

Monique Gurgel de Oliveira

**A Gestão de Riscos como uma ferramenta para o sucesso de ensaios
clínicos: estudo de caso**

Rio de Janeiro

2016

Monique Gurgel de Oliveira

**A Gestão de Riscos como uma ferramenta para o sucesso de ensaios clínicos:
estudo de caso**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Orientador: Dr. Antonio Carlos Siani

Co-orientadora: Dra. Cristiane Quental

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

O48g Oliveira, Monique Gurgel de

A gestão de riscos como uma ferramenta para o sucesso de ensaios clínicos: estudo de caso. / Monique Gurgel de Oliveira. – Rio de Janeiro, 2016.

xiv, 137 f. : il. ; 30 cm.

Orientadores: Antônio Carlos Siani e Cristiane Quental.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2016.

Bibliografia: f. 96-101

1. Pesquisa Clínica. 2. FMEA. 3. Gestão de Projetos. 4. Gestão de Riscos. I. Título.

CDD 615.1

Monique Gurgel de Oliveira

**A Gestão de Riscos como uma ferramenta para o sucesso de ensaios clínicos:
estudo de caso**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz.

Aprovada em 29 de abril de 2016.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Antonio Carlos Siani
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (Presidente da Banca)

Prof^a. Dr^a Cristiane Machado Quental
Centro de Relações Internacionais em Saúde – FIOCRUZ (Co-orientadora)

Prof. Dr. Paulo Sergio Bergo de Lacerda
(Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ)

Prof^a. Dr^a. Mônica Freiman de S. Ramos
(Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ)

Prof^a. Dr^a. Valeria Cavalcanti Rolla
(Instituto Nacional de Infectologia – FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar à minha filha Maya, minha mãe Patrícia e a minha família pelo amor incondicional sempre.

AGRADECIMENTOS

À minha filha que com seu amor incondicional me manteve plena para a conclusão desse trabalho.

À minha família e a família Borges que foram essenciais para chegar onde estou.

Ao Professor Antônio Carlos Siani por ter confiado em mim, dando-me a oportunidade de desenvolver este trabalho, pelo seu apoio e amizade, demonstrados ao longo de todo o processo e a Cristiane Quental minha co-orientadora.

Ao colega de trabalho Tiago Porto que inicialmente me direcionou ao tema escolhido e me auxiliou em todos os momentos que o requisitei.

Gostaria de agradecer também a Anne minha querida amiga que também sempre acreditou no meu potencial e sua filha Lis pelo carinho.

A todos que participaram das bancas avaliadoras ao longo do curso

À equipe do LAPCLIN TB e a Dra. Valeria Rolla que me permitiu utilizar o estudo de caso e me ensinou muito nesses últimos tempos.

À Maria Helena e Aline Benjamin em particular por terem me auxiliado nos resultados com suas experiências em coordenação de estudos clínicos.

Ao Miguel Angel por ter me dado o norte nesse trabalho e aos colegas do curso de Gestão de riscos de Bio-Manguinhos.

À pequena Dora Cauduro pelo seu afeto e alegria concedidos em momentos especiais nos últimos tempos e ao Alexandre Cauduro seu pai, que me concedeu momentos de introspecção em sua casa para meu estudo e me deu força interior para chegar até aqui.

Ao Sérgio Bandeira designer gráfico que me auxiliou nos acertos finais do trabalho.

A todos muito obrigada.

“É fundamental diminuir a distância entre o que se diz e o que se faz, de tal forma que,
num dado momento, a tua fala seja a tua prática.”

Paulo Freire

RESUMO

OLIVEIRA, Monique. *A Gestão de Riscos como uma ferramenta para o sucesso de projetos em ensaios clínicos: estudo de caso*. 2016. 137f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

De maneira universal, o sucesso de qualquer processo é diretamente medido pelo menor número de falhas que apresentar. Mais do que uma ponderação pós-processo, a previsão das falhas vem sendo mais utilizada durante a fase de planejamento daqueles. As falhas representam não conformidades em um processo, e a necessidade para se ter respostas para seu controle e prevenção vem aumentando ao longo dos anos. A literatura reporta várias técnicas para detecção de falhas em processos, contudo, via de regra tratam-se de abordagens isoladas. No campo da pesquisa clínica, que emprega uma cadeia estabelecida de protocolos cuja função é assegurar o bem-estar do Participante da pesquisa e a segurança dos dados do estudo, este tema é novo. Neste âmbito, existe uma percepção geral de que o fluxo do Participante da pesquisa nas visitas clínicas programadas é um parâmetro crucial para o sucesso do estudo no qual ele está inserido. A partir desta hipótese, propõe-se estabelecer uma metodologia para otimizar o conjunto de procedimentos que caracterizam o fluxo do Participante da pesquisa durante o estudo clínico. Esta envolve o mapeamento de falhas, incorporando diferentes abordagens complementares, e aproveitando o potencial e o benefício das técnicas propostas para análise e controle das falhas potenciais. Para a consecução dessa proposta, efetuou-se inicialmente uma pesquisa bibliográfica para a conceituação e entendimento das técnicas que são utilizadas. E, seguida, promoveu-se uma análise para a integração dessas técnicas. Finalmente, esta ferramenta foi aplicada ao exemplo de um estudo clínico real, com participantes de pesquisa infectados pelo HIV e acometido pela tuberculose, que vem sendo conduzido no Laboratório de Micobacterioses (LAPCLIN TB) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fiocruz. A visualização completa e objetiva das atividades que são desencadeadas nos processos de otimização do fluxo do Participante da pesquisa nas visitas protocolares permitiu propor um conjunto de procedimentos. Este quadro, por sua vez, permitiu estabelecer as falhas potenciais do processo, demonstrando a adequação da metodologia para a realização do estudo de forma mais segura e eficiente. Como resultado, este método pode ser aplicado com propriedade em outros estudos clínicos.

Palavras-chave: Pesquisa Clínica, FMEA, Gestão de projetos e Gestão de Riscos.

ABSTRACT

Universally, the success of any process is directly measured by the lower number of faults present. More than a post-weighting process, the failure prediction has been used mostly during the processes planning phase. The failures represent non-conformities in a process, and the need to have answers to their prevention and control has been increased over the years. The literature reports several techniques for fault detection processes, however, as a rule they represent isolated approaches. In the field of clinical research, which is based on established chain protocols that ensure the research participant's well-being as well ensure the safety of study data, this topic is new. In this context, there is a general perception that the schedule flow of the Participant during the clinic visits is a key parameter for the success of the study in which he is inserted. By identifying this problem, we proposed to establish a methodology for optimizing the set of processes that characterize the streaming of the research during the clinical study. This, basically, involves the fault mapping, incorporating different complementary approaches, and taking advantage of the potential and benefits of the proposed techniques for analysis and control of potential failures. To achieve this proposition, a literature search on the conceptualization and understanding of the techniques used in this context was performed, followed by an integrative analysis of these techniques. This developed tool was applied to a real case of clinical study, using HIV patients co-infected with tuberculosis. The Participants' survey is currently being conducted in Mycobacteriosis Laboratory (LAPCLIN TB) of Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. The complete and objective view of the activities that trigger the Participant flow optimization processes of research in protocol visits allowed us to propose a set of procedures. This framework, in turn, allowed us to establish the potential failure of the process, demonstrating the appropriateness of the methodology for the study of more safely and efficiently. As a result, this method can be properly applied in other clinical studies.

Keywords: Clinical Research, *FMEA*, Project Management and Risk Management

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Instituto de Gerenciamento de Projetos.....	25
Figura 2	Processos de Gerenciamento de Riscos do Projeto.....	25
Figura 3	Processos de Gerenciamento de Riscos na Qualidade.....	34
Figura 4	Modelo de Planilha da Análise Preliminar de Riscos.....	42
Figura 5	Apresenta a ferramenta adaptada para o estudo de caso.....	48
Figura 6	Resumo do encadeamento de procedimentos da visita de triagem..	55
Figura 7	Resumo do encadeamento de procedimentos da visita 1.....	67
Figura 8	Resumo do encadeamento de procedimentos da visita 2.....	77
Figura 9	Resumo do encadeamento de procedimentos da visita 3.....	84
Figura 10	Resumo do encadeamento de procedimentos da visita 4.....	87

INDICE DE QUADROS

Quadro 1	Conjunto das áreas de conhecimento [própria de acordo/baseado com o PMBOK 5º Edição (2013).....	24
Quadro 2	Matriz de Risco (probabilidade x severidade).....	39
Quadro 3	Metodologias mais comuns de análise de risco e citadas no Q9.....	45
Quadro 4	Representa o grau de severidade adaptado aos procedimentos do estudo.....	50
Quadro 5	Frequência da ocorrência, adaptada aos procedimentos do estudo de caso.....	51
Quadro 6	Matriz de risco - Severidade x ocorrência.....	53
Quadro 7	Representa o grau de detecção adaptado aos procedimentos do estudo.....	54
Quadro 8	Escala de N.P.R.....	57
Quadro 9	Aplicação da <i>FMEA</i> no estudo de caso na visita de triagem.....	59
Quadro 10	Aplicação da ferramenta <i>FMEA</i> ao estudo de caso na visita 1.....	70
Quadro 11	Aplicação da ferramenta <i>FMEA</i> ao estudo de caso na visita 2.....	80
Quadro 12	Aplicação da ferramenta <i>FMEA</i> ao estudo de caso na visita 3.....	86
Quadro 13	Aplicação da ferramenta <i>FMEA</i> ao estudo de caso na visita 4.....	89

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Classificação do NPR de todos os procedimentos avaliados em cada visita a partir da ferramenta <i>FMEA</i>	92
-----------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPC	Boas Práticas Clínicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CRF	<i>Case Report Form</i> (Ficha clínica)
DOT	<i>Directly Observed Treatment Short-course</i>
DOT-Plus	Acompanhamento e registro da administração da medicação por um uma pessoa escolhida pelo participante.
DOT- telefônico	Acompanhamento e registro da administração da medicação através de ligações telefônicas por um membro da equipe do centro.
EA	Evento Adverso
EAG	Evento Adverso Grave
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequencia Cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FR	Frequencia Respiratória
FMECA	<i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i>
FTA	<i>Fault Tree Analysis</i>
GCP	Good Clinical Practice
GRQ	Gerenciamento de Risco na Qualidade
HACCP	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i>
HAZOP	<i>Hazard Operability Analysis</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>

IP	Inibidores da protease
LAPCLINTB	Laboratório de Pesquisa Clínica em <i>Micobacterioses</i>
MBR	Monitoria Baseada em Riscos
NPR	Número de priorização de riscos
ORPCs	Organização Representativa de Pesquisa Clínica
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PA	Pressão arterial
PHA	<i>Preliminary Hazard Analysis</i>
PMBOK	<i>Project Management Base of Knowledge</i> , do PMI (Project Management Institute®)
Q8	Guia de Qualidade número 8
Q9	Guia de Qualidade número 9
RRF	<i>Risk Ranking and Filtering</i>
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Etapas dos ensaios clínicos	15
1.2	Elementos da Pesquisa Clínica.....	16
1.3	A coordenação de um estudo clínico.....	17
1.4	O protocolo de um estudo clínico como um projeto: Gerenciamento de Riscos.....	19
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivo Geral.....	22
2.2	Objetivos específicos	22
3	JUSTIFICATIVA	23
4	REVISÃO TEÓRICO CONCEITUAL	23
4.1	Gestão de riscos	23
4.2	Técnicas do gerenciamento de riscos pelo PMI	26
4.3	Monitoria baseada em riscos	30
4.4	Mapeamento dos processos e gerenciamento de riscos nos projetos de estudos clínicos.....	32
4.5	Gestão de risco para Qualidade	32
4.6	Gestão dos riscos na monitoria baseada em riscos	34
4.7	Ferramentas para análise de risco	35
4.7.1	<u>Análise de Árvore de Falhas (Fault Tree Analysis – FTA)</u>	36
4.7.2	<u>Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (Hazard Analysis and Critical Control Point – HACCP)</u>	37
4.7.3	<u>Análise de perigos e identificação de medidas preventivas para cada etapa do Processo</u>	37
4.7.4	<u>Análise de Perigos de Operabilidade (Hazard Operability Analysis – HAZOP)</u>	38
4.7.5	<u>Classificação e Filtragem de Riscos (Risk Ranking and Filtering)</u>	38
4.7.6	<u>Análise Preliminar de Risco (Preliminary Hazard Analysis – PHA)</u>	39
4.7.7	<u>Análise de Modo e Efeito de Falha (Failure Mode Effects Analysis – FMEA)</u>	40
4.7.8	<u>Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha (Failure Mode, Effects</u>	43

	<u>and Criticality Analysis - FMECA).....</u>	
5	METODOLOGIA.....	44
5.1	Seleção da ferramenta a ser utilizada	44
5.2	Seleção do Estudo de Caso	46
5.3	<u>Mapeamento</u>	47
5.3.1	<u>Identificação dos modos de falha a partir do mapeamento</u>	48
5.3.2	<u>Classificação das falhas de acordo com os níveis de Severidade, Ocorrência e Detecção.....</u>	49
5.3.2.1	<u>Gravidade</u>	49
5.3.2.2	<u>Ocorrência</u>	50
5.3.2.3	<u>Detecção</u>	52
5.3.2.4	<u>NPR - Número de prioridade de risco</u>	53
5.4	<u>Elaboração do manual operacional.....</u>	54
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	54
6.1	<u>Visita de Triagem</u>	55
6.1.2	Discussão dos resultados da visita de triagem.....	63
6.2	<u>Visita 1 e escalonamento</u>	67
6.2.1	Discussão dos resultados da visita 1 e escalonamento.....	74
6.3	<u>Visita 2</u>	77
6.3.1	Discussão dos resultados da visita 2.....	82
6.4	Visita 3.....	84
6.4.1	Discussão dos resultados visita 3.....	86
6.5	Visita 4.....	87
6.5.1	Discussão dos resultados visita 4.....	90
7	CONCLUSÃO.....	94
8	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	96
9	ANEXO - Manual Operacional 1.0.....	102

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de um novo medicamento inicia-se com a descoberta de uma nova molécula que passa por inúmeros testes para comprovar sua segurança e eficácia antes de poder ser formulada como um medicamento. Esta fase de testes é composta por partes laboratoriais divididas em fase pré-clínica e fase clínica; esta segunda sendo convencionalmente desdobrada nas fases I, II, III e IV (LUNA, 1998).

