando os seguintes itens, conforme o protocolo do estudo: descrição do evento, tempo de duração, intensidade, severidade, relação com a medicação do estudo, desfecho do evento ou persistência dos sintomas, uso de medicação concomitante e descontinuidade do estudo;
- Nos casos de Eventos Adversos Graves ou Sérios que resultem em óbito ou internações, sempre que necessário, solicitar cópia do prontuário clínico hospitalar, laudo, resultados de exames ou informações adicionais com a equipe profissional que prestou atendimento ao participante de pesquisa;
- Quando o participante de pesquisa relatar nas visitas de avaliação que as intercorrências médicas relacionadas como Evento Adverso ainda persistem, deixar em branco no prontuário de pesquisa clínica e no CRF a data final do evento, devendo preenchê-los somente após o término dos sintomas. Caso a intercorrência persista além da visita final, o participante de pesquisa deverá ser acompanhado até a resolução da referida intercorrência. Só então, o pesquisador preencherá a data final do evento no prontuário de pesquisa clínica e no CRF, assinando e datando a informação.

**5. Controle dos registros:** O controle do relato e registro de Eventos Adversos será realizado durante as monitorias internas e externas do estudo clínico.

## POP-009 – AVALIAÇÃO E CONDUTA ADOTADA QUANTO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Versão 4 de 10 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Avaliação dos resultados dos exames em geral e condutas a serem adotadas.

**2. Objetivo:** Padronizar a avaliação e a conduta a ser tomada frente aos resultados de exames dos estudos clínicos.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável e demais Pesquisadores.

### **4. Descrição:**

A avaliação e a conduta a ser tomada em relação aos resultados de exames em geral devem seguir as seguintes especificações:

- Verificar se a data do exame está condizente com a normatização do protocolo;
- Verificar se a identificação do exame foi realizada somente pelas iniciais e número(s) do participante de pesquisa no estudo (sempre que possível);
- Repassar os resultados dos exames para a Ficha Clínica / *Case Report Form* (CRF) do participante de pesquisa, conforme solicitação do protocolo;
- Verificar, quando aplicável, se a(s) anormalidade(s) encontrada(s) são clinicamente significativas;
- Verificar, quando aplicável, se a normalidade e/ou anormalidade se enquadram nos critérios de exclusão do estudo. Em caso afirmativo, prosseguir com a exclusão do participante de pesquisa, conforme especificado no protocolo do estudo;
- Verificar a necessidade de relato de Evento Adverso, vide POP-008;

- No caso do resultado do exame apresentar anormalidade considerada sem significância para o estudo em que o participante de pesquisa foi incluído, descrever no CRF após uma avaliação com o Pesquisador Responsável do estudo;

- No caso do resultado do exame apresentar anormalidade significativa para o estudo, tomar as providências necessárias para a garantia do bem-estar do participante, com orientação do Pesquisador Responsável.

**5. Controle dos registros:** O controle da avaliação dos exames em geral e a conduta a ser tomada serão realizados no momento do registro, bem como nas monitorias internas e externas do estudo clínico.

## POP-010 – MEDICAÇÕES DE ESTUDO RETORNADAS AO CENTRO

Versão 5 de 30 de agosto de 2018

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Controle das medicações de estudo retornadas ao centro.

**2. Objetivo:** Padronizar o controle das medicações de estudo retornadas ao centro.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Coordenador do estudo, Pesquisador Responsável e, quando previsto no protocolo do estudo, ao dispensador da medicação.

#### **4. Descrição:**

O controle das medicações de estudo retornadas ao centro deve seguir as seguintes especificações:

- Verificar a quantidade retornada no recipiente;
- Verificar se a quantidade retornada está de acordo com a posologia preconizada pelo estudo, bem como se está de acordo com a ingestão informada pelo participante de pesquisa por meio de diário e/ou planilha de ingestão da medicação, quando houver;
- Solicitar uma declaração por escrito do participante de pesquisa (que deverá ficar anexada ao prontuário de pesquisa clínica) quando não houver concordância com a posologia preconizada pelo estudo ou com a ingestão informada pelo participante de pesquisa, esclarecendo essa discrepância (ex.: perda ou extravio da medicação, esquecimento de uso);
- Preencher a planilha de controle/contabilidade da medicação;
- Armazenar as embalagens, *blisters* e demais recipientes da medicação retornados, juntamente com a medicação do estudo (durante a dispensação da medicação, o participante de pesquisa deve ser instruído quanto à necessidade de armazenar e retornar estes recipientes mesmo vazios);

- Solicitar uma declaração por escrito do participante de pesquisa (que deverá ficar anexada ao prontuário de pesquisa clínica) esclarecendo quando, mesmo depois de instruído, o participante de pesquisa, por motivos de perda ou extravio, não apresentar os recipientes da medicação;
- Armazenar o recipiente com a medicação no local adequado e monitorado (no mesmo local onde é armazenada a medicação do estudo não utilizada);
- Manter armazenada a medicação retornada até o encerramento do estudo ou conforme especificações do protocolo e/ou contrato com o patrocinador do estudo;
- Seguir as especificações do protocolo e/ou contrato com o patrocinador do estudo no que tange ao destino das medicações retornadas, que deverão estar em consonância com o POP 019.

**5. Controle dos registros:** O controle do retorno da medicação do estudo será realizado por meio das planilhas de controle/contabilidade da medicação (documentos fonte do estudo) e durante as monitorias internas e externas do estudo clínico.

## POP-011 – PREENCHIMENTO DAS FICHAS CLÍNICAS (CRF)

Versão 6 de 24 de agosto de 2017

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Preenchimento das Fichas Clínicas / *Case Report Form* (CRF) do estudo.

**2. Objetivo:** Padronizar o preenchimento das Fichas Clínicas / *Case Report Form* (CRF) dos participantes de pesquisa do estudo clínico.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Coordenador do estudo, Pesquisador Responsável, demais Pesquisadores e ao dispensador da medicação (quando previsto no protocolo do estudo).