No Brasil, a trajetória da pesquisa clínica tem demonstrado seu constante crescimento nos últimos anos. Tal fato, além de fortalecer a medicina e a indústria farmacêutica e biotecnológica na perspectiva da saúde coletiva, contribui para o suporte à melhoria da qualidade de vida da população brasileira (ZAGO, 2004; NISHIOKA, SÁ, 2006).

Segundo a Association of American Medical Colleges Task Force on Clinical Research, a pesquisa clínica é definida como investigação na área da saúde destinada à produção de conhecimentos essenciais para a compreensão dos mecanismos, prevenção e tratamento de doenças, assim como a promoção da saúde (BRASIL, 2001).

O Brasil vem sendo procurado para a condução de ensaios clínicos por patrocinadores estrangeiros por suas condições um tanto quanto atrativas. Segundo Quental e Salles Filho (2006), as seguintes condições são favoráveis para a condução da Pesquisa Clínica no Brasil:

“bons médicos; boas escolas médicas; boas estruturas médicas; a existência de um sistema público de saúde que permite o recrutamento rápido e o posterior acompanhamento dos Participantes da pesquisa de forma mais natural; as características da população brasileira, quase virgem em termos de tratamentos medicamentosos; normas éticas de pesquisa compatíveis com aquelas do mundo desenvolvido; e custos menores comparados aos dos países desenvolvidos, tanto no que diz respeito à remuneração dos técnicos quanto aos Participantes da pesquisa. A infraestrutura exigida não é alta, bastando geralmente um laboratório básico e, quando necessário, o contratante aporta tecnologia/equipamentos ao centro de pesquisa.”

O Brasil dispõe hoje de um razoável número de centros com competência para executar ensaios fases II/III, e atender plenamente à indústria farmacêutica. Em geral, a realização das fases II/III, contratadas por empresas transnacionais, ocorre com base em protocolos já estabelecidos do exterior. Contudo, têm-se constatado que existe uma

capacitação das equipes nos centros brasileiros para atender a outros protocolos (QUENTAL, C. e SALLES FILHO, S., 2006).

1.1 . Etapas dos ensaios clínicos

O ensaio clínico inicia-se com a fase I, na qual são efetuados os primeiros testes em seres humanos, envolvendo os efeitos de um novo princípio ativo ou uma nova formulação em pequenos grupos de pessoas voluntárias (em torno de 20 a 80 indivíduos), em geral saudáveis. São estudos não-cegos e não-controlados, onde se verificam a tolerância em voluntários saudáveis em relação à dose/efeito e os efeitos colaterais (HULLEY *et al.*, 2008; ANVISA, 2014). Os participantes do estudo de fase I são adultos saudáveis, ou ainda, em determinados casos, grupos de pessoas com a doença específica, como o alvo de tratamento da droga sob estudo (OLIVEIRA, 2006).

Os primeiros estudos cegos, controlados e randomizados em Participante da pesquisa (raramente ultrapassam 100-200 selecionados), com o objetivo de mostrar a efetividade do medicamento, ocorrem na Fase II. É nesta etapa que parâmetros como eficácia, confirmação da segurança, tolerância, biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações serão testados (HULLEY *et al.*, 2008; ANVISA, 2016). É também na fase II que formulações são selecionadas para prosseguir na fase III, evitando-se aquelas muito tóxicas ou inativas (ESCOSTEGUY, 1999; OLIVEIRA, 2006).

Na fase III, o estudo é multicêntrico, envolvendo diferentes populações. O produto é administrado em um grande número de participantes da pesquisa acometidos pela doença-alvo em estudo. O objetivo dessa fase é avaliar o perfil terapêutico, demonstrar as vantagens terapêuticas, além de alguns parâmetros farmacoeconômicos; incluindo nisso o ganho na qualidade de vida (HULLEY *et al.*, 2008; PEREIRA, 2008; ANVISA, 2016).

Após cumprir com sucesso (resultados positivos) as três fases, o responsável pelo desenvolvimento poderá solicitar o registro nas agências regulatórias. Havendo a concessão para comercialização do produto, o principal objetivo será detectar – durante a comercialização – os eventos adversos pouco frequentes outardios, em uma ampla e miscigenada população. Esta atividade de farmacovigilância pós-estudo, consiste na fase IV. Esta fase também acrescentará conhecimento científico, com respeito ao novo

produto, consolidando os dados já levantados ao longo da pesquisa com a população (PORTO, 2009; ANVISA, 2016).

1.2 Elementos da Pesquisa Clínica

A realização de um estudo clínico engloba múltiplas facetas, envolvendo participantes de pesquisa, pesquisadores responsáveis e também os patrocinadores do estudo, com o intuito de consolidar de forma objetiva e fidedigna a execução do protocolo de estudo, no intuito de garantir a geração de conclusões sólidas e robustas (BARBOSA, 2008). Neste contexto, cabe dizer que, em qualquer ensaio clínico, o participante da pesquisa deve ser respeitado acima de tudo, nisso incluindo quaisquer outros interesses, sejam eles econômicos, científicos, ou da comunidade (BRASIL, 1997).

Algumas convenções, estipulando diretrizes para as condutas éticas em pesquisa envolvendo seres humanos surgiram, primeiramente, em Bruxelas, em 1991, e depois na primeira International Conference on Harmonisation (ICH) seguida de mais algumas edições. O manual *Good Clinical Practice Guidelines of the International Conference on Harmonization*(GCP/ICH), tratado em 1996 para facilitar a harmonização de pesquisa entre a União Europeia (UE), o Japão e os Estados Unidos, foi amplamente difundido na comunidade científica mundial. As diretrizes do ICH para as Boas Práticas Clínicas (do inglês GCP), estabelecem uma série de critérios para planejamento, implementação, auditoria, conclusão, análise e relato de ensaios clínicos, sempre de maneira a assegurar sua confiabilidade. O objetivo dessas recomendações é padronizar os processos usados no desenvolvimento de novos medicamentos nas regiões participantes da conferência (ICH, 1996).

Dentro dessa perspectiva, tornou-se necessário estabelecer critérios harmonizados para as *Good Clinical Practices* (GCP), também em nosso hemisfério (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA SAÚDE, 2005). Nesta direção, em março de 2005, na República Dominicana, foi publicado o Manual de Boas Práticas Clínicas da Organização Pan Americana de Saúde. Este foi denominado “Documento das Américas”, tendo poucos países como signatários, entre eles Argentina (2007), Brasil (2008) e Colômbia (2008), que passaram a incorporar esse documento nas

suas respectivas regulamentações. O objetivo do Documento das Américas é propor diretrizes para as Boas Práticas Clínicas que venham a fundamentar ações das agências regulatórias, assim como para investigadores, comitês de ética, universidades e empresas (ZAGO, 2004; NYSHIOKA, 2006; IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA SAÚDE, 2005).

No Brasil, a decisão da obrigatoriedade em seguir as diretrizes de Boas Práticas Clínicas, em conformidade com o ICH (ANVISA, 2016; ICH/GCP, 1996) foi induzida também em função do grande número de estudos clínicos internacionais conduzidos no Brasil.

A conduta ética é a guia-mestra de todos os projetos de pesquisa e é assegurada pela aprovação prévia dos protocolos pelas autoridades éticas (DAINESI E GOLDBAUM, 2012), que são as responsáveis pelo exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos e devem salvaguardar os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa (GCP/ICH, 1996). No Brasil, para a avaliação ética, além do projeto de pesquisa ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), é enviado para análise da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CONEP), quando aplicável (BRASIL, 2012).

O caráter técnico dos projetos de pesquisa é avaliado pelas autoridades regulatórias. A agência regulatória nacional é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

1.3 A coordenação de um estudo clínico

Para promover um ensaio clínico com sucesso, faz-se necessário constituir uma equipe multidisciplinar composta por profissionais devidamente especializados, com suas funções e deveres bem estabelecidos. Esta equipe deve integrar médicos, farmacêuticos, enfermeiros e pessoal administrativo, que são peças chave para a boa condução de um estudo clínico. Apesar da literatura já descrever dentro de diretrizes internacionais da GCP, a responsabilidade e as atividades dos pesquisadores, patrocinadores e monitores, ainda inexitem precisamente regulamentações de funções, tais como as do coordenador (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA SAÚDE, 2005).

Na equipe multidisciplinar existe uma função muito peculiar e de extrema importância, que é a do coordenador de estudo. Essa pessoa geralmente é da área da saúde e existem evidências que, na maioria, são mulheres e enfermeiras. (OLIVEIRA & SILVINO, 2013). Esse profissional deve ter a capacidade de articular e mobilizar toda a equipe com a finalidade de implementar o protocolo proposto. Assim, é imprescindível que haja pro-atividade, organização e conhecimento do protocolo e da doença; uma vez que o grupo deve estar pronto para saber lidar com qualquer tipo de eventualidade que aparecer. O gerenciamento do fluxo do estudo será sua atividade primordial, uma vez que a competência de cada partícipe do estudo é conhecida (OLIVEIRA & SILVINO, 2013).

Um coordenador de estudo clínico é definido como aquele “responsável pelo suporte operacional das ações relacionadas à condução de um projeto de pesquisa envolvendo seres humanos” (LOUSANA, 2002). A partir dessa definição, pode-se entender que o coordenador deve ser responsável não só pela operacionalidade do estudo no centro de pesquisa, mas também como o tomador de medidas, apoiando o pesquisador na condução dos procedimentos em conformidade com o protocolo estabelecido, e cumprindo com todas as exigências não só metodológicas, mas também éticas e regulatórias. Por sua vez, este conjunto de atitudes dará o suporte à obtenção dos resultados confiáveis e, principalmente, garantirá o bem-estar do participante da pesquisa.

Durante a pré-aprovação do estudo, o coordenador tem a importante função de conduzir o fluxo regulatório, que envolve a produção de diversos documentos, assim como a estruturação adequada do ambiente e da equipe. Em muitos estudos é ele que terá a função de saber como gerenciar a retenção dos dados produzidos, por intermédio da elaboração de questionários, “checklists”, procedimentos operacionais e outros formulários específicos. Durante a condução do estudo, as atividades organizacionais serão essenciais para proporcionar ao participante um tratamento seguro e uma coleta de dados confiável, que estarão disponibilizados para a monitoria e as inspeções protocolares (OLIVEIRA & SILVINO, 2013).

1.4 O protocolo de um estudo clínico como um projeto: Gerenciamento de Riscos

O **protocolo de pesquisa** é considerado o instrumento fundamental na realização da pesquisa clínica, pois contém a descrição inteira do método científico, com o objetivo investigativo do estudo. O protocolo deve conter: importância do tema, revisão da literatura, a pergunta ou objetivo, seleção da amostra, desenho do estudo, estratégia de condução do estudo, análise dos dados, responsabilidades administrativas e considerações éticas (LUNA, 1998). Neste cenário, parece ser possível, portanto, considerar um protocolo de pesquisa clínica como um projeto, e então aportar ferramentas de gerenciamento ao estudo ainda na fase de sua elaboração. Esta definição, incorporada ao estudo clínico, permite lidar com a convergência das múltiplas atividades que visam consolidar de forma objetiva e fidedigna a execução do protocolo de estudo, com conseqüente geração de conclusões sólidas e robustas, dentro de um período determinado de tempo (BARBOSA, 2008).

A condução adequada de um protocolo de pesquisa dará o suporte ao projeto para que atinja seus objetivos. Além disso, a garantia de uma gestão efetiva nesta condução, não apenas fortalece a qualidade do gerenciamento dos recursos financeiros, mas também evita a exposição a riscos e mesmo a lesão dos participantes da pesquisa, causados por eventual ineficiência da estrutura ou mesmo das equipes; ou ainda por falta de previsão das necessidades gerais de um projeto (LOUSANA & ACCENTTURI, 2007). Pelo fato do projeto de pesquisa basicamente envolver um complexo desenvolvimento farmacêutico, há a necessidade de integrá-lo também a um gerenciamento adequado para atender a gestão organizacional das múltiplas atividades que representam o desenvolvimento dos ensaios clínicos (QUENTAL & SALLES FILHO, 2006).

O coordenador tem, portanto, um papel fundamentalmente gerencial. E nesta função, o sucesso de sua atividade profissional dentro do centro de pesquisa requer que ele busque as técnicas e ferramentas mais adequadas para cumprir o protocolo. Num contexto como este, o protocolo pode ser considerado como um projeto, e as ferramentas de gerenciamento de projetos podem ser ali incorporadas. Segundo a ISO 10006 de 1997 de Gestão da Qualidade, projeto é definido como: “um processo único consistindo em

um grupo de atividades coordenadas e controladas para início e término, empreendido para o alcance de um objetivo conforme requisitos específicos incluindo limitação de tempo, custo e recurso”.

Segundo o Guia PMBOK (*Project Management Base of Knowledge*), do PMI (*Project Management Institute®*), o gerenciamento de projetos é a aplicação de conhecimentos e habilidades, ferramentas e técnicas às atividades do projeto a fim de alcançar seus objetivos. O gerenciamento requer o aprimoramento de abordagens em áreas específicas e conhecimentos vinculados ao conceito de processo. Essas áreas referenciam à integração dos diversos elementos-chave de um projeto, alguns de caráter essencial, e outros como facilitadores do processo. São eles: integração, escopo, prazos, custos, recursos humanos, aquisições, qualidade, comunicação e riscos (PMBOK, 2000). Isto também descreve o escopo do gerenciamento do projeto e seus processos relacionados, assim como o ciclo de vida do projeto.

Assim, os riscos definem-se como eventos incertos (podem ocorrer ou não), cujas ocorrências podem impactar nos objetivos do projeto. O gerenciamento de riscos consiste em identificar a possibilidade das incertezas e lançar mão de instrumentos para controlá-las. (SALLES *et al*, 2010, PMBOK, 2000).