#### **4. Descrição:**

O preenchimento das Fichas Clínicas ou *Case Report Form* (CRF) dos participantes de pesquisa deve seguir as seguintes especificações:

Após a realização de cada visita e/ou contato telefônico, o Pesquisador e/ou o Coordenador do estudo deverá seguir o prazo previsto no protocolo do estudo para preencher a ficha clínica do participante. Caso esse prazo não seja explicitado em protocolo ou POP específico do estudo, o Pesquisador e/ou o Coordenador do estudo têm o prazo de cinco (05) dias úteis para preenchê-lo. Da mesma forma, quando aplicável, o mesmo prazo estende-se ao dispensador da medicação;

- Para o preenchimento dos CRFs, todos os documentos fonte do estudo devem estar disponíveis no prontuário do participante de pesquisa (relatório das visitas, resultados de exames, informações do exame físico, questionários aplicados, etc.). O Pesquisador

Responsável e o Coordenador do estudo são responsáveis pelo correto armazenamento dos documentos fonte;

- Todos os dados transferidos para os CRFs devem ter correspondência com os dados dos documentos fonte e devem estar disponíveis para as monitorias internas e externas do estudo;

- As fichas clínicas devem ser preenchidas de maneira sequencial às visitas/procedimentos realizados, sendo registradas as ocorrências de eventos adversos e o uso de medicações concomitantes na seção correspondente, de acordo com as informações obtidas em cada visita;

- Em caso de dados faltantes ou dados de difícil compreensão, o responsável pelo preenchimento do CRF deverá comunicar ao Pesquisador que prestou o atendimento da visita/procedimento correspondente para elucidar, mantendo registro dessa comunicação em relatórios de monitoria interna. Ou, quando necessário, entrar em contato com o participante de pesquisa, mantendo esse registro em prontuário clínico;

- Após o preenchimento dos campos correspondentes a cada visita na ficha clínica, o Coordenador do estudo deve informar o fato ao monitor interno (quando aplicável), delegando a este a função de monitoria, dentro de um prazo estipulado de 10 dias.

**5. Controle dos registros:** O controle do correto preenchimento dos CRFs será realizado após cada visita, por meio da monitoria interna, bem como através das monitorias externas.

## POP-012 – CONTROLE DOS CÓDIGOS DE RANDOMIZAÇÃO

Versão 3 de 06 de abril de 2015

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Controle dos códigos de randomização.

**2. Objetivo:** Padronizar o controle dos códigos de randomização dos participantes de pesquisa.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável aos Pesquisadores, Coordenador e Monitores do estudo clínico.

**4. Descrição:**

- Inicialmente, deve-se observar o modelo de elaboração dos números da randomização padronizado pelo protocolo de pesquisa do estudo em questão e, quando aplicável, verificar se a quantidade de números de randomização condiz com a amostra do protocolo e se o centro possui a quantidade de números de randomização adequada a sua taxa de recrutamento;
- Deve-se garantir que, no caso de estudos com cegamento, os códigos individuais de randomização estejam disponíveis para quebra de cegamento, quando necessário;
- Nos protocolos cuja randomização seja via sistema telefônico (IVRS) ou digital (IWRS), a equipe deverá fazer treinamento prévio e checagem dos códigos de acesso e senhas do estudo. Do mesmo modo, os pesquisadores deverão estar treinados e capacitados a realizar a quebra de cegamento nestes sistemas quando necessário;
- Documentar quaisquer modelos de elaboração dos números da randomização que tenham sido utilizados (se aplicável).

**5. Controle dos registros:** O controle dos códigos de randomização será realizado durante as monitorias internas e externas do estudo clínico.

**POP-013 – CONTROLE DE AGENDAMENTO DAS VISITAS DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA  
(VISITAS DE AVALIAÇÃO)**

Versão 4 de 17 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Controle de agendamento das visitas dos participantes de pesquisa.

**2. Objetivo:** Padronizar o agendamento das visitas dos participantes de pesquisa.

**3. Campo de Aplicação:**Aplicável à secretaria da clínica, ao Coordenador e aos Pesquisadores do estudo.

**4. Descrição:**

- Após a visita inicial, os participantes de pesquisa de um determinado estudo estarão previamente instruídos em relação às datas de retorno para as visitas de avaliações;
- Todos os participantes de pesquisa serão convidados a comparecer no centro de pesquisa com horário marcado previamente, de acordo com os períodos determinados pelo protocolo de pesquisa;
- Uma tabela geral do estudo (*TABELA STATUS*) será formulada (preferencialmente em Excel), devendo esta ser disponibilizada a toda a equipe do estudo por meio do *Dropbox*, constando a inclusão de todos os participantes de pesquisa, devidamente identificados, contendo as informações das datas das visitas já realizadas e os períodos de retorno de cada participante de pesquisa. Este controle deverá ser gerido pelo coordenador do estudo;
- Ao término de cada visita, o participante de pesquisa será informado do período correspondente a próxima avaliação e, conforme sua disponibilidade, já deixará agendados a data e o horário da próxima visita. Se previsto no desenho do estudo, cabe ao coordenador ou assistente de pesquisa contatá-lo, via telefone ou e-mail, a fim de lembrá-lo do retorno;

- Ao contatar o participante de pesquisa para lembrá-lo do retorno de avaliação, o responsável pelo contato deve informá-lo, quando aplicável, quanto à necessidade de preparo para exames, retorno de medicação e diário, etc.;
- Os horários de consulta serão agendados conforme o tempo necessário para cada avaliação, informado pela equipe do estudo à secretária da clínica, sendo efetuados na agenda informatizada da clínica. Em hipótese alguma poderá ser agendado (“encaixado”) mais de um participante de pesquisa por horário de consulta;
- Na agenda, por tratar-se de Documento Fonte, os participantes de pesquisa serão identificados por nome, telefone e sua identificação no estudo. Deve-se sempre oferecer mais de uma opção de horário para retorno;
- Caso o participante de pesquisa não compareça no horário estabelecido, deve-se contatá-lo até 1h de atraso do horário pré-agendado a fim de agendar um novo horário, quando aplicável, dentro do prazo estipulado pelo protocolo;

*Observação:* todas as secretárias da clínica deverão receber treinamento e capacitação para a realização de atividade de contato com participantes de pesquisa e alimentação do banco de dados com as informações de identificação dos voluntários.

**5. Controle dos registros:** O controle do agendamento será realizado durante as monitorias internas e externas do estudo clínico.

## POP-014 – IDENTIFICAÇÃO DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

Versão 3 de 15 de abril de 2015

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Identificação dos participantes de pesquisa.

**2. Objetivo:** Padronizar a identificação dos participantes de pesquisa.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável, ao Coordenador do estudo e ao(s) Assistente(s) de Pesquisa.

**4. Descrição:**

A identificação dos participantes de pesquisa deve possuir as seguintes especificações:

4.1 – Na Visita Inicial, para fins de identificação serão utilizadas as iniciais do nome do voluntário, obedecendo à seguinte regra:

a) Nomes simples e com um sobrenome: usa-se a primeira inicial, um traço e a inicial do segundo nome (Ex.: João da Silva = J-S);

b) Nomes com três elementos: usa-se a inicial de cada nome/sobrenome (Ex.: Cláudio Junqueira Santos = CJS);

c) Nomes com quatro ou mais elementos: utilizar a inicial do primeiro, do segundo e do último elemento (Ex.: Maria Eduarda Fagundes Lima = MEL).

**OBS:** No caso de voluntários diferentes com mesmas iniciais, a identificação de cada um será diferenciada pelos outros dados da identificação (número de randomização, data da visita inicial ou data de nascimento).

4.2 – Na Randomização: a identificação do participante de pesquisa será realizada através do número de randomização, conforme POP-012, juntamente com as suas iniciais, de acordo com as regras acima estabelecidas.

**OBS:** Em estudos não randomizados, a numeração do participante de pesquisa será sequencial ao momento da inclusão (número de triagem).

**5. Controle dos registros:** O controle da correta identificação dos participantes de pesquisa será realizado durante as monitorias internas e externas do estudo clínico.

## POP-015 – RASTREABILIDADE DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

Versão 4 de 17 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Rastreabilidade dos participantes de pesquisa.

**2. Objetivo:** Padronizar a rastreabilidade dos participantes de pesquisa.

**3. Campo de Aplicação:**Aplicável à secretária da clínica.

#### **4. Descrição:**

- Ao comparecer na Unidade de Pesquisa Clínica, o voluntário interessado em participar do estudo fornecerá ao centro os dados de identificação, como: nome completo, RG, CPF, endereço residencial e eletrônico, telefone para contato – residencial, comercial, celular e para recados (se aplicável), sendo emitido um prontuário de pesquisa clínica devidamente identificado para o mesmo;

- Todos os dados devem ser confirmados com o voluntário na hora do seu preenchimento para evitar futuros transtornos;

- Questionar ao interessado qual a forma de contato mais adequada a sua preferência;

- Ao comparecer nas visitas de acompanhamento, cabe à secretária da clínica confirmar quaisquer alterações nos dados e no endereço fornecido, mantendo os dados dos participantes de pesquisa constantemente atualizados.

*Observação:* todas as secretárias da clínica deverão receber treinamento e capacitação para a realização de atividade de contato com participantes de pesquisa e alimentação do banco de dados com as informações de identificação dos voluntários.

**5. Controle dos registros:** O controle da rastreabilidade será realizado durante as monitorias internas do estudo clínico.

## POP-016 – TREINAMENTO E RECICLAGEM DA EQUIPE DA UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

Versão 5 de 11 de julho de 2017

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Capacitação e reciclagem da equipe da Unidade de Pesquisa Clínica.

**2. Objetivo:** Proporcionar a constante qualificação em pesquisa clínica a toda a equipe da Unidade de Pesquisa Clínica por meio dos encontros semanais de Educação Continuada.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável a todos os membros da Unidade de Pesquisa Clínica (atividade obrigatória) e convidados.

### **4. Descrição:**

– Semanalmente, o Núcleo de Educação Continuada da Unidade de Pesquisa Clínica oferece a todos os seus membros e aos convidados uma oportunidade de discutir e debater temáticas referentes às bases legais e éticas da pesquisa clínica, além de atualizações da área científica. Os encontros são gratuitos e ocorrem todas as quartas-feiras, no horário das 12h30min às 13h30min nas dependências da Unidade de Pesquisa Clínica (Rua Padre Chagas, 66/704, Bairro Moinhos de Vento, Porto Alegre/RS) ou, quando necessário, no anfiteatro do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda. (Rua Hilário Ribeiro, 202/térreo, Bairro Moinhos de Vento, Porto Alegre/RS). A cada semana um membro da equipe se encarrega de desenvolver uma apresentação a ser exposta e discutida com os demais integrantes da equipe e demais interessados. Pontualmente, palestrantes externos podem ser convidados para a discussão de temas pertinentes;

– Ao final de cada reunião fica definida a temática a ser abordada na semana seguinte, bem como seu apresentador. A equipe da Unidade de Pesquisa é responsável por encaminhar um e-mail padronizado ao *mailing list* do núcleo de Educação Continuada, informando a data, o horário, o local e a temática do encontro. Além da equipe da Unidade de Pesquisa Clínica, são

convidados a participar destes encontros os Comitês de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e do Hospital Moinhos de Vento, ex-integrantes da Unidade de Pesquisa Clínica e demais interessados;

– Aos pesquisadores da Unidade de Pesquisa Clínica interessados em manter a certificação e qualificação em pesquisa clínica, será exigida a participação em, no mínimo, 70% dos encontros. A certificação/qualificação será atestada por meio de um certificado emitido ao final do programa de Educação Continuada (anual), apresentando o número de registro do certificado, a porcentagem de participação nos encontros e as assinaturas do coordenador do programa e do diretor da Unidade de Pesquisa Clínica.

– Ao palestrante da semana, seja interno ou externo, será emitida uma certificação pela palestra ministrada, mediante solicitação, de acordo com modelo proposto no Manual de Qualidade da Unidade de Pesquisa Clínica Dr. Carlos Isaia Filho.

**5. Controle dos registros:** O controle da frequência dos participantes será realizado por meio da *Lista de Presença* de cada encontro, que será armazenada em pasta específica na Unidade de Pesquisa Clínica. O envio dos e-mails de divulgação e a confecção e registro dos certificados são de responsabilidade do coordenador do programa de Educação Continuada.

## POP-017 – QUEBRA DE CEGAMENTO DO ESTUDO

Versão 4 de 30 de agosto de 2018

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Quebra de cegamento do estudo.

**2. Objetivo:** Descrever a maneira como é realizada a quebra de cegamento no final dos estudos clínicos conduzidos pela Unidade de Pesquisa Clínica (quando da competência desta) e, havendo necessidade, no decorrer do estudo, conforme previamente especificado no protocolo.

**3. Campo de Aplicação:** Pesquisador Responsável e Patrocinador.

**4. Descrição:**

a) Após o encerramento do estudo (quando da competência da Unidade de Pesquisa Clínica):

– Após o encerramento da condução do estudo, encerramento da monitoria do estudo, encerramento da tabulação do banco de dados e resolução de todas as *queries* do estudo, o cegamento do estudo será quebrado em uma reunião entre o Patrocinador e o Pesquisador Responsável. Serão convidados para esta reunião os demais pesquisadores, o(s) responsável (is) pelo banco de dados e o(s) responsável (is) pela análise estatística do estudo. O Comitê de Ética em Pesquisa responsável pela aprovação do estudo também deverá ser previamente comunicado da reunião;

– Deverá ser efetuada uma ata da reunião que, após assinada por todos os participantes, integrará a documentação do estudo;

– O documento original de inventário das medicações deverá ser arquivado junto com a documentação fonte do estudo.

b) Durante o estudo:

– Na ocorrência de um Evento Adverso Grave/Sério ou Não Grave, onde seja necessário descobrir a medicação que o participante de pesquisa estava utilizando para sua resolução clínica, poderá ser efetuada a quebra de cegamento para este participante de pesquisa. Este procedimento será realizado de acordo com o sistema previsto no protocolo do estudo.

– Nesta situação, o participante de pesquisa deverá ser excluído do estudo e o Pesquisador deverá comunicar a quebra de cegamento ao Patrocinador do estudo e ao Comitê de Ética em Pesquisa responsável.