O gerenciamento de riscos em projetos tem se tornado uma disciplina de intenso interesse nos últimos anos, devido às influências decorrentes da crise econômica mundial de 2008 e os desdobramentos para a reorganização da economia global desde então. Nesse sentido, uma das principais preocupações dos profissionais de projetos tem sido, especificamente, com os processos envolvidos na gestão destes e, em particular, com a efetividade do gerenciamento de riscos (AKINTOVE & MacLEOD, 1997). Hoje, os resultados das avaliações ou mesmo a constatação de perdas de oportunidades são sinais de que tais evidências se tornaram mais intensas (RABECHINI, 2002). De maneira geral, o gerenciamento de riscos vem sendo cada vez mais empregado na maioria das empresas. No entanto, uma das dificuldades encontradas pelos gerentes de projetos é saber quais técnicas e ferramentas possibilitam boas análises sobre os riscos pertinentes ao projeto, quais os seus impactos, e como tratá-los adequada e eficientemente (VARGAS, 2009).

As ferramentas existentes de gerenciamento de riscos têm buscado nova abordagens que possibilitem aos gerentes de projetos analisar os riscos de forma fácil e intuitiva, podendo ou não contar com uma base histórica. Dessa maneira, isso permite

que uma análise de dados de um novo projeto possa ser embasada na comparação com projetos anteriores (já encerrados ou em curso mais avançado), e que se pontue então quais os riscos, a probabilidade da ocorrência destes, e os seus impactos para o projeto. A relação entre a gestão de risco e o nível de sucesso de projetos tem sido investigada por diversos autores, especialmente aqueles envolvidos com a área da Tecnologia da Informação. (BAKKER; BOONSTRA; WORTMANN, 2010; JIANG et al., 2009).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Aplicar o gerenciamento de riscos a um protocolo de estudo clínico como garantia da segurança do Participante da pesquisa com tuberculose e HIV.

2.2 Objetivos específicos

- Levantamento das ferramentas utilizadas na gestão de risco em projetos em geral e seleção daquela mais adequada para ensaios clínicos;
- Aplicação da ferramenta escolhida ao estudo de caso escolhido;
- Elaboração de um Manual Operacional a partir do uso da ferramenta.

3. JUSTIFICATIVA

O Laboratório de Pesquisa Clínica (LAPCLINTB) é um laboratório de pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI). Foi criado no ano 2000 e é um centro de pesquisa dedicado ao estudo da TB, terapias antirretrovirais (TARV) e coinfeção por HIV, sendo este último foco se tornado a sua especialidade, dada a vulnerabilidade dos pacientes.

O crescente número de estudos clínicos gerenciados pelo LAPCLIN TB e a complexidade de se promover uma gestão de qualidade na rotina clínica do Participante da pesquisa no LAPCLINTB, durante um estudo clínico, evidenciam a necessidade de se mitigar as possíveis falhas para a criação de uma rotina mais segura para o Participante.

O presente trabalho pretende colaborar para manter o padrão de qualidade de um estudo clínico quanto aos procedimentos previstos em protocolo, com o objetivo de salvaguardar a segurança do Participante de pesquisa e, também, dos dados do estudo. Espera-se que o resultado desta abordagem também aponte a funcionalidade de uma ferramenta para o gerenciamento de risco e sua utilidade para os estudos clínicos em geral.

4. REVISÃO TEÓRICO-CONCEITUAL

4.1 Gestão de riscos

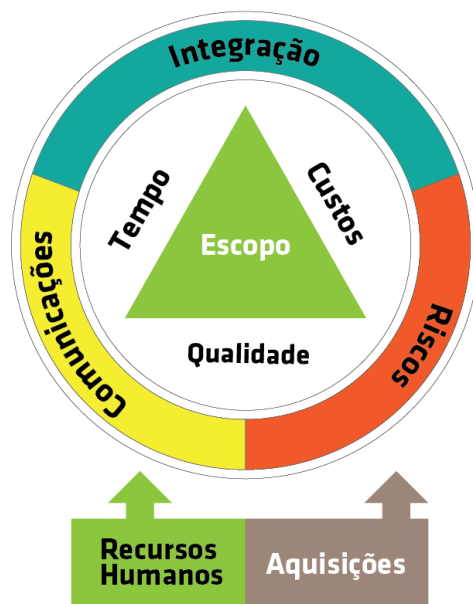
O Guia PMBOK reconhece 47 processos que estão englobados em 5 grupos de processos e 10 áreas de conhecimento que são típicas em quase todas áreas de projetos, conforme explicitado no Quadro 1.

Quadro 1: Conjunto das áreas de conhecimento [própria de acordo/baseado com o PMBOK 5º Edição (2013)]

Grupo de Processos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Iniciação 2. Planejamento 3. Execução 4. Monitoramento e Controle 5. Encerramento
Áreas de Conhecimento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Integração 2. Escopo 3. Tempo 4. Custo 5. Qualidade 6. Recursos Humanos 7. Comunicações 8. Riscos 9. Aquisições 10. Partes Interessadas

Para os Grupos de Processos e as Áreas de Conhecimento, a gestão de riscos parece ser um fator importante. A figura 1 exemplifica que o tempo, custos e qualidade são utilizados para o delineamento o escopo do projeto, o que pode ser considerado como marco zero; já a comunicação, integração e riscos são os responsáveis por movimentarem o triangulo compostos pelos recursos humanos e as aquisições (produtos e serviços) (PMBOK, 2000), conforme demonstrado na figura 1.

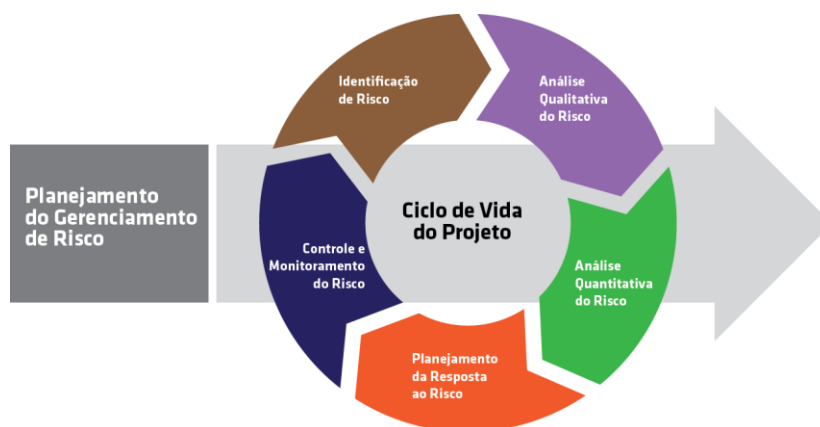
Figura 1: Instituto de Gerenciamento de Projetos



Fonte: (PMI – Project Management Institute).

A figura 2 apresenta uma visão geral dos processos do gerenciamento de riscos segundo o PMBOK. Esses processos não ocorrem isoladamente, mas interagem entre si e também com processos de outras áreas (SALLES; SOLER, 2009). Através dos processos do PMBOK descritos na figura 2, é possível identificar os riscos e mitigá-los dentro de um projeto.

Figura 2 – Processos de Gerenciamento de Riscos do Projeto



Fonte: Processos do Gerenciamento de Risco do Projeto HIRSCHMANN, 2001.

4.2 Técnicas do gerenciamento de riscos pelo PMI

Segundo o PMI, a figura 2 fornece uma visão geral dos processos de Gerenciamento dos riscos do projeto, que são:

Passo 1: Planejar o gerenciamento dos riscos: processo de definição de como conduzir as atividades de gerenciamento dos riscos de um projeto.

Passo 2: Identificar os riscos: processo de determinação dos riscos que podem afetar o projeto e de documentação das suas características.

Passo 3: Realizar a análise qualitativa dos riscos: processo de priorização de riscos para análise ou ação posterior através da avaliação e combinação de sua probabilidade de ocorrência e impacto.

Passo 4: Realizar a análise quantitativa dos riscos: processo de analisar numericamente o efeito dos riscos identificados nos objetivos gerais do projeto.

Passo 5: Planejar as respostas aos riscos: processo de desenvolvimento de opções e ações para aumentar as oportunidades e reduzir as ameaças aos objetivos do projeto.

Passo 6: Controlar os riscos: processo de implementar planos de respostas aos riscos, acompanhar os riscos identificados, monitorar riscos residuais, identificar novos riscos e avaliar a eficácia do processo de gerenciamento dos riscos durante todo o projeto.

Conforme descrito acima, existem duas maneiras de ponderar o risco: qualificando-o ou quantificando-o. As duas formas não precisam ser utilizadas mutuamente, ainda que uma possa complementar a outra (VARGAS,2009). As ferramentas qualitativas podem ser utilizadas para pré-selecionar os riscos, seguindo-se com a quantificação daqueles selecionados. De qualquer maneira, a mensuração dos riscos é relevante, uma vez que, além dos condicionadores acima mencionados (Tempo, Escopo, Custo e Qualidade), os riscos interferem drasticamente nos resultados financeiros do projeto.

Segundo Drucker, “não se gerencia aquilo que não pode ser medido”. Assim, observa-se que, para gerenciar um projeto, é necessário gerenciar as incertezas e, para isso, elas devem ser medidas (VARGAS, 2009).

De acordo com o PMBOK (2013), as principais técnicas e ferramentas do Plano Gerencial de Risco são:

- a) **Reuniões de planejamento:** Momento no qual o gerente de projetos se reúne com os líderes de equipe do projeto e organizam um plano para o gerenciamento dos riscos podendo utilizar *inputs* também, se necessário.
- b) **Revisão da documentação:** Revisão de todo o escopo do projeto, pesquisa em projetos anteriores e outras informações.
- c) **Técnicas de informação garantida:**
 - Brainstorming: Lista de riscos que pode ser utilizada para os processos qualitativo e quantitativo (PMBOK, 2000; DINSMORE, 2005).
 - Técnica de Delphi: Permite descobrir a opinião de especialistas no gerenciamento dos riscos, porém permanecendo aqueles em anonimato (PMBOK, 2013; DINSMORE, 2005).
 - Entrevistas: Técnica simples, onde os riscos podem ser identificados na medida em que os gerentes de projetos e/ou especialistas da área, com base nas suas experiências, podem fornecer informações úteis ao entrevistador.
 - Análise de SWOT: ferramenta simples para fazer análise do ambiente, podendo ser aplicada para análise de riscos onde as fortalezas e as fraquezas se relacionam com o ambiente interno, e as oportunidades e ameaças estão relacionadas aos fatores externos (*SWOT = Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threat; em português FOFA = Forças, Oportunidades, Fraquezas, Ameaças*)
 - Checklist: Ferramenta para identificação de riscos através de históricos e desempenho de projetos anteriores, similares ou de outras fontes de informação.
 - Análise de hipótese e premissas: Essa técnica explora a validade das hipóteses, identificando os riscos ao projeto como imperfeições, inconsistências ou falta de hipóteses.
 - Diagrama de causa e efeito (espinha de peixe ou fishbone e diagrama de Ishikawa): Identifica e arranja as causas de um evento ou problema ou um resultado. Essa técnica irá ilustrar hierarquicamente as causas de um

problema, de acordo com o nível de detalhe ou de importância (SALLES *et al.*, 2010).

- d) Análise qualitativa dos riscos:** parâmetros de probabilidades e impactos são expressos por um sistema de avaliação que faz uso de uma legenda, em escala categórica ordinal, composta por adjetivos tais como:
- Alto, médio ou baixo (pouca precisão) ou então, muito alto, alto, médio, baixo ou muito baixo;
 - Cores;
 - Escala numérica de 0 a 1, atribuindo um grau para denotar ordenamento de mérito;
- e) Análise quantitativa dos riscos:** Os parâmetros de probabilidade e impacto são expressos por meio de valores numéricos. Nesse contexto a probabilidade do risco será sempre um percentual, que significa a chance da principal causa de o risco acontecer. As principais técnicas são:
- Entrevistas: Utilizada para quantificar a probabilidade dos riscos e o impacto nos objetivos do projeto.
 - Opiniões especializadas: Especialistas nos assuntos internos ou externos validam os dados e as técnicas
 - Análise de sensibilidade: auxilia na determinação dos riscos que apresentam maior impacto potencial no projeto. Ela examina a extensão com que a incerteza de cada elemento do projeto afeta o objetivo que está sendo examinado quando todos os outros elementos incertos são mantidos em seus valores de linha de base. Uma representação típica da análise de sensibilidade é o “Diagrama de Tornado”, que é útil para comparar a importância relativa das variáveis que possuem um alto grau de incerteza com as que são mais estáveis (PMI, 2013).
 - Modelagem e simulação: Traduz as incertezas especificadas em um nível do projeto para seu impacto no objetivo do projeto. Geralmente utiliza-se a técnica de Monte Carlo (PMI, 2013).

No caso da pesquisa clínica, a regulamentação brasileira, especialmente nos últimos anos, tem apresentado alguns entraves que podem impactar no início dos estudos no país, tornando a fase de obtenção das aprovações iniciais um risco identificável. Este risco pode ser minimizado, por exemplo, pela gestão adequada das

fases regulatórias dos estudos clínicos. Isso inclui a seleção das partes interessadas, que devem apresentar alguns pré-requisitos como pró-atividade e prestatividade, os quais contribuirão potencialmente para a diminuição da morosidade dos tempos regulatórios e o sucesso da gestão da fase inicial dos projetos de pesquisa (PORTO, 2009).

Os pontos suscetíveis a risco dentro de um projeto de pesquisa clínica terão sempre impactos sobre pelo menos um dos condicionadores dos resultados do projeto: o tempo, o custo, o escopo ou a qualidade. O risco poderá ter uma ou mais causas e um ou mais impactos. Por exemplo, uma causa pode ser: “falta de mão de obra qualificada no centro de pesquisa” e o risco poderá ser “escolha inadequada da mão de obra” e, por consequência, o impacto seria “prejuízo no cumprimento dos prazos e qualidade das atividades estipuladas no protocolo clínico”.

Atualmente, a garantia da qualidade dos estudos clínicos é pautada pela implementação da MONITORIA nos estudos clínicos. A monitoria tem a finalidade de verificar se as práticas éticas e os padrões científicos do estudo estão sendo cumpridos (ROMERO, 2013; EMEA, 1997). Assim, o monitoramento é uma ferramenta de controle para avaliar se as atividades do estudo estão sendo realizadas conforme foi planejado, de maneira que as deficiências possam ser identificadas e corrigidas. Os resultados do monitoramento determinarão se ações adicionais (por exemplo, treinamento de investigadores clínicos e da equipe, clarificação dos requisitos do protocolo, etc.) são essenciais para garantir a proteção dos indivíduos e a qualidade dos dados nos locais (FDA, 2013).