**5. Controle dos registros:** O controle da conduta adequada em relação à quebra de cegamento do estudo será realizado durante as monitorias internas e externas do estudo clínico. O documento comprobatório da quebra de cegamento (impresso) deve ser armazenado junto ao prontuário do participante de pesquisa.

## POP-018 – RECEBIMENTO, CONTROLE E CONTABILIZAÇÃO DO PRODUTO EM INVESTIGAÇÃO

Versão 6 de 30 de agosto de 2018

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Recebimento, controle e contabilização do Produto em Investigação e outras medicações do estudo.

**2. Objetivo:** Padronizar a forma de recebimento, controle e contabilização do produto em investigação e outras medicações do estudo.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Coordenador do estudo e Pesquisador Responsável.

### **4. Descrição:**

– Ao receber o produto em investigação e demais medicações do estudo, o Coordenador do estudo ou o Pesquisador Responsável deve conferir a Nota Fiscal do produto, onde contém as informações sobre a medicação entregue;

– Conferir todos os itens constantes na caixa de entrega (quantidade, número do lote, data da validade do produto) que devem estar de acordo com a Nota Fiscal, quando aplicável. Havendo alguma discordância entre os dados, o responsável deve anotar e informar imediatamente o patrocinador;

– Registrar em documentação específica do estudo: data do recebimento, quantidade, descrição, número do lote e prazo de validade;

– O produto em investigação deve ser mantido no local apropriado;

– Sempre que o produto for dispensado, anotar na(s) planilha(s) de controle e dispensação das medicações do estudo a identificação do participante de pesquisa que recebeu a medicação, data e a quantidade dispensada, bem como a data e a quantidade de retorno da mesma. Preferencialmente, para cada medicação a ser utilizada no estudo deverá ser utilizada uma planilha distinta e o balanço deve estar sempre atualizado;

- Durante o andamento do estudo deverá ser feito semanalmente um relatório da Contabilidade de Medicações e Insumos de Estudo Clínico, onde constarão informações como a quantidade de caixas, validade e lote das medicações do estudo. O encerramento desse procedimento deve ser comunicado ao Diretor da UPC.

- Cabe à Gerência da UPC a realização de um controle mensal da Contabilidade de Medicações e Insumos de todo o material de estudos clínicos armazenados pela UPC.

**5. Controle dos registros:** O controle da conduta adequada em relação ao recebimento, controle e contabilização do Produto em Investigação será realizado durante as monitorias internas e externas do estudo clínico.

## POP-019 – DESTRUIÇÃO/DEVOLUÇÃO DO PRODUTO EM INVESTIGAÇÃO

Versão 5 de 30 de agosto de 2018

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Destruição/devolução do Produto em Investigação.

**2. Objetivo:** Descrever os procedimentos a serem adotados referentes à destruição/devolução do Produto em Investigação de estudos clínicos.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável e ao Coordenador do estudo.

**4. Descrição:**

– Após o término do estudo, todo o produto em investigação deve ser novamente contabilizado, sendo confeccionada uma ata descrevendo o resultado desta contabilidade. Esta ata integrará a documentação do estudo.

– O restante do produto em investigação – embalagens utilizadas e produto de investigação remanescente – deverá ser devolvido ao patrocinador.

– Após o encerramento do estudo, a Unidade de Pesquisa Clínica não fará guarda e destruição dos produtos de estudo.

**5. Controle dos registros:** O controle dos registros será realizado por meio de formulários de devolução/destruição da medicação do estudo e durante as visitas de monitoria. Os registros de contabilidade da medicação ficarão arquivados junto à documentação do estudo, estando à disposição para monitorias e/ou auditorias.

## POP-020 – METODOLOGIAS VALIDADAS UTILIZADAS

Versão 4 de 17 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Metodologias validadas a serem utilizadas nos estudos clínicos.

**2. Objetivo:** Padronizar a utilização de metodologias validadas em todos os estudos clínicos conduzidos pela Unidade de Pesquisa Clínica.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável e à equipe da Unidade de Pesquisa Clínica.

#### **4. Descrição:**

– Para a elaboração dos protocolos de estudo clínico na Unidade de Pesquisa Clínica, deverão ser utilizados os padrões estabelecidos no manual de Boas Práticas Clínicas / GCP.

– Na elaboração de estudos onde haja a necessidade de utilização de instrumentos para avaliação, como questionários, tabelas e/ou escalas de avaliação, entre outros, a equipe da Unidade de Pesquisa Clínica deverá realizar uma ampla revisão prévia da literatura e certificar-se em utilizar instrumentos aceitos, validados e consagrados pela literatura científica atual.

– Do mesmo modo, para estudos clínicos desenhados por patrocinadores externos, deverá ser realizada uma discussão do protocolo, metodologia e instrumentos de avaliação do estudo com toda a equipe da Unidade de Pesquisa Clínica, de modo a garantir que o estudo esteja de acordo com as Boas Práticas Clínicas e que os instrumentos a serem utilizados sejam, preferencialmente, validados e consagrados cientificamente.

– As análises laboratoriais, diagnósticos de imagens, e outros serviços utilizados para os estudos clínicos conduzidos pela Unidade de Pesquisa Clínica deverão ser realizados apenas em serviços que possuem controle de qualidade comprovado por organismos nacionais e internacionais.

**5. Controle dos registros:** O controle da utilização adequada das metodologias validadas será realizado por meio da documentação das referências da literatura científica, bem como pela documentação das reuniões de discussão de protocolo (quando aplicável). Já o controle da certificação dos laboratórios de análises, de diagnósticos de imagens, ou outros serviços será realizado por meio da documentação da referida certificação no Arquivo do Investigador.

Toda essa documentação estará à disposição para a realização das monitorias internas e externas do estudo clínico.

## POP-021 – FALHA DE ELETRICIDADE NA ÁREA DE ARMAZENAMENTO DO PRODUTO EM INVESTIGAÇÃO

Versão 4 de 23 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Falha de eletricidade.

**2. Objetivo:** Garantir a qualidade e o correto armazenamento do Produto em Investigação, bem como garantir ainda o bom funcionamento dos equipamentos elétricos envolvidos no armazenamento do Produto em Investigação.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável às dependências do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda.

### **4. Descrição:**

– A sede do Centro de Medicina Reprodutiva apresenta portaria nas 24 horas do dia. Sempre que houver falta de energia elétrica por mais de duas horas, a portaria avisa os responsáveis do centro. Além disto, o prédio apresenta gerador próprio que é acionado automaticamente na falta de luz, fornecendo energia para as áreas comuns do condomínio e para a sala de armazenamento da medicação, tendo uma autonomia de 48 horas.

– Os principais equipamentos elétricos envolvidos no armazenamento do Produto em Investigação são a adega climatizada e o *freezer*. Sempre que houver falta de luz o gerador do prédio será acionado, e a temperatura deve ser monitorada como já descrito no POP-005.

– As dependências do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho estão protegidas contra descargas elétricas produzidas por intempéries, através de aterramento.