A função do monitor é de auxílio ao pesquisador na condução de um projeto de pesquisa, o qual deve seguir padrões de qualidade internacionais, tais como Boas Práticas Clínicas. O monitor atua no centro de pesquisa na prevenção de erros, assim como desvios em relação aos procedimentos definidos pelo protocolo da pesquisa (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA SAÚDE, 2005).

Um exemplo da gestão de riscos em estudos clínicos é a pressão de órgãos reguladores para a adoção de técnicas de monitoramento mais eficazes, produzindo uma onda de apoio à Monitoria Baseada em Riscos (MBR) (MRC/DH/MHRA Joint Project, 2011). A MBR reside na identificação de riscos associados às atividades e/ou processos críticos do estudo clínico com o objetivo de se desenvolver um monitoramento estratégico da condução das atividades dentro do centro de pesquisa.

Desde 2011, a agência dos EUA responsável por regulamentar medicamentos e alimentos *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia de Medicina

(EMA), responsáveis pela avaliação e supervisão de medicamentos de uso humano e veterinário, vêm debatendo essa abordagem, através da divulgação de diretrizes e guias. Inicialmente disponíveis em versões preliminares, o FDA publicou sua versão final sobre o assunto em agosto de 2013 (FDA, 2013).

Somente o monitoramento ou a supervisão de maneira isolada, não poderia garantir a qualidade, que é o objetivo máximo a ser construído dentro de um ensaio clínico. O FDA recomenda uma abordagem de “gestão do risco da qualidade para ensaios clínicos” e considera a necessidade de outro guia adicional descrevendo essa abordagem (VALENCIA & PIZON, 2009).

As abordagens baseadas no risco, com foco em elementos mais críticos e processos necessários para atingir os objetivos do estudo, parecem ser mais perspicazes do que as visitas de monitoria que vêm sendo conduzidas tradicionalmente (EMEA, 1997; FDA, 2013).

4.3 Monitoria baseada em riscos

A agência dos EUA responsável por regulamentar medicamentos e alimentos *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia de Medicina (EMA), responsável pela avaliação e supervisão de medicamentos de uso humano e veterinário, vem discutindo a abordagem da verificação dos riscos nos estudos clínicos através da Monitoria Baseada em Risco (MBR) desde 2011, através da divulgação de diretrizes e guias (ainda em versões preliminares).

O FDA recomenda que cada patrocinador elabore um plano de monitoramento que seja adaptado para a proteção do indivíduo. Esse plano deve identificar os vários métodos e ferramentas que serão utilizados no estudo, assim como as razões para sua utilização.

A MBR deve identificar os riscos associados às atividades e ao monitoramento dos seus processos críticos estratégicos. Neste sentido, o fluxo de monitoria é voltado para a identificação das áreas de maior risco, utilizando essas informações como base para um programa de monitoramento personalizado. Para a identificação de risco, o Guia de MBR de 2013 apresentado pelo FDA, recomenda alguns processos, que normalmente são identificados como críticos, como:

- Verificação do processo de consentimento;
- Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão dos participantes de pesquisa;
- Procedimentos para documentar a responsabilidade e administração adequada do produto em investigação (assegurando a integridade da randomização em nível local, se for o caso);
- Conduta e documentação de procedimentos e avaliações relacionadas com:
 - desfecho(s) do estudo,
 - avaliações de segurança necessárias descritas no protocolo,
 - avaliação, documentação e relato dos eventos adversos graves e eventos adversos imprevistos e saída precoce do estudo, especialmente quando esteja relacionada a um evento adverso;
- Conduta e documentação de procedimentos essenciais para a integridade dos ensaios, tais como garantir o cegamento do estudo, tanto localmente como em nível de patrocinador, quando aplicável.

A abordagem baseada no risco para monitoramento não sugere menos vigilância na supervisão dos estudos clínicos, mas sim a salienta. Daí a pertinência de avaliar as atividades de supervisão do patrocinador quanto à prevenção dos riscos importantes e suscetíveis para a qualidade dos dados, dos processos fundamentais para a proteção dos seres humanos, e da integridade dos ensaios clínicos.

As abordagens baseadas no risco para o monitoramento, com foco em elementos mais críticos dentro dos processos necessários para atingir os objetivos do estudo, parecem ser mais perspicazes e impactar na condução de um estudo, levando em consideração as visitas de monitoria que vem sendo conduzidas tradicionalmente (EMEA, 1997; FDA, 2013).

No intuito de entender as práticas de gerenciamento de riscos em projetos e avaliar a aplicabilidade de uma ou mais ferramentas a um estudo clínico, algumas delas, usualmente utilizadas para o gerenciamento de riscos dentro da indústria farmacêutica, serão verificadas. O presente trabalho se propõe a realizar uma revisão bibliográfica das principais técnicas e ferramentas de gerenciamento de riscos permitindo aos gerentes de projetos de estudos clínicos a possibilidade de implementação de uma ou mais ferramentas que melhor atendam a um estudo clínico.

4.4 Mapeamento dos processos e gerenciamento de riscos nos projetos de estudos clínicos

Nos dias atuais, a pesquisa clínica vem sendo cada vez mais inserida como prestação de serviço por empresas especializadas, como por exemplo as ORPCs (Organização Representativa de Pesquisa Clínica) (ROMERO, 2013). Atualmente, os órgãos e empresas que executam pesquisa clínica estão se esforçando cada vez mais para a implementação de sistemas de gestão da qualidade, como mostra o último ciclo de pesquisas realizado pela ISO (ISO, 2003). Assim, seja pela questão da qualidade necessária aos resultados, seja pelo investimento do patrocinador, existe hoje uma premência por metodologias que permitam a contínua avaliação, análise e melhoria do desempenho dos processos-chaves da organização, ou seja, aqueles que mais impactam na satisfação dos clientes (MELLO et al., 2002). As ferramentas e técnicas usadas nesta metodologia podem auxiliar as empresas a conhecerem os atores principais, seus processos e seus clientes (aqueles que receberão os produtos). Shostack (1984), em meados da década de 80, já considerava que a maior causa da falha em serviços era a falta de um método sistemático para o projeto e o controle de seus processos. Além disso, a gestão por processos proporciona definir a melhor maneira e a sequência adequada para a realização de cada atividade do processo (mapeamento dos processos), assim como dos indicadores gerenciais que possibilitarão a medição, análise e melhoria de cada processo.

4.5 Gestão de risco para Qualidade

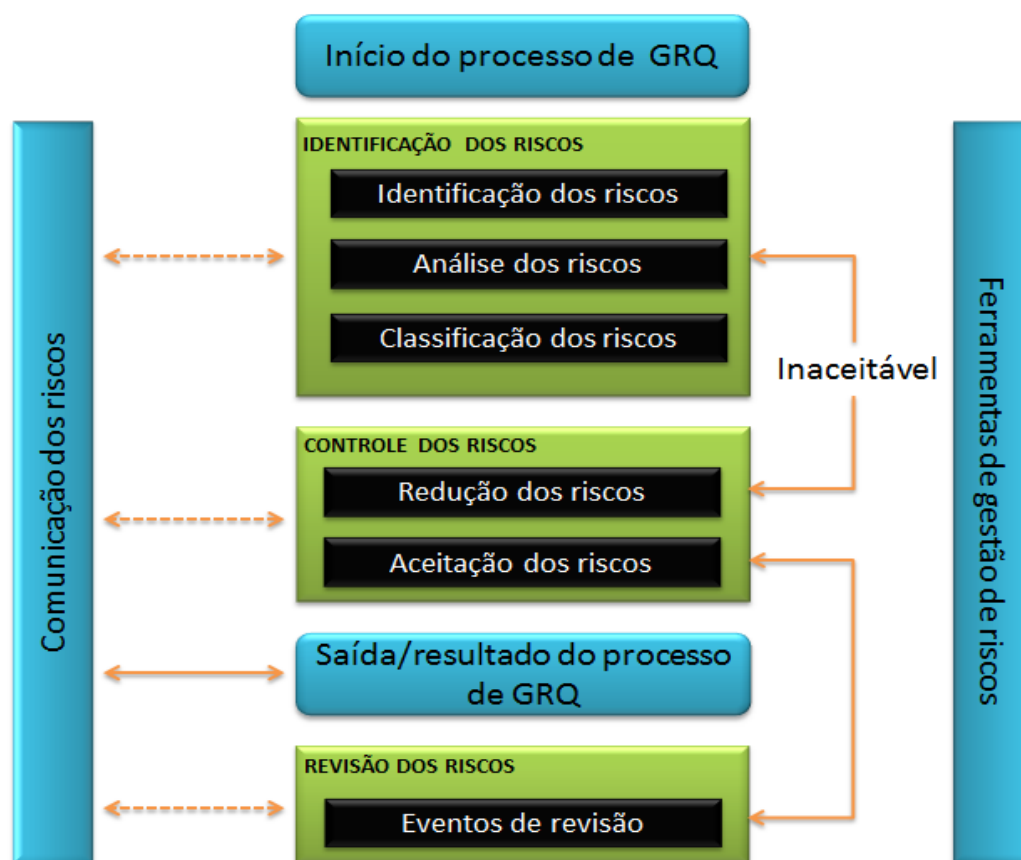
Em 2005, o ICH publicou um guia no qual aborda o gerenciamento dos riscos pela Indústria Farmacêutica. Nesta linha, os princípios de gestão de riscos são efetivamente utilizados em muitas áreas de negócio e do governo dos EUA, incluindo a áreas financeira, seguros, segurança no trabalho, saúde pública, e farmacovigilância. Embora existam alguns exemplos do uso da gestão de risco na garantia da qualidade na indústria farmacêutica de hoje, eles são limitados e não representam cabalmente as possibilidades de contribuição que a gestão de risco tem para oferecer. Além disso, a

importância dos sistemas de qualidade já é bem reconhecida na indústria farmacêutica e está se tornando evidente que a gestão dos riscos é um componente valioso para um Sistema de Qualidade eficaz.

O Guia de qualidade do ICH denominado Quality 9 (Q9), especificamente, fornece orientações sobre os princípios e algumas das ferramentas de gerenciamento de riscos de qualidade que podem permitir que as decisões baseadas risco mais eficazes e coerentes, tanto pelos órgãos reguladores quanto pela indústria; como por exemplo, em relação à qualidade da matéria prima e do produto final (medicamentos) em todo o ciclo de vida do produto.

A figura 3 apresenta uma visão geral dos processos do gerenciamento de riscos na qualidade segundo o Q9 do ICH. Os processos de gerenciamento de riscos não ocorrem isoladamente, mas interagem entre si, e também com processos de outras áreas (VARGAS, 2009). Além disso, é realizada de cima para baixo, acompanhando o sentido das setas. Contudo, são previstos retornos às etapas anteriores, sempre que se perceba a necessidade de apuração de informações adicionais ou de revisão de constatações anteriores. O termo “inaceitável” na figura não se refere apenas a requisitos regulatórios, mas também à necessidade de rever o processo de avaliação de risco.

Figura 3 – Processos de Gerenciamento de Riscos na Qualidade



Fonte: Q9 ICH (2005)

4.6 Gestão dos riscos na monitoria baseada em riscos

Em acordo com a recomendação do FDA, a elaboração do plano de monitoramento deve incluir uma mistura prática da monitoria centralizada com a monitoria local, promovendo a identificação dos vários métodos e ferramentas a serem utilizados, assim como as razões da utilização pretendida. Conforme o Q9 do ICH, é possível delinear os processos para o gerenciamento dos riscos, pela identificação, avaliação e planejamentos destes.

Visando identificar os riscos, o Guia apresentado pelo FDA estabelece alguns processos, normalmente identificados como críticos, entre eles:

- Verificação do processo de aplicação do TCLE.
- Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão dos participantes de pesquisa.
- Checagem dos procedimentos para documentar a responsabilidade e administração adequada do produto em investigação (assegurando a integridade da randomização no nível local, se for o caso).
- Checagem da conduta e documentação de procedimentos e avaliações relacionados com (i) o desfecho do estudo; (ii) as avaliações de segurança necessárias descritas no protocolo; (iii) a avaliação, documentação e relato dos eventos adversos graves e eventos adversos imprevistos e saída precoce do estudo, especialmente quando a mesma está relacionada a um evento adverso.
- Verificação da conduta e da documentação de procedimentos essenciais para a integridade dos ensaios, tais como a garantia do estudo cego, tanto localmente como em nível de patrocinadores, quando aplicável.

4.7 Ferramentas para análise de risco

As ferramentas de análise de risco foram desenvolvidas com o objetivo de auxiliar a tomada de decisões no que tange ao levantamento e da gravidade dos riscos. O objetivo é evitar os possíveis impactos negativos do projeto e sua execução sobre pessoas, instalações, equipamentos ou processos/produto. Em geral, as ferramentas são extremamente flexíveis e úteis e, a depender da sua complexidade, um determinado projeto pode requerer o arranjo entre diferentes ferramentas de análise de risco.

Segundo o Q9/ICH, existem ainda outras ferramentas bastante utilizadas para avaliar projetos dentro da gestão da qualidade, principalmente para o caso específico na Indústria Farmacêutica. Dentre elas, entre as mais utilizadas na avaliação de risco, destacam-se: (i) Análise de Modo e Efeitos de Falha (*Failure Mode Effects Analysis – FMEA*) e Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA*); (ii) Análise de Árvore de Falhas (*Fault Tree Analysis – FTA*); (iii) Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (*Hazard Analysis and*

Critical Control Points – HACCP); (iv) Análise de Perigos de Operabilidade (*Hazard Operability Analysis – HAZOP*); (vii) Análise Preliminar de Risco (*Preliminary Hazard Analysis – PHA*); (vi) Classificação e Filtragem de Riscos (*Risk Ranking and Filtering*) (ICH Q9, 2005).

As ferramentas existentes são conjunto de metodologias que se adequam às análises de riscos em processos variados, mediante suas especificidades; ou seja, cada estudo pode requerer a ferramenta que lhe seja mais apropriada, a partir das características que se quer focar em cada caso, lembrando que elas foram desenvolvidas para processos relacionados à indústria farmacêutica (ICH Q9, 2005). Abaixo segue um resumo de cada uma dessas ferramentas recomendadas pelo ICH:

4.7.1 Análise de Árvore de Falhas (Fault Tree Analysis – FTA)

A FTA foi escolhida para a análise da confiabilidade em sistemas por apresentar uma particularidade que o difere das outras ferramentas. Ela permite relacionar causa-efeito dos eventos, possibilitando obter um maior conhecimento do funcionamento do sistema e dos mecanismos das falhas, facilitando seu uso com as técnicas e ferramentas *FMEA* e o diagrama de Ishikawa.

A FTA é frequentemente usada como um método de avaliação qualitativa, para auxiliar a compreensão de como um sistema pode falhar, e que medidas podem ser usadas para superar as causas da falha. Essa ferramenta também pode ser usada para uma avaliação quantitativa, em que as causas da falha do sistema são gradualmente separadas em um aumento do nível hierárquico até alcançar um nível, no qual os dados de confiabilidade são suficientes ou precisos para ser feita uma avaliação quantitativa (BILLINTON & ALLAN, 1985).

Os benefícios da FTA são: (i) auxiliar a identificação dos modos de falha; (ii) apontar os aspectos importantes do sistema para a falha de interesse; (iii) fornecer auxílio gráfico para dar visibilidade às mudanças necessárias; (iv) fornecer opções para análise de confiabilidade quantitativa e qualitativa; (v) permitir ao analista concentrar-se em uma falha do sistema por vez e (vi) facilitar o entendimento do comportamento do sistema.

4.7.2 Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (Hazard Analysis and Critical Control Point – HACCP)

Esta ferramenta pode ser utilizada para identificar e gerenciar os riscos associados a perigos físicos, químicos e biológicos, uma vez que o método prevê a distribuição dos perigos entre essas três classes.

A HACCP engloba os seguintes passos: (i) análise de perigos e identificação de medidas preventivas para cada etapa do processo; (ii) determinação dos pontos críticos de controle; (iii) definição dos limites para todos os pontos críticos de controle; (iv) estabelecimento de um sistema para monitorar os pontos críticos de controle; (v) estabelecimento de ações corretivas; (vi) desenvolvimento de um sistema para verificação do desempenho de HACCP e (vii) estabelecimento de um sistema de manutenção dos registros (FDA, 1997).

4.7.3 Análise de perigos e identificação de medidas preventivas para cada etapa do Processo

Sempre que possível, na condução da análise de perigos, devem incluir-se:

- a) A probabilidade de ocorrência do perigo e a gravidade dos efeitos adversos à saúde;
- b) A avaliação qualitativa ou quantitativa da presença do perigo;
- c) A sobrevivência ou multiplicação dos microrganismos em análise;
- d) A produção ou persistência de toxinas, agentes físicos ou químicos no alimento;
- e) As condições que possam conduzir aos perigos descritos em a-d.

Devem ser consideradas as medidas de controle que possam ser aplicadas para cada perigo, considerando que para controlar um perigo específico, pode ser necessária mais de uma medida de controle e, também, mais de um perigo pode ser controlado por uma mesma medida de controle.

4.7.4 Análise de Perigos de Operabilidade (Hazard Operability Analysis – HAZOP)

A ferramenta HAZOP parte do pressuposto que os eventos considerados de risco são causados por desvios da concepção de projeto ou de funcionamento. Para identificação dos perigos, o método propõe uma discussão em grupo para encontrar a solução para um dado problema, por meio da geração indiscriminada de ideias em torno do tema (*brainstorming*), utilizando palavras guias (como não, mais, exceto, parte de) aplicado a parâmetros relevantes.

Aplica-se especialmente a processos produtivos, incluindo produção terceirizada, fornecedores, equipamentos e instalações, sendo principalmente utilizada na indústria farmacêutica para balizar a segurança dos processos. O resultado de uma análise HAZOP é uma lista de operações críticas para o gerenciamento de riscos (adaptado de CEI IEC 61882, 2001).

4.7.5 Classificação e Filtragem de Riscos (Risk Ranking and Filtering)

A Classificação de Risco é uma ferramenta para comparação de riscos, que envolve a partição de uma questão básica de risco em quantos componentes forem necessários para apreender os fatores envolvidos no risco. Estes fatores são, então, combinados em uma única pontuação de risco relativo, usada para classificá-los. Esta ferramenta consiste na aplicação de fatores de ponderação à pontuação de riscos, o que pode ser utilizado para ajustar a classificação aos objetivos de gestão. É adequada às situações onde se exige classificar riscos avaliados quantitativamente em conjunto com outros avaliados qualitativamente (adaptado de PQRI, 2005). Esta ferramenta direciona maior atenção para os riscos mais críticos do sistema, desmembrando o risco global em componentes para entender os fatores envolvidos no risco.

Conforme o nível de risco consegue-se diferenciar aqueles que: (i) necessitam de análise adicional ou mais detalhada; (ii) necessitam de controle primordial; (iii) devem ser referidos a um nível mais alto de gestão e (iv) não precisam de maior consideração no momento.

Quadro 2: Matriz de Risco (Probabilidade x Gravidade).

Gravidade	Probabilidade		
	Baixa	Média	Alta
Alto potencial de impacto na qualidade do produto	Risco médio	Risco alto	Risco alto
Médio potencial de impacto na qualidade do produto	Risco médio	Risco médio	Risco alto
Baixo potencial de impacto na qualidade do produto	Risco baixo	Risco baixo	Risco médio

Adaptado de http://www.pqri.org/pdfs/MTC/Risk_Rank_Filter_Training_Guide.pdf

4.7.6 Análise Preliminar de Risco (Preliminary Hazard Analysis – PHA)

A PHA, ou também Análise Preliminar de Risco (APR), é uma ferramenta apropriada para ser empregada na fase inicial de concepção e desenvolvimento de projetos, e tem base na determinação dos possíveis riscos. Ela não exclui a necessidade de outros tipos de avaliações de riscos. Ao contrário, é uma precursora de outras análises.

As principais vantagens da APR são: (i) identificação com antecedência e conscientização dos perigos em potencial por parte da equipe de projeto, e (ii) identificação e/ou desenvolvimento de diretrizes e critérios para a equipe de desenvolvimento do projeto/ processo seguir. Assim, à medida que o projeto se desenvolve, os perigos principais podem ser eliminados, minimizados ou controlados logo de início (AMORIM, 2010).

A APR apresenta uma listagem dos perigos associados aos elementos do sistema, como estruturado no momento da concepção ou no início do projeto. Na proporção que os perigos são identificados, os efeitos, as causas em potencial e a gravidade dos riscos, assim como as possíveis medidas corretivas e/ou preventivas, são também apresentados.

A identificação dos perigos, eventos iniciadores em potencial e outros eventos capazes de gerar consequências indesejáveis, são o processo do APR. Os critérios de projeto ou alternativas para eliminar ou reduzir os perigos capazes de determinar um nível de riscos excessivamente elevado para o projeto, devem ser analisados pelos analistas igualmente (AMORIM, 2010).

São mostrados em formulário próprio os resultados da APR, apresentando os perigos identificados; as causas; o modo de detecção; efeitos potenciais; categorias de frequência, gravidade e risco; as medidas corretivas/preventivas e o número do cenário.

4.7.7 Análise de Modo e Efeito de Falha (Failure Mode Effects Analysis – FMEA)

A ferramenta *FMEA* teve originalmente a finalidade de auxiliar na previsão de falhas em equipamentos (HELMAN, 1995 APUD FERRARI, MARTINS e TOLEDO, 2001). Essa técnica pode reduzir satisfatoriamente a probabilidade de um determinado item ou processo vir a falhar. Essa é uma ferramenta indutiva que analisa sistematicamente todos os modos de falha de um sistema, identificando os efeitos dessa falha sobre outros itens e sobre o sistema, de maneira geral.

A ferramenta *FMEA* fornece uma estimativa dos potenciais modos de falha em um processo e seus prováveis efeitos nos resultados ou no desempenho do produto/processo. Uma vez estabelecidos os modos de falha, a redução de risco pode ser utilizada para eliminar, conter, reduzir ou controlar as falhas potenciais.

Este método prevê a divisão de processos complexos em etapas mais facilmente manejáveis, visando facilitar a identificação dos modos de falha, dos fatores que levam às possíveis falhas e os prováveis efeitos.

Apesar de ter sido desenvolvida com um enfoque no projeto de novos produtos e processos, a metodologia *FMEA*, pela sua grande utilidade, passou a ser aplicada em outros campos. Atualmente, é utilizada também para diminuir a probabilidade de falha em processos administrativos e em aplicações específicas, tais como análises de fontes de risco em engenharia de segurança e na indústria de alimentos (TOLEDO e AMARAL, 2010).

Para realização do *FMEA* é necessário a representação gráfica (p. ex. fluxograma) do sistema em níveis crescentes de detalhamento, até atingir as unidades mais elementares do sistema. A análise começa a partir dessas unidades mais elementares e o efeito de um modo de falha de um determinado item do sistema pode se tornar a causa de um modo de falha na etapa imediatamente posterior desse sistema (IEC 60820/2006).

Os **objetivos** da FMEA incluem:

- Identificação dos modos de falhas;
- Avaliação das possíveis causas das falhas;
- Avaliação dos efeitos das falhas;
- Avaliação de como essas falhas podem ou não serem detectadas;
- Redução da probabilidade da ocorrência de falhas;
- Redução da probabilidade de falhas potenciais (ou seja, que ainda não tenham ocorrido);
- Aumento da confiabilidade por meio da análise das falhas que já ocorreram;
- Redução dos riscos de erros e aumento da qualidade no processo.

Os **tipos** de FMEA são classificados da seguinte maneira:

- FMEA produto: Serão falhas que poderão ocorrer com o produto durante o processo e os modos de falhas avaliados serão voltados para o produto.
- FMEA processos: São consideradas as falhas no planejamento e na execução do processo, sendo o objetivo da análise evitar as falhas no processo com base nas não conformidades do produto.
- FMEA de procedimentos administrativos: Analisa também as falhas potenciais no processo com os mesmos objetivos das análises anteriores.

No presente estudo, a FMEA foi aplicada aos processos, uma vez que existe um processo pré-estipulado para cada visita do Participante da pesquisa ao centro coletor de dados.

O formulário FMEA

Foi a base para a aplicação desta metodologia *FMEA*, pois incorpora definições de cada termo, conforme apresentado na Figura 4. Esse formulário pode ser adaptado conforme a necessidade de cada gestor.

Figura 4 - Modelo de Planilha da Análise Preliminar de Riscos - *FMEA*

Análise Preliminar de Risco							
Subsistema:			Equipe:			Data:	
Perigo	Causas	Consequências	Frequência	Severidade	Risco	Recomendações	Referência

Fonte: AMORIM, 2010

A partir desse formulário, que traduz em si a aplicação da *FMEA*, cada coluna foi definida e, de maneira precedente, foi montado um fluxograma que evidenciou a ordem de preenchimento do formulário baseada em perguntas feitas pelo grupo em cada etapa. O grupo seguiu respondendo cada uma destas perguntas, preenchendo-se as colunas do formulário com as respostas encontradas por meio de consenso, com a discussão realizada pelo grupo obedecendo a ordem do fluxograma. Deve-se ter a convicção que a análise *FMEA* é muito mais do que apenas preencher um formulário; o seu real valor está na discussão e reflexão dos membros do grupo sobre as falhas potenciais do produto/processo, aliados às ações de melhoria propostas consensualmente. Para se aplicar a análise *FMEA*, o grupo de trabalho definiu função ou característica daquele produto/processo. Este grupo relacionou todos os tipos de falhas que ocorreram, além de descrever, para cada tipo de falha, suas possíveis causas e efeitos; e também relaciona ou as medidas que já foram tomadas para a detecção e prevenção de falhas.

Um dos principais elementos da *FMEA* é a classificação dos modos de falha em “itens de classificação”, que definem três pontos: o impacto de um modo de falha (gravidade), a capacidade de detecção (Detecção) para este modo de falha e a frequência (Ocorrência) que a falha pode ocorrer. O produto destes três valores, cria o NPR (Número de Prioridade de Risco) ou RPN (Risk Priority Number). A função do NPR é priorizar os riscos mais críticos, com maior chance de ocorrência e menor probabilidade de detecção.

Isso ocorre através da multiplicação dos valores obtidos de uma escala (p.ex. 0 a 10), associados à probabilidade, gravidade e capacidade de detecção. Nos dois primeiros, a escala é crescente, e na detecção é decrescente, pois quanto maior a capacidade de detecção do problema, menor o risco (ISO 31010/2012).

Com o cálculo e análise do NPR e dos índices parciais obtidos, consegue-se quantificar a amplitude relativa de cada falha e realizar uma ordenação e escalonamento das prioridades das ações a desenvolver, no sentido de reduzir ou minimizar os efeitos que certas falhas podem originar (LAYZELL & LEDBETTER, 1998).

4.7.8 Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA)

A Análise da Criticidade de Modo e Efeitos de Falha (FMECA) corresponde a uma ampliação de FMEA, ao incorporar a investigação do grau de gravidade das consequências, suas probabilidades de ocorrência e sua detecção. Desse modo, essa ferramenta pode ser útil na identificação de setores onde ações preventivas adicionais podem ser adequadas para minimizar os riscos (IEC 60812/2006).

Os métodos mais comuns para avaliação da criticidade são (i) índice de criticidade do modo; (ii) nível de risco e (iii) número de prioridade de risco (NPR).

O índice de criticidade é uma medida da probabilidade de o modo de falha ocorrer e das consequências desta falha para todo o sistema.

O nível de risco é o produto da combinação da probabilidade do modo de falha com as consequências ou efeitos da falha. É utilizado em sistemas de equipamentos ou processos nos quais as consequências dos modos de falha são diferentes.

A opção de se aplicar um *FMECA* ao invés de *FMEA* está centrada, em controlar a gravidade e a probabilidade de ocorrência. Esta necessidade está mais fortemente presente nos itens reparáveis e em sistemas de produção contínua. No presente trabalho a ferramenta *FMECA* não foi utilizada.