**5. Controle dos registros:** o controle de registros para a garantia da qualidade e o correto armazenamento do Produto em Investigação é feito através da monitoração diária da temperatura do ambiente, do freezer e da adega, assim como o controle da umidade, conforme POP-005. Os cuidados,afim de disponibilizar adequadas condições ao bom funcionamento dosequipamentos elétricos, são demonstrados tanto no correto aterramento dosmesmos quanto na existência de um gerador próprio do prédio onde osmedicamentos são armazenados.

## **POP-022 – UTILIZAÇÃO E CALIBRAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS/INSTRUMENTOS**

Versão 5 de 18 de agosto de 2017

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Utilização e calibração de equipamentos/instrumentos.

**2. Objetivo:** Proporcionar qualidade e segurança nos dados obtidos através de equipamentos/instrumentos eletrônicos ou mecânicos utilizados na pesquisa clínica.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável a todos os equipamentos/instrumentos do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda.

**4. Descrição:**

– Todos os equipamentos/instrumentos utilizados para aferição de medidas, sejam elas térmicas, de massa ou pressão arterial, devem estar calibrados e em perfeito funcionamento.

– Os equipamentos de não aferição de medidas deverão ser certificados anualmente, com exceção da autoclave, que deverá ser certificada semestralmente.

– Na sede da Unidade de Pesquisa Clínica deve constar um rol com os equipamentos/instrumentos existentes. O documento deve apresentar a data da última aferição e a data da próxima verificação.

– Em caso de irregularidade do funcionamento do equipamento/instrumento, o mesmo deverá ser encaminhado ao conserto técnico qualificado, retornando ao INMETRO (se necessário) após a correção do problema (exemplos: balança mecânica, esfigmomanômetros mecânicos e digitais, termômetros, eletrocautério, sonar Doppler, freezer, adega climatizada, autoclave, microcâmara, microscópio, centrífuga, entre outros).

– O freezer ea adega, bem como a temperatura ambiente, são monitorados diariamente (exceto finais de semana e feriados) por termômetro de temperaturas máxima e mínima, sendo as mesmas registradas em planilha própria e arquivadas, conforme POP-005.

**5. Controle dos registros:** O controle do inventário dos equipamentos, bem como da adequada calibração, vistoria, conserto técnico (se aplicável) e testes de controle biológico e/ou de qualidade (se aplicável), será realizado por meio dos registros alocados na Unidade de Pesquisa Clínica, ficando à disposição para a realização das monitorias internas e externas do estudo clínico.

## POP-023 – DOCUMENTOS DO ARQUIVO DO INVESTIGADOR

Versão 5 de 30 de agosto de 2018

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Documentos que devem constar no Arquivo do Investigador.

**2. Objetivo:** Proporcionar um *checklist* de todos os documentos que devem estar disponíveis no Arquivo do Investigador.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Coordenador do estudo.

**4. Descrição:**

Os principais documentos que devem estar disponíveis no Arquivo do Investigador durante um estudo clínico são:

### IDENTIFICAÇÃO

- Identificação do centro de pesquisa;
- Identificação do patrocinador.

### DOCUMENTAÇÃO REGULATÓRIA

- Lista de membros do CEP;
- Registro atualizado do CEP na CONEP;
- Folha de Rosto assinada;
- Carta de Aprovação / Parecerconsustanciado do CEP, tanto do projeto como de emendas;
- Comunicado Especial (CE) – ANVISA;
- Relatórios semestrais CEP;

- Relatório final CEP;
- Correspondências entre centro e CEP.

#### DOCUMENTOS DO ESTUDO

- Protocolo do estudo / Emendas ao protocolo;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) / Emendas ao TCLE;
- Termo de Assentimento (quando aplicável);
- Ficha Clínica (CRF) do estudo (*template*);
- Diários, Questionários e Instruções entregues ao participante de pesquisa;
- Anúncios de recrutamento.

#### MONITORIZAÇÃO

- Plano de monitoria / Orientações ao Pesquisador;
- Formulário de registro de monitorias e reuniões;
- Envelopes de randomização (se aplicável);
- Formulário de quebra de código cego (se aplicável);
- Formulário de desvio / violação do protocolo;
- Relatório de visita de iniciação e registro de treinamento;
- Relatórios de monitorias;
- Relatório de visita de finalização;
- Relatórios de monitorias internas.

## FARMACOVIGILÂNCIA

- Formulários de Evento Adverso Grave/Sério;
- Notificação de Evento Adverso Grave/Sério ao patrocinador;
- Notificação de Evento Adverso Grave/Sério ao CEP/ANVISA.

## PRODUTO INVESTIGACIONAL

- Notas Fiscais do Produto em Investigação;
- Certificados de análise do Produto em Investigação (se aplicável);
- Brochura do Investigador;
- Bula do comparador (se aplicável);
- Formulário de controle de recebimento da medicação (se aplicável);
- Formulário de controle da dispensação da medicação (se aplicável);
- Formulário de controle de retirada da medicação (se aplicável);
- Formulário de registro de controle de temperatura do local de armazenamento do Produto em Investigação.

## DOCUMENTOS DO PATROCINADOR

- Termos e Resoluções do Patrocinador, conforme exigência dos órgãos regulatórios aplicáveis;
- Termo de garantia de assistência integral aos participantes de pesquisa por danos decorrentes da investigação.

## DOCUMENTOS DO CENTRO

- Acordo de Confidencialidade;
- Infraestrutura do centro de pesquisa;
- Aceite de participação do Pesquisador Responsável;
- Formulário de declaração de responsabilidade e compromisso do Pesquisador (ANEXO VIII - ANVISA);
- Formulário de delegação de responsabilidades;
- Currículo do Pesquisador Responsável, demais pesquisadores e equipe do estudo;

- Bolsa do Pesquisador / Orçamento do estudo;
- Contrato do Estudo – Centro x Patrocinador;
- Contrato do Serviço de Emergência – Centro x Serviço de Emergência;
- Contrato com o(s) Laboratório(s) de análises clínicas, de diagnóstico por imagem, ou outro(s) serviço(s) (se aplicável).

#### LABORATÓRIO(S) - se aplicável

- Identificação do laboratório;
- Certificado atualizado de proficiência e acreditação do laboratório;
- Parâmetros laboratoriais de normalidade.

#### DOCUMENTOS DE ACOMPANHAMENTO E PROGRESSO DO ESTUDO

- Ata da reunião com os Pesquisadores;
- Registro das reuniões da equipe do estudo (se aplicável);
- Procedimento Operacional Padrão (POP) específico do estudo;
- Formulário de registro de participantes de pesquisa;
- Correspondências entre centro e patrocinador.

**5. Controle dos registros:** O controle do arquivamento e atualização dos documentos do Arquivo do Investigador é de responsabilidade do coordenador do estudo, ficando à disposição para a realização das monitorias internas e externas do estudo clínico.

**POP-024 – COLETA, IDENTIFICAÇÃO, PREPARAÇÃO, TRANSPORTE E ANÁLISE DE  
AMOSTRAS LABORATORIAIS**

Versão 4 de 18 de agosto de 2017

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Coleta, identificação, preparação, transporte e análise de amostras laboratoriais.

**2. Objetivo:** Padronizar a coleta, identificação, preparação, transporte e análise de amostras laboratoriais do estudo clínico.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável, demais Pesquisadores, Coordenador do estudo ou outro membro da equipe com certificação válida em transporte de material biológico segundo normas da IATA.

**4. Descrição:** A coleta, identificação, preparação, transporte e análise de amostras laboratoriais devem seguir as seguintes normas de biossegurança:

- Os documentos necessários para o envio de cada amostra devem ser providenciados de acordo com as necessidades de cada estudo e regulamentações aplicáveis;
- Antes de o profissional habilitado iniciar o procedimento de coleta, o mesmo deve organizar todo o material (tubos de coleta, agulhas, seringas, luvas, algodão, esparadrapo, álcool, torniquete e caixa coletora de material perfurocortante) na sala de coleta, de acordo com as amostras a serem coletadas e após conferir se todos os dados da requisição estão completos;
- Verificar se as condições de preparo e jejum do participante de pesquisa estão adequadas e verificar a possibilidade de alergia ao látex da luva e ao curativo;
- Na etiqueta de identificação da amostra deve constar o código de identificação do participante de pesquisa e o tipo de exame;

- Nos tubos de coleta sanguínea deve-se, preferencialmente, utilizar a etiqueta própria do tubo com caneta que não borre ou apague;
- Atentar para os diferentes tipos de tubo de coleta sanguínea;
- Após a coleta, homogeneizar lentamente o tubo por inversão por 10 vezes, logo após manter na posição vertical por no mínimo 30 minutos em temperatura ambiente, ou conforme orientação do estudo.
- Após este período centrifugar o tubo com sangue de acordo com especificações da força centrífuga relativa (RCF), para obtenção do soro ou plasma (sobrenadante). A centrifuga sempre deverá ser balanceada de acordo com os tamanhos, tipos e volumes contidos nos tubos;
- O tempo entre a coleta e a centrifugação não deve exceder uma hora;
- Todas as amostras biológicas devem ser armazenadas até o momento de envio ao laboratório central, obedecendo às orientações do próprio laboratório quanto às temperaturas e condições de armazenamento, para que não haja interferência em seus constituintes;
- Atentar para a temperatura adequada ao transportar cada tipo de amostra. Quando for necessária refrigeração, as amostras devem ser acondicionadas em caixas térmicas juntamente com gelo reciclável. Se necessárias temperaturas inferiores, utilizar gelo seco;
- As amostras devem ser encaminhadas dentro de embalagens tríplices e acondicionadas em caixas térmicas impermeáveis e higienizáveis que garantam a estabilidade das mesmas até a chegada ao laboratório central por membro da equipe com certificação válida em transporte de material biológico segundo normas da IATA;
- A caixa térmica deve portar a identificação de acordo com o material a ser transportado (ex.: “Infectante”, “Risco Biológico”, etc.);
- A caixa térmica deve ser hermeticamente fechada e deve conter a identificação do destinatário e remetente.
- Todo transporte de material biológico deverá ser realizado por empresas certificadas para este tipo de transporte.

**5. Controle dos registros:** A coleta deverá ser registrada pelo investigador que realizar o atendimento no prontuário de pesquisa clínica do participante de pesquisa e no CRF (quando aplicável) e uma cópia da requisição e documento de envio deve ser mantida no prontuário.

## POP-025 – ADMINISTRAÇÃO, PREPARO E TRANSPORTE DO PRODUTO INVESTIGACIONAL

Versão 4 de 30 de agosto de 2018

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Administração, preparação e transporte do produto em investigação no estudo clínico.

**2. Objetivo:** Padronizar a forma de administrar, preparar e transportar o produto em investigação do estudo.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Coordenador do estudo, Pesquisador Responsável, ao(s) Assistente(s) de Pesquisa, e ao dispensador da medicação, desde que previsto no protocolo do estudo.

#### **4. Descrição:**

A administração, preparação e transporte do produto em investigação devem seguir as seguintes especificações:

- Qualquer procedimento em relação ao produto investigacional deverá ser realizado de acordo com as condutas e especificações preconizadas no protocolo do estudo clínico, sendo garantidos os meios adequados (patrocinador e/ou centro) para sua efetivação;

- Deverão ser observados os aspectos relacionados aos locais e condições de armazenamento das medicações do estudo clínico, conforme POP-005;

- O Pesquisador Responsável, ou Coordenador do estudo, o(s) Assistente(s) de Pesquisa, ou o dispensador da medicação (se aplicável) serão responsáveis pelo correto preparo, administração e transporte do produto em investigação (quando aplicável). Tais profissionais deverão ser devidamente capacitados para esta atividade e possuir total domínio dos procedimentos relatados no protocolo do estudo, bem como as técnicas necessárias para sua execução;

- Em caso de medicações dispensadas diretamente ao participante de pesquisa para posterior administração, todas as informações referentes ao transporte, preparo e administração deverão ser repassadas ao voluntário, garantindo que o mesmo compreenda as condutas preconizadas;

- Registros em prontuário deverão ser feitos para comprovação de que as condições preconizadas no protocolo foram mantidas durante o processo de transporte, preparo e administração do produto investigacional ou, quando aplicável, deverá ser registrado o processo instrução de tais exigências aos participantes de pesquisa;

- Quando ao transporte de provimento e retorno da medicação ao Patrocinador, o mesmo deverá ser acordado entre Patrocinador e Pesquisador Responsável ou Coordenador do estudo, seguindo as exigências aplicáveis e as especificações relativas ao produto. Esse processo deverá constar em protocolo ou contrato do estudo e deverá ser documentado por meio de formulários e/ou relatórios exclusivos.

**5. Controle dos registros:** O controle da conduta adequada em relação à administração, preparação e transporte do produto em investigação será realizado durante as monitorias internas e externas do estudo clínico.

## POP-026 – CORREÇÃO DE DADOS DAS FICHAS CLÍNICAS (CRFs)

Versão 3 de 17 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Correção de dados das Fichas Clínicas / *Case Report Form* (CRF) de estudo clínico.

**2. Objetivo:** Padronizar a correção de dados das Fichas Clínicas / *Case Report Form* (CRF) dos participantes de pesquisa.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Coordenador do estudo, Pesquisador Responsável, Assistente(s) de Pesquisa e demais Pesquisadores.