5. METODOLOGIA

5.1 Seleção da ferramenta a ser utilizada

Três fontes de metodologias de análise de riscos foram prospectadas, conforme contidas no PMBOK, no Q9, e nas noções de MBR (Monitoria Baseada em Risco). O PMBOK foi útil para fornecer as noções de gerenciamento de riscos, que é uma das 10 áreas sistematizadas como as mais importantes na gestão de projetos. Uma vez que um estudo clínico pode ser apresentado como um projeto, as definições contidas no PMBOK naturalmente permitem que se efetuem análise de riscos para esses casos. Para além da relevância da monitoria nos estudos clínicos, a MBR demonstra que já existe uma preocupação do FDA e dos pesquisadores com a necessidade de uma abordagem de riscos durante os estudos clínicos (FDA, 2013). O Q8 do Guia ICH, por exemplo, aborda a importância de se determinar e avaliar corretamente as especificações e os atributos críticos da qualidade dos insumos e medicamentos, assim como ‘o ciclo de vida do produto’ que objetiva tratar os aspectos da qualidade para o desenvolvimento farmacêutico. O Q9 traz de maneira mais sintetizada os meios de como avaliar o risco por ferramentas de qualidade utilizada pelo setor produtivo farmacêutico. Visto que o ensaio clínico é uma etapa que antecede o registro e a produção em larga escala de medicamentos, foram verificados no Q9 a disponibilidade de instrumentos que seriam adequados em uma análise de risco aplicada aos estudos clínicos (Quadro 1).

Quadro 3 - Metodologias mais comuns de análise de risco e citadas no Q9 (adaptado de LabCompliance, 2010).

	PHA	HACCP	FTA	HAZOP	RISK RANK AND FILTERING	FMEA FMECA
PRINCIPIO	Ferramentas indutivas qualitativas	Prevenir os riscos conhecidos para reduzi-los nos pontos de controle específicos	Gráfica, dedutiva, ferramenta estruturada	Identificação de todos os desvios acreditáveis que possam conduzir a eventos perigosos ou a problemas operacionais	Elege e pondera riscos avaliados quantitativamente em conjunto com outros avaliados qualitativamente	Ferramenta indutiva estruturada. Pode ser qualitativa e quantitativa
VANTAGENS	Facilmente adaptável à maioria das situações.	Processo de gestão integral de riscos. Específica e flexível. Foco na prevenção. Manutenção de registros para questões de conformidade e responsabilidade do produto.	Uso de diagrama de árvore de falhas com símbolos padronizados que mostram o percurso desde o evento básico até o evento indesejado.	Sistematicidade, flexibilidade e abrangência de perigos e problemas operacionais. Maior entendimento do funcionamento da unidade.	Aceita alto grau de complexidade. Flexível. Faz uso de escala para incluir múltiplos fatores de risco. Pode ser usado como uma variedade de critérios de avaliação quantitativos e qualitativos.	Universal e pode-se fazer uso de escala, por exemplo, para alto nível e avaliação detalhada do risco. Elevada flexibilidade por sua ampla aplicação. Utiliza maneira prospectiva. Pode evidenciar deficiências que não haviam sido contempladas anteriormente.
LIMITAÇÕES	Relativamente desestruturada, portanto pode eventualmente não cobrir perigos potenciais	Requer informações detalhadas sobre produtos e processos	Pode tornar se muito complexa por focar em uma falha de cada vez	Avalia apenas as falhas de processo para determinar as potenciais anormalidades de engenharia. Requer uma equipe multidisciplinar com larga experiência para implementação da técnica	Pode exigir um esforço significativo para estabelecer fatores e critérios de risco. Pode exigir um esforço significativo para desmembrar o risco em muitos fatores. Pode ser difícil correlacionar diretamente com riscos absolutos.	Ferramentas não consideram questões operacionais ou de desempenho do operador. Não mostra a interação entre os eventos.
FERRAMENTAS	Desenhos e Quadros.	Diagrama de processo detalhado. Quadros.	Gráficos com símbolos padronizados. Software dedicado recomendado	Uso de um conjunto de palavras guias aplicadas a pontos críticos do sistema.	Recomendado software dedicado ao tema	Quadros
PRINCIPAL APLICAÇÃO	- Instalações. - Produtos. - Sistemas (em fase de projeto ou desenvolvimento).	Todas as etapas de um processo.	- Instalações. - Produtos. - Sistemas (em fase de projeto ou desenvolvimento)	- Instalações - Equipamentos.	- Em um sistema com riscos muito variáveis entre si e com consequências muito diversas. - Em priorização de auditorias.	- Produtos. - Processos. - Maquinário. - Instalações. - Sistemas.
CARACTERÍSTICA DO MÉTODO	Qualitativo	Qualitativo Quantitativo	Qualitativo	Qualitativo	Qualitativo	Qualitativo Quantitativo

A ferramenta FMEA foi escolhida por ser uma ferramenta estruturada, com flexibilidade de utilização de maneira qualitativa e quantitativa, podendo também ser aplicada em processos de um projeto (como visto anteriormente). Segundo Silva (2007), a FMEA é muito útil para avaliar um projeto, pois identifica os efeitos de cada modo de falha de cada item sobre os demais, e sobre o sistema, contribuindo para evitar ou mitigar os efeitos das falhas e elaboração de rotinas operacionais. Uma vez que o caso em questão é um estudo clínico, o qual possui um protocolo a seguir, e que pode ser abordado como um projeto; assim como dentro desse projeto que ocorre no centro de pesquisa e dentro desse centro de pesquisa existem inúmeros procedimentos a serem realizados, a ferramenta *FMEA* parece apresentar as melhores características para avaliar riscos e propor possíveis melhorias.

Aqui, os objetivos da *FMEA* no estudo de caso serão os seguintes:

- Identificar os modos de falhas de cada item referente aos procedimentos que serão realizados com os participantes em cada visita;
- Avaliar os efeitos das falhas;
- Reduzir a probabilidade da ocorrência de falhas;
- Reduzir a probabilidade de falhas potenciais (ou seja, que ainda não tenham ocorrido);
- Aumentar a confiabilidade por meio da análise das falhas que já ocorreram;
- Reduzir os riscos de erros e aumentar a qualidade nos procedimentos.

5.2. Seleção do Estudo de Caso

Este trabalho consistiu numa análise de riscos dentro do estudo de um caso escolhido, conduzido em um laboratório do Instituto Nacional de Infectologia da Fiocruz-RJ. Este estudo está presentemente em andamento, prevendo arrolar 12 participantes de pesquisas no total. A documentação utilizada em nossas análises proveio do estudo, após sua aprovação pelas instâncias éticas e regulatórias, como previsto na legislação brasileira de pesquisa clínica. Os trâmites regulatórios, que foram

preparados para a aprovação do estudo no Brasil, não serão abordados nesse trabalho. Também não será possível revelar qualquer informação referente ao Participante da pesquisa devido ao ambiente de confidencialidade no qual um estudo clínico deve transcorrer. Portanto, este trabalho somente abordará os procedimentos associados ao Participante da pesquisa.

O caso escolhido foi o estudo farmacocinético de lopinavir/ritonavir super-reforçado com rifampicina em pacientes com HIV e Tuberculose. Este estudo está sendo conduzido pelo LAPCLIN TB. Trata-se de um estudo de farmacocinética, envolvendo apenas o referido centro de pesquisa, com participação estrangeira. Esse estudo foi escolhido por ter uma estrutura simples para inicialmente se implementar a ferramenta proposta, além de contar com nossa participação profissional em seu desenrolar.

O estudo em foco abrangeu 4 perfis de Participantes da pesquisa: o primeiro perfil reuniu os participantes da pesquisa virgens de tratamento com antirretrovirais. O segundo perfil reuniu os participantes da pesquisa com administração de TARV (Terapia Antirretroviral) contendo INNTR (Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos) ou inibidor da integrase sem histórico de uso de IP (Inibidores de Protease) nas últimas duas semanas. O terceiro perfil foi composto por participantes da pesquisa que estejam utilizando qualquer esquema antirretroviral que contenha o IP. O quarto perfil reuniu aqueles que já estavam utilizando a medicação foco do estudo Kaletra[®]. Neste caso, requereu-se que a carga viral desse Participante da pesquisa fosse em nível indetectável. Para o estudo de caso, a abordagem ocorreu com o perfil 2, no qual o Participante da pesquisa administra a TARV contendo o INNTR ou inibidor da integrase, mas apresenta resistência a algumas das medicações do esquema terapêutico.

5.3. Mapeamento

O mapeamento dos procedimentos foi realizado com um Participante com o perfil 2. O protocolo define um total de 5 (cinco) visitas, nas quais se observam todos os procedimentos que o Participante da pesquisa deve realizar no centro de pesquisa. Estas visitas são gerenciadas por profissionais médicos, equipe de enfermagem e farmacêuticos, além do coordenador do estudo. A partir das informações do estudo, como o protocolo, as emendas, POPs do LAPCLIN TB e GCP, foram coletadas as

informações relativas a cada procedimento. Este será representado nas cinco visitas, que serão a base para a criação de fluxogramas. Cada visita foi convertida em um fluxograma independente, para facilitar a visualização dos passos envolvidos em cada uma.

5.3.1. Identificação dos modos de falha a partir do mapeamento

A identificação dos modos de falhas nos procedimentos operacionais do estudo de caso selecionado (monitoramento de um Participante da pesquisa) foi feito com base no mapeamento realizado anteriormente. Foi realizada uma reunião com a equipe multidisciplinar do centro, na qual participaram duas coordenadoras, três médicas (somente uma participando da reunião), uma farmacêutica, duas enfermeiras e uma técnica de enfermagem. Foi promovida uma sessão de *brainstorming*, onde as opiniões individuais dos especialistas possibilitaram coletar os dados relativos aos modos de falha potenciais, seus efeitos e causas, em cada procedimento realizado na visita.

Conforme prevê a ferramenta FMEA, foram verificados os seguintes itens:

- O Modo de Falha: onde a função deixa de atender aos requisitos do projeto.
- Efeito(s) Potencial (is) da Falha: descrição das consequências do modo de falha.
- Causa(s) Potencial (is) da Falha: Deficiência do que pode ter causado aquele modo de falha. Uma lista desses modos foi elaborada, assim como suas ações corretivas apontadas;

Os procedimentos, modos de falha, causa e efeitos foram apresentados em um modelo da ferramenta *FMEA* selecionada, conforme apresentado na sessão 4.6.7. Esse modelo foi adaptado para o estudo de caso e é apresentado na figura 5. Esse preenchimento foi realizado pelo grupo de trabalho que discutiu e preencheu o formulário FMEA.

Figura 05 - Apresenta a ferramenta adaptada para o estudo de caso

Item	Etapa/Procedimento	Modo de falha potencial	Efeito potencial de falha	Gravidade	Causa potencial da falha ou Mecanismo de falha	Ocorrência	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
------	--------------------	-------------------------	---------------------------	-----------	--	------------	----------------------	---------	-----	-------------------

5.3.2. Classificação das falhas de acordo com os níveis de Gravidade, Ocorrência e Deteção.

Como prevê a ferramenta selecionada foram definidos os índices de gravidade (G), ocorrência (O) e deteção (D) para cada falha encontrada, conforme estabelecido em seguida.

5.3.2.1. Gravidade

A gravidade foi aplicada ao efeito e retrata diretamente a gravidade das consequências da falha, com relação à:

- Segurança do Participante
- Segurança dos dados do estudo
- Realização de maneira adequada dos procedimentos

A classificação dos níveis de gravidade estão apresentados no Quadro 4 abaixo. A gravidade foi medida em uma escala de 0 a 10 (STAMATIS, 2003). O valor 1 indica que a falha não afetou o andamento do procedimento, não havendo possibilidade de perda de dados e não prejudicando o Participante. O valor 10 refere se à pior classificação, considerado catastrófico, acarretou interrupção sem retorno previsto do procedimento; como por exemplo, a perda de dados ou a lesão séria ao Participante.

As definições descritas que correspondem às classificações feitas na escala de gravidade do Quadro 4 teve como objetivo direcionar e estabelecer o grau de impacto sobre o Participante da Pesquisa e os dados.

Quadro 4 - Grau de gravidade adaptado aos procedimentos do estudo.

Índice	Nível	Critério da Gravidade
1	Nenhum	A falha afeta em nada
2	Menor	Possível atraso no procedimento.
3		Certamente o procedimento irá atrasar.
4	Baixo	Atraso no procedimento.
5		Provável perda de dados e atraso no procedimento. Pode haver algum impacto regulatório.
6	Moderado	Certamente haverá perda de dados e atraso no procedimento.
7	Alto	Possível lesão ao paciente, perda de dados e atraso no procedimento. Há impacto regulatório.
8		Provavelmente irá lesar o paciente, perda de dados e atraso no procedimento. Há impacto regulatório.
9	Crítico	Lesão ao paciente, perda de dados e atraso no procedimento. Há alto impacto regulatório.
10	Catastrófico	O modo de falha potencial afeta a segurança do participante na operação e/ou gera não-conformidades regulatórias. O procedimento deve ser interrompido até tomar ações para eliminar os perigos. Danos sérios ao participante.

5.3.2.2.Ocorrência:

Durante o ciclo de vida do projeto, a ocorrência foi estabelecida como a frequência com que o modo de falha se apresentou. Assim, para se estabelecer a ocorrência no estudo de caso selecionado, as seguintes perguntas foram feitas:

- Qual a chance de o procedimento falhar?
- Qual a chance de o participante sofrer algum dano?
- Qual a chance da perda dos dados?

Quadro 5 - Frequência da Ocorrência, adaptada aos procedimentos do estudo de caso.

Índice	Ocorrência
1	Improvável
2	Não provável, remoto
3	Não comum mas pode acontecer
4	Menos de 1 vez em 10 procedimentos
5	Menos de 1 vez a cada 4 procedimentos
6	Menos de 1 vez a cada 2 procedimentos
7	Mais de 1 vez a cada 2 procedimentos
8	A maioria do tempo
9	Quase contínuo
10	Constante; contínuo

A ocorrência é quantificadas entre 1 e 10 no quadro 5, quanto mais o valor se aproxima de 10 mais aumenta a possibilidade de ocorrer o modo de falha.