### 4. Descrição:

A correção dos dados das Fichas Clínicas ou *Case Report Form* (CRF) dos participantes de pesquisa deve seguir as seguintes especificações:

- Somente pessoas autorizadas (conforme lista de delegação de responsabilidades de cada estudo) poderão fazer alterações / correções nos CRF's;

- As alterações / correções nos CRF's serão realizadas de acordo com as Boas Práticas Clínicas, ou seja, sem mascarar os registros originais e de modo a ser mantida uma trilha de auditoria (isto é, que seja possível acompanhar o processo de alterações e/ou correções);

- CRF impresso: No caso de CRFs impressos, a informação a ser corrigida deverá ser “anulada” por meio de um traço que não obstrua a leitura do conteúdo original, datada e rubricada pelo

responsável pela alteração / correção. A seguir, o dado atualizado deverá ser inserido.  
Exemplo:

(2014)  
~~29/ JUL/ 2013~~ RR  
30/ JUL/ 2014

Observação: Sob hipótese alguma poderá ser utilizado qualquer tipo de corretivo ou obstrução da informação original. Em caso de inúmeras correções, poderá ser feita uma observação justificando tal ocorrido, sem jamais comprometer o acesso aos dados originais.

- CRF eletrônico: Em se tratando de CRFs eletrônicos, o sistema deverá garantir a trilha de auditoria (usuário, data e horário da alteração) e solicitar a especificação da razão da alteração e a assinatura/senha digital do responsável;

- Os patrocinadores deverão fornecer orientações aos pesquisadores, coordenador do estudo e/ou aos membros da equipe designados pelo Pesquisador Responsável sobre especificidades do CRF do estudo clínico, seja ele impresso ou eletrônico e sobre como fazer tais alterações e correções.

**5. Controle dos registros:** O controle da adequada correção dos CRFs será realizado por meio de monitoria interna, bem como através das monitorias externas.

## POP-027 – PROCESSO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Versão 2 de 17 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Processo de Assentimento Livre e Esclarecido.

**2. Objetivo:** Padronizar o processo de Assentimento Livre e Esclarecido junto ao participante da pesquisa criança, adolescente ou legalmente incapaz.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Pesquisador Responsável ou demais Pesquisador(es) na realização da visita inicial e na confirmação da manutenção do assentimento em cada visita subsequente do estudo clínico.

**4. Descrição:**

O Assentimento Livre e Esclarecido corresponde ao processo de obtenção da anuência do participante da pesquisa criança, adolescente ou legalmente incapaz, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação. Tais participantes devem ser esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades.

Tal processo poderá, quando aplicável, ser documentado através do Termo de Assentimento, isto é, um documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após serem devidamente esclarecidos, os participantes da pesquisa explicitarão seu consentimento em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais. Este documento deve ser elaborado de acordo com a população do estudo, utilizando-se linguagem adequada a sua compreensão (frases curtas, quadrinhos, etc.).

## VISITA INICIAL

Durante a visita inicial, após a condução do processo de Consentimento Livre e Esclarecido, ocorrerá a aplicação do Termo de Assentimento para o menor ou legalmente incapaz, que deverá estar de acordo com os limites de sua compreensão, abordando, dentro do possível, os mesmos procedimentos preconizados na aplicação do TCLE (conforme POP 004), o qual será assinado pelo responsável legal do voluntário em seguida, isto é:

- Explicar a finalidade do estudo clínico, o porquê dele estar sendo convidado, como e quando ele deverá retornar ao centro para as visitas do estudo, os procedimentos e exames que serão realizados;
- Perguntar ao menor ou legalmente incapaz (quando possível) se existe alguma dúvida referente ao estudo clínico e, em caso afirmativo, responder de forma clara e objetiva até que todos os questionamentos sejam devidamente respondidos e compreendidos;
- Esclarecer ao voluntário que ele não é obrigado a participar da pesquisa;
- Enfatizar os riscos e benefícios envolvidos na participação do estudo e a liberdade do menor ou legalmente incapaz em retirar-se do estudo a qualquer momento e independente da motivação, sem que isto lhe traga qualquer problema;
- Após o entendimento e a concordância em participar do estudo por parte do paciente e quando o mesmo for capaz de ler, entender e assinar/rubricar o Termo de Assentimento, o documento deve ser assinado pelo (agora) participante de pesquisa, pelo seu responsável e pelo pesquisador responsável pela aplicação do respectivo termo (Pesquisador Responsável, demais Pesquisador(es)). A assinatura deverá ocorrer na presença de todas as partes e obedecer aos seguintes aspectos:

**O Termo de Assentimento deve apresentar duas vias de igual teor e conteúdo. Em ambas as vias, todas as páginas devem ser rubricadas pelo participante de pesquisa, pelo seu responsável legal e pelo pesquisador que aplicou o termo. Na última página deve ser preenchido o nome completo das partes e então as assinaturas, com a respectiva data do procedimento.**

- As duas vias do Termo de Assentimento devem então ser revisadas quanto às identificações, rubricas, assinaturas e data. Estando de acordo, **uma via será anexada ao prontuário do participante de pesquisa e a outra via será entregue aos cuidados do próprio participante de pesquisa ou de seu responsável.**

## VISITAS DE ACOMPANHAMENTO

Durante todas as visitas de acompanhamento previstas no estudo, deverá ser questionada aos participantes de pesquisa se há alguma dúvida em relação a sua participação no estudo e se ele ainda mantém sua decisão e consentimento em continuar no estudo clínico.

Este processo, bem como quaisquer informações adicionais, deverão ser registrados no prontuário do participante de pesquisa.

**5. Controle dos registros:** O controle da adequada condução do Processo de Assentimento Livre e Esclarecido, bem como a correta aplicação do Termo de Assentimento (quando aplicável) será realizado após cada visita de *screening* pelo coordenador do estudo e nas monitorias, tanto internas quanto externas. Da mesma forma, será realizado o controle da manutenção do assentimento após cada visita do estudo.

## POP-028 – CONDOTA E REGISTRO DE DESVIO DE PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO

Versão 1 de 20 de abril de 2015

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Conduta e registro de desvio de Procedimentos Operacionais Padrão (POP's).

**2. Objetivo:** Padronizar a conduta a ser adotada e o correto registro quando da observância de desvio de algum POP da Unidade de Pesquisa Clínica.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável a toda a equipe do estudo clínico (Pesquisador Responsável, demais Pesquisador(es), Coordenador do estudo, Assistente de Pesquisa Clínica, Monitor interno).

#### **4. Descrição:**

Quando da observância de condutas que constituam desvio de algum Procedimento Operacional Padrão da Unidade de Pesquisa Clínica, seja ele geral ou específico por estudo, deverá ser registrado em planilha anexa as informações referentes ao desvio, informando o Desvio identificado, a Justificativa, a Ação tomada e o responsável pelo registro.

A planilha deverá ficar arquivada junto às POP's gerais da UPC ou junto à documentação do estudo, quando se tratar de desvio de POP específica.

**5. Controle dos registros:** O controle da conduta e do registro do desvio de POP será realizado nas monitorias internas e externas.