Quadro 6 - Matriz de risco - Gravidade x ocorrência

		GRAVIDADE									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
O C O R R E N C I A	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
	4	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80
	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
	6	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
	7	14	28	42	56	70	84	98	112	126	140
	8	16	32	48	64	80	96	112	128	144	160
	9	18	36	54	72	90	108	126	144	162	180
	10	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200

Cor	Risco	Tratamento dos riscos
Azul	Mínimo	Nenhum
Verde	Menor	Tratamento contínuo
Amarelo	Gerenciável	Assim que possível
Laranja	Alto	Alta prioridade
Vermelho	Catastrófico	Imediato

Fonte: Adaptação de: The over Machine Criticality (OMC)

, A partir do produto da multiplicação da gravidade pela ocorrência, estabeleceu-se uma matriz de risco, através da qual foi possível identificar quais os riscos mais críticos, mediante critérios do quadro 6. Os riscos tratados nesse estudo que se encontram na faixa amarela são considerados aqueles gerenciáveis. Os que permaneceram na faixa laranja foram classificados como altos e os em vermelho como catastróficos. Quando o valor da detecção (sessão abaixo) entrou na multiplicação da

gravidade x ocorrência, determinou-se o número de prioridade de risco (NPR) (sessão 4.7.7), tornando possível identificar quais os riscos críticos que seriam tratados primeiramente.

5.3.2.3. Detecção

Os controles são maneiras de prevenir e detectar cada modo de falha. Estrategicamente, esse item foi inserido na ferramenta, de modo, a saber, como o controle já é estabelecido; se possui funcionalidade, ou mesmo a capacidade de impedir a evolução de futuros modos de falha. Esses dois modos de controle foram utilizados no estudo de caso:

- Prevenção – Previne a ocorrência da causa e do modo de falha (ex: Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), Instrução de Trabalho (IT), Manual da garantia da qualidade e regulamentações).
- Detecção – Foram detectores da causa ou modo de falha tanto de maneira analítica como física, antes do procedimento realizado. No caso aplicado à detecção, foi considerada segundo a percepção do coordenador, ou seja, se a detecção do modo de falha foi em algum momento do procedimento detectado por ele. Essa medida foi importante no caso do estudo clínico, uma vez que permitiu diminuir as chances de desvios de protocolo, GCP e outros achados, uma vez que a detecção e o tratamento das falhas já teriam sido estabelecidos, salvaguardando o paciente, os dados do estudo e evitando contratempos ao longo dos procedimentos.

A classificação da detecção conforme quadro 7 também foi definida em uma escala de 1 a 10, onde o valor 1 representou a maior probabilidade de se detectar a causa e/ou modo de falha antes ou durante a realização do procedimento. O valor 10 correspondeu à impossibilidade de detectar o modo de falha dentro do processo. O processo considerado abrangeu desde a coleta de dados pelo médico e equipe de enfermagem até chegar para a coordenadora, que tem como uma das funções principais, transcrever os dados do participante para a CRF (*Case Report Form*). Estas informações, transcritos para uma plataforma eletrônica e segura, são repassadas ao patrocinador.

Quadro 7 – Grau de detecção adaptado aos procedimentos do estudo de caso.

Detecção	Probabilidade de Detecção	Valoração
Quase Certa	Quase certeza de detecção	1
Muito Alta	Muito alta a chance de detecção	2
Alta	Alta a chance de detecção	3
Moderadamente Alta	Moderada a alta a chance de detecção	4
Moderada	Moderada chance de detecção	5
Baixa	Baixa chance de detecção	6
Muito Baixa	Muito baixa a chance de detecção	7
Remota	Remota a chance de detecção	8
Muito Remota	Muito remota a chance de detecção	9
Certeza Absoluta de Não Detectar	Nenhuma chance de detecção	10

5.3.2.4.NPR – Número de Prioridade de Risco

Conforme já abordado nas sessões anteriores o parâmetro do NPR foi definido como o produto da Gravidade X Ocorrência X Detecção. Através desse resultado, será possível estabelecer quais riscos serão tratados com prioridade.

$$NPR = N_{severidade} * N_{ocorrência} * N_{detecção}$$

Onde:

NPR = Número de prioridade do risco

$N_{severidade}$ = Índice de gravidade do modo de falha

$N_{ocorrência}$ = Índice de ocorrência do modo de falha

$N_{detecção}$ = Índice de detecção do modo de falha ou causa

No escopo da *FMEA*, o valor do NPR, conforme quadro 8, deve ficar entre 1 e 1000. No presente estudo de caso, foi utilizado para priorizar o tratamento dos riscos mais críticos.

Quadro 8– Escala de NPR

NPR	Critério de priorização para tomada de ação
Muito Alto (200 - 1000)	Item vulnerável e importante. Requer ações preventivas.
Alto (100 a 200)	Item vulnerável. Requer ações preventivas ou corretivas.
Médio (50 a 100)	Item vulnerável. Requer ações preventivas ou corretivas.
Baixo (1 a 50)	Item pouco vulnerável. Podem ser tomadas ações preventivas ou corretivas.

Fonte: (IQA, 2001).

5.4. Elaboração do Manual Operacional

Através da análise crítica dos riscos priorizados, foi elaborado um manual operacional, para o estudo de caso selecionado; na tese de que a aplicação da ferramenta *FMEA* no estudo escolhido produz um manual operacional mais robusto e confiável.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

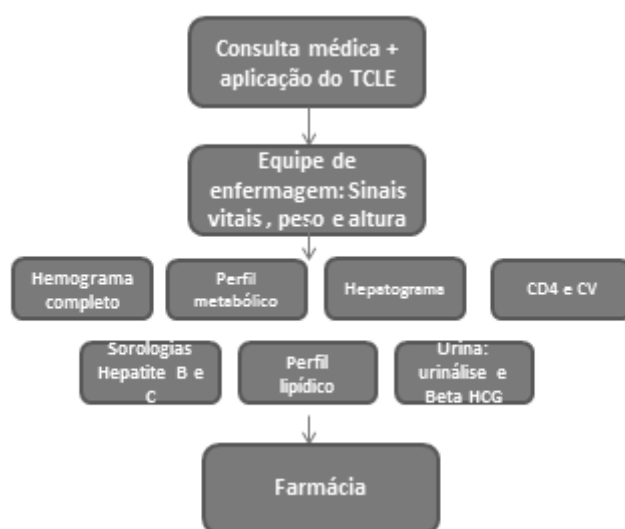
Neste capítulo foram apresentados os resultados encontrados a partir do estudo de caso para o atendimento dos objetivos geral e específicos deste estudo.

A estrutura textual adotada para descrever cada visita foi: (i) apresentar o fluxograma; (ii) introduzir a visita e o que ela representa; (iii) discorrer sobre as falhas e, em seguida, no mesmo texto, sobre as ações corretivas.

Muitos dos procedimentos se repetiram ao longo das cinco visitas. Portanto, para evitar a leitura exaustiva, apresentam-se apenas os resultados que diferem de uma visita para a outra.

6.1 Visita de Triagem

Figura 6 - Resumo do encadeamento de procedimentos da visita de triagem.



TCLE: aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CD4: linfócitos T-CD4

CV: carga viral

BHCG: Human Chorionic Gonadotropin ou Gonadotrofina Coriônica Humana (teste de gravidez)

Como mostra a figura 6, este primeiro momento envolve a ida do Participante da pesquisa até o ambulatório no qual ele foi atendido pelo médico. Especificamente para o perfil desse paciente, ele já tinha iniciado o esquema terapêutico contendo rifampicina, à qual apresentou boa tolerância por duas semanas. Este protocolo envolveu a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo médico. Para que os procedimentos fossem executados, o Participante primeiramente passou pela consulta médica e assinou o TCLE; e então retornou ao laboratório para a coleta dos exames laboratoriais estabelecidos no protocolo, assim como a verificação dos sinais vitais, peso altura e IMC. Na consulta médica, foram avaliados: hábito corporal (ex. emaciação ou lipodistrofia, exame de cabeça e pescoço, exame de linfonodos, exame de tórax e abdome, exame de extremidades, exame da pele, exame neurológico), histórico do HIV e do tratamento anti-HIV, história de TB, dados demográficos incluindo data de

nascimento, sexo, raça/etnia, história clínica e cirúrgica e medicamentos, problemas médicos presentes, incluindo processos em atividade do tipo doenças e sintomas.

Foram coletados os exames laboratoriais como hemograma completo com diferencial e plaquetas, CD4 e carga viral, perfil metabólico completo (PMC), perfil lipídico em jejum, urinálise, sorologia para hepatite B e C e teste de gravidez na urina em mulheres com potencial fértil. Exames laboratoriais realizados pelo participante nas duas semanas foram aceitos para triagem, assim como as sorologias para hepatites virais realizadas nos três meses anteriores.

A partir das informações disponíveis referentes à saúde do paciente, o médico fez a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão previstos no protocolo. Alguns critérios só foram conferidos alguns dias depois. O resultado dos exames foi checado alguns dias depois pela médica e, no caso do Participante não atender a todos os critérios estabelecidos, isso seria considerado uma falha de triagem. No caso desse participante em foco, os exames foram aceitos. A nova prescrição dos medicamentos para tuberculose foi realizado no momento dessa consulta médica. O participante iniciou o esquema terapêutico para tuberculose (RIPE – Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) antes de ser incluído no estudo, conforme já mencionado. O participante também apresentou uma boa resposta a essas medicações por no mínimo duas semanas. Este critério também foi avaliado pelo médico.

Após ter passado por todos esses procedimentos, o participante foi encaminhado ao farmacêutico, de quem recebeu as explicações quanto à administração da medicação conforme a prescrição médica. O farmacêutico é o responsável pela dispensação da quantidade correta das medicações e pela assistência farmacêutica.

Nesse momento, o participante já terá optado entre o DOT-Plus ou DOT-telefônico, procedimentos que são definidos durante a consulta médica, com a farmacêutica já tendo lhe explicado detalhadamente como se conduz esse procedimento. O DOT-plus será intermediado e terá apoio de um membro da família que convive com o Participante, e que será responsável por supervisionar diariamente todas as ingestões dos fármacos em estudo, no caso, os medicamentos para tuberculose. Outra opção é o DOT- telefônico que será realizado pela equipe do centro, através de um telefonema solicitando ao participante que conte as drogas com o intuito de fazer o contato diário com o Participante da pesquisa. O objetivo do DOT é sempre o de reforçar a adesão ao tratamento.

Quadro 9 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita de triagem do estudo de caso (continua).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou Mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de Risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
TRIAGEM											
1	Aplicação do TCLE	Não assinatura, e rubrica (todas as folhas) pelo médico	- Esquecimento - Falta de instrução	9	- Achado de monitoria - Desvio de protocolo - Desvio de boas Práticas Clínicas.	2	18	- Revisão das assinaturas pela enfermagem e pela coordenadora.	2	36	Intensificar o treinamento da equipe no protocolo e em Boas Práticas Clínicas. Checagem da coordenadora a cada novo consentimento ao paciente.
	Aplicação do TCLE	Não assinatura e rubrica (todas as folhas) pelo participante	- Esquecimento - Falta de instrução - Conflitos de interesse - Participante não teve oportunidade de tirar duvida	9	- Dano ao do participante (procedimentos poderão ser realizados nele.) - Não consentimento do participante ao estudo. - Achado de monitoria - Desvio de protocolo	2	18	- Revisão das assinaturas pela enfermagem e pela coordenadora.	2	36	Intensificar o treinamento da equipe no protocolo e em Boas Práticas Clínicas. Checagem da coordenadora a cada novo consentimento ao paciente.

Quadro 9 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita de triagem do estudo de caso (continuação).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou Mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de Risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
	Aplicação do TCLE	Versão obsoleta aplicada ao participante	- Falta de controle da versão vigente.	9	- Achado de monitoria - Desvio de protocolo - Dado de segurança que interfira do participante continuar ou não no estudo.	3	27	- Controle das versões em uma planilha regulatória; - Revisão do documento; - Carimbo do CEP com a data da aprovação.	4	108	Atualização frequente da planilha regulatória. Checagem da coordenadora a cada novo consentimento ao paciente. Manter a verões obsoletas em uma pasta separada.
	Aplicação do TCLE	A versão não foi aprovada pelo sistema CEP/CONEP em tempo hábil	-Morosidade na submissão da versão atual.	9	- Não consentimento do participante. -Participante não poderá realizar os procedimentos atuais previstos na nova versão do TCLE. - Participante poderá realizar algum procedimento prejudicial a ele avaliado anteriormente e alterado ou retirado na nova versão. Submissão incorreta.	3	27	- Controle das versões em uma planilha com as informações regulatórias - Revisão do documento a ser aplicado com atenção. - Carimbo do CEP com a data da aprovação.	4	108	Atualização frequente da planilha regulatória. Checagem da coordenadora a cada novo consentimento ao paciente. Manter a verões obsoletas em uma pasta separada
	Aplicação do TCLE	O processo de consentimento ser realizado de maneira incorreta (ex: médico induzir o participante)	Conflitos de interesse	10	-Possível dano ao participante; -Descontinuação precoce por falta de adesão. - Se descoberto, o estudo pode ser interrompido.	3	30	Nenhum	9	270	Uma pesquisa referente ao histórico do médico na condução de outros protocolos. Na indústria farmacêutica é chamado de ABAC (<i>anti bribery anti corruption</i>).
2	Confidencialidade do participante nos documentos referentes ao patrocinador	Identidade do participante descoberta	- Conhecimento pelo patrocinador através de documentos de controle do estudo. - Não ter o número de randomização; relacionado com as iniciais do participante.	6	- Quebra de sigilo do participante - Desvio de Boas Práticas Clínicas; - Achado de monitoria	3	18	Nenhum	3	54	Planilha com controle dos números de randomização dos pacientes associados as iniciais do participante. Treinamento da equipe em Boas Práticas Clínicas.