## POP-029 – TRANSPORTE DE DOCUMENTOS-FONTE

Versão 2 de 17 de novembro de 2016

Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Transporte de documentos-fonte entre as dependências da Unidade de Pesquisa Clínica e o Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho.

**2. Objetivo:** Padronizar o transporte de documentos-fonte entre as dependências do centro e da clínica.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável ao Coordenador do estudo, Pesquisador Responsável e Assistente(s) de Pesquisa.

### **4. Descrição:**

O transporte de documentos-fonte entre as dependências da Unidade de Pesquisa Clínica localizada na Rua Padre Chagas, 66/704, Porto Alegre – RS; e o Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho fixado na Rua Hilário Ribeiro, 202/304, Porto Alegre – RS; deve seguir as seguintes especificações:

- Somente pessoas autorizadas poderão fazer o transporte desses documentos;

- O transporte de documentos-fonte de participantes, do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho para a Unidade de Pesquisa Clínica, ou vice-versa, será feito por meio do uso de uma pasta específica para esse fim buscando garantir a segurança e confidencialidade das informações.

**5. Controle dos registros:** Não aplicável a este POP.



## POP-030 – ROTINA DE CONTATO E ATENDIMENTO DE PARTICIPANTES DE PESQUISA QUE ENTRARÃO EM ESTUDOS CLÍNICOS

Versão 1 de 22 de janeiro de 2020  
Revisado em 10 de janeiro de 2022

**1. Referência:** Identificar e elencar as condutas a serem adotadas em contatos e atendimentos de participantes de pesquisa (PP) que entrarão em estudos clínicos.

**2. Objetivo:** Padronizar a conduta estabelecendo uma rotina de contato e atendimento aos participantes de pesquisa que entrarão em estudos na Unidade de Pesquisa Clínica.

**3. Campo de Aplicação:** Aplicável a toda a equipe do estudo clínico (Pesquisador Responsável, demais Pesquisador(es), Coordenador do estudo, Assistente de Pesquisa Clínica, Monitor interno).

**4. Descrição:** As condutas a serem adotadas para com os participantes de pesquisa que entrarão em estudos na Unidade de Pesquisa Clínica são:

- Estabelecer contato com as possíveis Participantes de Pesquisa através de e-mail salientando os objetivos da pesquisa;

- Após retorno das possíveis PP demonstrando interesse em participar, estabelecer contato via telefone ou whatsapp verificando se a mesma contempla critérios de inclusão ou exclusão estabelecidos pelo protocolo do estudo, possíveis de serem verificados neste contato inicial através do auto relato das interessadas;

- Marcar consulta das PP com o investigador principal da pesquisa ou sub-investigador estabelecido nas delegações de responsabilidade do estudo;

- No dia da visita inicial (e nas visitas subsequentes, se necessário) verificar as condições de preparo e jejum do participante de pesquisa para coleta de material biológico caso a mesma seja incluída no estudo após assinatura do TCLE e verificação dos critérios de inclusão e exclusão;

- Seguir, a partir deste momento, as POPs específicas de cada visita de estudo as quais já estarão elaboradas pela equipe de pesquisa.

**5. Controle dos registros:** O controle dos contatos prévios serão registrados pela equipe de pesquisa da Unidade de Pesquisa clínica. O retorno das pessoas interessadas em participar da pesquisa também será registrado pela equipe sendo marcado se a pessoa relatava preencher os critérios de inclusão e exclusão preconizados pelo protocolo do estudo em tela.

## Anexo 2

### Auditoria do FDA



OCT - 4 2004

Food and Drug Administration  
Rockville MD 20857

Carlos Isaia Filho, M.D.  
Centro de Medicina Reproductiva  
Rua Padre Chagas 66/704  
90570-080, Porto Alegre-RS, Brazil

Dear Dr. Filho

Between August 9 and 13, 2004, Mr. Joel Martinez, representing the Food and Drug Administration (FDA), conducted an investigation and met with you to review your conduct of a clinical investigation:

Protocol # 839-FEH-0012-270 entitled: "Depot medroxyprogesterone acetate vs. leuprolide acetate subcutaneous injection for reduction of endometriosis-associated pain in European and Asian women. A Phase III, randomized, parallel group, multinational, multicenter study including assessments of bone mineral density and coagulation and lipid profiles sub-studies", conducted for Pfizer.

This inspection is a part of FDA's Bioresearch Monitoring Program, which includes inspections designed to evaluate the conduct of research and to ensure that the rights, safety, and welfare of the human subjects of the study have been protected.

From our review of the establishment inspection report, and the documents submitted with that report, we conclude that, except for minor record keeping discrepancies, you adhered to the applicable statutory requirements and FDA regulations governing the conduct of clinical investigations and the protection of human subjects.

We appreciate the cooperation shown Investigator Martinez during the inspection. Should you have any questions or concerns regarding this letter or the inspection, please contact me by letter at the address given below.

Sincerely,

Ni A. Khin, M.D.  
Acting Branch Chief  
Good Clinical Practice Branch I, HFD-46  
Division of Scientific Investigations  
Office of Medical Policy  
Center for Drug Evaluation and Research  
7520 Standish Place, Room 125  
Rockville, MD 20855

Anexo 3

 **CERTIFICADO**

A Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos  
Isaia Filho LTDA certifica a palestra de

\_\_\_\_\_

no encontro semanal do Programa de Educação Continuada, realizado em \_\_ de  
\_\_\_\_\_ de 20\_\_, com duração de \_ hora(s).

CÓDIGO DE REGISTRO: UPC 00\_/20\_\_

Porto Alegre, \_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

\_\_\_\_\_  
**Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó**  
Coordenadora do Programa de Educação Continuada  
Assistente de Pesquisa Clínica e Gerente de Bioética da  
Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina  
Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho LTDA

\_\_\_\_\_  
**Carlos Isaia Filho**  
Coordenador geral do Programa de Educação Continuada  
Diretor e Investigador Principal da Unidade de Pesquisa  
Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva  
Dr Carlos Isaia Filho LTDA

Anexo 4

 **CERTIFICADO**

A Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos  
Isaia Filho LTDA certifica a participação de

\_\_\_\_\_

nos encontros semanais do Programa de Educação Continuada, realizado no  
período de \_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_ a \_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_, com \_\_% de  
presença.

CÓDIGO DE REGISTRO: UPC 00\_/20\_\_

Porto Alegre, \_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

\_\_\_\_\_  
**Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó**  
Coordenadora do Programa de Educação Continuada  
Assistente de Pesquisa Clínica e Gerente de Biotécnicas da  
Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina  
Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho LTDA

\_\_\_\_\_  
**Carlos Isaia Filho**  
Coordenador geral do Programa de Educação Continuada  
Diretor e Investigador Principal da Unidade de Pesquisa  
Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva  
Dr Carlos Isaia Filho LTDA