Quadro 9 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita de triagem do estudo de caso (continuação).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou Mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de Risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
3	Avaliação da história médica	Procedimento realizado de maneira inadequada ou não realizado.	- Não realização do procedimento. - Informações da anamnese incompletas coletadas;	9	- Comprometimento quanto ao preenchimento das informações necessárias para o estudo e para a segurança do participante - Participante pode ser incluído no protocolo por possuir Critérios de exclusão e inclusão que não são verdadeiros (fraude).	3	27	Checklist e modelos de como documentar de maneira completa as informações necessárias do participante.	5	135	Checklist e modelos do que o médico precisa documentar em prontuário/ documento fonte para garantir que todos os dados foram coletados e salvaguardar o participante. Treinamento dos médicos antes de iniciar o estudo e durante no protocolo e nos procedimentos do estudo.
	Avaliação da história médica	Preenchimento incompleto da informação	- Falta de informação no modelo e checklist médico. - Coordenador pode esquecer a informação - Medico não preencher - Forma incorreta de abordagem	9	- Perda de dados para o resultado do estudo. - Comprometimento quanto às informações necessárias para a segurança do participante no estudo. - Possível dano ao paciente.	4	36	Checklist e modelos de como documentar de maneira completa as informações necessárias do participante.	5	180	Checklist e modelos do que o médico precisa documentar em prontuário/ documento fonte para garantir que todos os dados foram coletados e salvaguardar o participante. Treinamento dos médicos antes de iniciar o estudo e durante no protocolo e nos procedimentos do estudo.
4	Aferição de peso altura e sinais vitais	Procedimento realizado de maneira inadequada ou não realizado.	- Erros na manipulação dos instrumentos; - Falta de experiência da equipe; - Infraestrutura / equipamentos inadequados.	9	- Coleta errada das informações do participante. - Perda de dados do participante naquela visita.	3	27	Planilha com a listagem dos equipamento e controle da calibração e estado geral dos mesmos.	5	135	Atualização de maneira periódica (ex: semanal) da planilha. Treinamento da equipe de enfermagem e curso de atualização.

Quadro 9 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita de triagem do estudo de caso (continuação).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou Mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de Risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
5	Aferição de peso altura e sinais vitais	- Coleta errada das informações.	- Instrumentos sem calibração/manutenção - Formulário e/ou checklist incompletos ou não existentes. Falta de treinamento da equipe.	10	- Dispensação de medicamento em doses diferentes das necessárias; - Possibilidade de eventos adversos. Informações erradas do participante inseridas na CRF.	3	30	Planilha com as datas das calibrações feitas.	8	270	Treinamento intensificado nos procedimentos laboratoriais.
7	Exame físico completo	Não realização do exame físico.	- Possível dano ao paciente.	10	- Possível dano ao paciente.	2	20	Checklist e modelo	2	40	Treinamento da equipe
	Coleta de sangue	Realizado de maneira incorreta	- Médico não recebeu a informação completa dos procedimentos que deveria seguir.	9	- Perda de informação - Informação incorreta imputada na CRF. - Possível dano ao participante	4	36	Checklist e modelo	8	288	Treinamento intensificado nos procedimentos laboratoriais.
	Coleta de sangue	Redação de maneira inadequada	Inexperiência do médico. - Falta de informação no modelo médico.	9	- Perda de informação - Informação incorreta imputada na CRF. - Possível dano ao participante	4	36	Checklist e modelo	8	288	Treinamento intensificado nos procedimentos laboratoriais.
	Coleta de sangue	Quantidade de sangue coletada errada	Informação passada de maneira incorreta para a técnica ou falta de treinamento da mesma.	4	- Pode ser que não seja possível realizar o exame; - Coleta deverá ser repetida.	2	8	Manual operacional e protocolo	8	192	Treinamento intensificado nos procedimentos laboratoriais.
	Coleta de sangue	Participante não está pronto para os procedimentos.	- Falta de jejum - Horário da coleta incorreto, tempo da coleta de urina incorreto.	6	- Descarte da amostra	4	24		2	48	Treinamento intensificado nos procedimentos laboratoriais.
	Coleta de sangue	Coleta feita de maneira incorreta	- Falta de treinamento - Participante impossibilitado devido condição clínica. - Mau posicionamento do participante; - Escolha errado do material referente ao acesso (ex: calibre).	9	- Trombose da artéria puncionada; - Embolia; - Infecção; - Dor local	3	18	Nenhum	8	216	Treinamento intensificado nos procedimentos laboratoriais.
	Coleta de sangue	Material vencido	- Falta de controle de estoque; - Tubos vencidos misturados ou próximos aos não vencidos.	7	- Não será possível utilizar a amostra. - O participante será novamente submetido a um procedimento invasivo por um erro técnico - Achado de monitoria - Desvio de GCP	3	21	- Planilha com todos os materiais suas especificações e vencimentos - Maneira de armazenamento inadequada	2	42	Conferência de estoque semanal/quinzenal. Organização do que irá vencer para o que tem a validade maior.

Quadro 9 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita de triagem do estudo de caso (continuação).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou Mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de Risco	Controles existentes	D e t e c ç ã o	NPR	Ação a ser tomada
	Coleta de sangue	Infecção por material não estéril	- Material vencido; - Embalagem aberta; - Estado clínico do participante ruim. - Descarte errado dos materiais infectados	9	- Dano a saúde do participante; - Participante interromper medicação em caso de infecção grave; - Ser excluído do estudo em casos de infecção grave.	3	27	Nenhum	5	135	Treinamento da técnica e verificação continua através de uma planilha com todos os materiais estéreis com validade. Elaboração de um POP de coleta.
	Coleta de sangue	Troca de tubos	- Falta de rótulos - Falta de ferramentas para a identificação correta dos tubos - Treinamento incorreto da equipe - Erro na identificação do participante.	7	- Laudo de exames incorretos; - Entrada incorreta da informação referente a amostra do participante. - Necessidade de fazer o participante coletar nova amostra - Uso de Anticoagulante incorreto	3	21	Nenhum	8	168	Treinamento intensificado nos procedimentos laboratoriais. Separação dos tubos por reagente. A rotulagem deve ser feita anteriormente a coleta para evitar trocas de tubos. Elaboração de um POP.
	Coleta de sangue	Contaminação de tubos	Manipulação errada; Pipeta esterilizada incorretamente ou não esterilizada. Material vencido	7	Resultado incorreto	3	21	Nenhum	8	168	Ter duas pipetas.
	Coleta de sangue	Erros de Pipetagem	- Pipetas não aferida; - Molhadas; - Volume incorreto - Manuseio incorreto da pipeta	6	- Amostras com menos volume ou mais volume - Amostra contaminada	4	24	Nenhum	8	192	Treinamento da técnica e da equipe de enfermagem nos procedimentos do estudo e reforço regularmente. Uma pipeta para cada visita.
	Coleta de sangue	Centrifugação incorreta	- Falta de treinamento - Falta de um procedimento padrão - Manuseio incorreto da centrífuga - Equipamento com a funcionalidade prejudicada	7	- Hemólise - Necessidade de fazer o participante coletar nova amostra	4	28	POPs	8	224	Treinamento da técnica e da equipe de enfermagem nos procedimentos do estudo e reforço regularmente
	Coleta de sangue	Transporte da amostra incorreto	- Temperatura incorreta; - Caixa térmica inadequada; - Manuseio inadequado - Tempo de entrega muito longo	6	- Descarte da amostra - Necessidade de fazer o participante coletar nova amostra	3	18	Nenhum	4	72	Treinamento da técnica e da equipe de enfermagem nos procedimentos do estudo e reforço regularmente

Quadro 9 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita de triagem do estudo de caso (conclusão).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou Mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de Risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
	Coleta de sangue	Armazenamento da amostra de maneira inadequada	- Temperatura incorreta; - Caixa térmica inadequada; - Manuseio inadequado - Falta de gelox	6	- Descarte da amostra - Necessidade de fazer o participante coletar nova amostra	4	24	Nenhum	3	72	Treinamento da técnica e da equipe de enfermagem nos procedimentos do estudo e reforço regularmente
8	Solicitação dos exames para inclusão ou não do participante	Exames não solicitados ou solicitação incompleta	- Médico não recebeu a informação completa dos procedimentos que deveria seguir.	9	Avaliação incompleta dos critérios de inclusão e exclusão	3	27	Checklist	2	54	Checklist , modelo com todas as informações que os médicos devem evoluir.
	Solicitação dos exames para inclusão ou não do participante	Exames não realizados pelo participante	- Falta de orientação por parte do médico; - Participante não se apresentar ao centro.	7	- Avaliação incompleta dos critérios de inclusão e exclusão.	4	28	Orientação médica e as solicitações de exames	3	84	Uma orientação médica cuidadosa e se possível o encaminhamento do participante ao laboratório junto com alguém da equipe.
9	Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão do participante	Não avaliação dos critérios	Falta de conhecimento do protocolo e procedimentos da visita.	8	Inclusão incorreta de um participante	2	16	Checklist e modelo	2	32	Checklist , modelo com todas as informações que os médicos devem evoluir.
	Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão do participante	Interpretação dos critérios de maneira incorreta	Falta de conhecimento do objetivo do protocolo	9	Inclusão do participante de maneira inadequada; Saída precoce do participante Pode levar a Óbito	2	18	Revisão da coordenadora e CRF	6	108	Treinamento da equipe médica nos procedimentos do estudo e reforço regularmente.
	Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão do participante	Corrupção	Conflito de interesse	10	Inclusão do participante Saída precoce do participante Pode levar a óbito Interrupção do estudo	2	20	Nenhum	8	160	Treinamento da equipe médica nos procedimentos do estudo e reforço regularmente.
10	DOT-plus	DOT incompleto ou não feito pela pessoa que o participante escolheu.	- Pessoa que irá fazer o DOT ou o participante não receberam a orientação de preenchimento correta. - Não comprometimento com o estudo	7	- Perda de informação referente a adesão aos tuberculostáticos. - Falta de controle das medicações pelo participante	5	35	Explicação atenciosa ao participante	7	245	Treinamento da técnica de farmácia e um modelo de fácil preenchimento para o participante.
11	DOT telefônico	DOT incompleto ou não feito pela equipe	- Pessoa da equipe não faz o DOT- telefônico diariamente. - Não comprometimento com o estudo	7	- Perda de informação referente à adesão aos tuberculostáticos. - Falta de controle pelo participante dos tuberculostáticos	3	21	Controle através de um formulário feito pela coordenadora	3	63	Double check e/ou duas pessoas realizarem essa atividade.

6.1.2 Discussão dos resultados da visita de triagem

A ferramenta *FMEA* foi aplicada a cada etapa definida pelas visitas, buscando identificar os modos de falhas, as suas possíveis causas e efeitos, e apontar as medidas de prevenção já implementadas. Estes resultados estão sintetizados em quadros, evidenciados após a exposição dos fluxogramas individuais de cada visita, que pontua o efeito potencial da falha, os controles existentes e as ações a serem tomadas, entre outros.

Os níveis de risco foram estabelecidos pela multiplicação do valor da coluna da Gravidade com a coluna da Ocorrência, conforme mencionado na seção 5.3.3.2. Observa-se que, quando o valor da detecção entra na multiplicação, esses riscos críticos passam a ser classificados em ordem de prioridade.

No caso da visita de triagem apresentado do quadro 9, observou-se o seguinte:

- a primeira etapa, que é a aplicação do TCLE, envolve a assinatura do documento pelo médico e pelo participante de pesquisa. Aqui, apesar de os modos de falha apresentarem um alto índice de gravidade, quando multiplicado pela ocorrência, no caso classificada como baixa, resultou num alto valor de detecção. Portanto, não será correto tratar este risco como uma prioridade; contudo, medidas preventivas devem sim ser implementadas, entre elas a inclusão de uma revisão imediata pela enfermeira após assinatura de ambas as partes (médico e paciente).

Ainda quanto ao processo de consentimento, quando se refere aos modos de falha referentes às versões dos TCLEs, a gravidade se mantém alta e a ocorrência baixa. Entretanto, nesse caso o índice de detecção é menor, porque conforme relato da equipe, existe uma alta possibilidade das versões do TCLE serem trocadas, quando não houver o controle adequado desses documentos. No estudo de caso em pauta, todas as versões desses documentos, que são submetidos e/ou aprovados, estão também inseridas em uma planilha. Como sugestão, essa planilha deve ser atualizada frequentemente por uma única pessoa, para que as informações não se percam.

O treinamento da equipe deve ocorrer frequentemente, assim como uma revisão da versão do TCLE deve ser feita pela coordenadora antes de ser entregue para o médico. Há uma exceção, que ocorre quando o médico possui outros interesses em incluir o participante no estudo, e nesse caso a detecção passa a ser baixa (sendo apenas detectada em um momento posterior). Isso pode causar sérios danos ao participante e ao

andamento do estudo. Algumas empresas já fazem uma avaliação prévia referente à conduta do profissional em protocolos anteriores, para a contratação do Pesquisador para conduzir o estudo. Essa é uma medida potencialmente implementável em outros estudos que tenham um número maior de centros. Esses modos de falha estão representados como altos e devem ser um dos primeiros a serem tratados, conforme descrito na sessão anterior.

No quesito de garantia da confidencialidade do participante da pesquisa, verificou-se que a classificação da Gravidade para compor o risco, não teve um valor tão alto (6), resultando num índice que não gera lesão ao participante nem perda de dados, apesar de gerar algum impacto regulatório. Neste ponto, pode ocasionar em um desvio de Boas Práticas Clínicas. Aqui, o modo de falha foi tratado com medidas preventivas como, por exemplo, o treinamento contínuo da equipe em Boas Práticas Clínicas, e a inclusão de uma planilha que disponibilize o número do participante no estudo contendo suas iniciais. Isso auxilia a equipe a criar o hábito de trabalhar com os formulários enviados ao patrocinador, apenas com o número do participante, não expondo nem sequer as iniciais do mesmo.

Na avaliação da história médica do Participante, durante a realização dos exames físicos e a aferição dos sinais vitais e peso e altura, a Gravidade classificou-se como alta, uma vez que a sua avaliação pode ter sido feita de maneira incorreta, podendo acarretar danos ao participante e perda de dados do estudo. A detecção desse procedimento foi considerada menor, devido à impossibilidade da coordenadora acompanhar a coleta das informações pelo médico. Todavia, no caso de esquecimento de alguma informação ou algum dado discrepante, a coordenadora ainda teve a possibilidade de detectar esta falha no momento de transcrever as informações do documento-fonte para a ficha clínica do estudo (Case Report Form - CRF). O tratamento para os modos de falha encontrados nesse procedimento foram: (i) o treinamento do médico, (ii) o *checklist* de todos os procedimentos realizados na vista, e (iii) a implementação de um modelo contendo todas as informações que ela deve documentar em prontuário referente ao participante. O *checklist* é uma lista dos procedimentos que não podem deixar de ser realizados tanto pelo médico quanto pela equipe de enfermagem e pela farmacêutica, em cada procedimento concluído um x deverá ser marcado.

Outro fator considerado foi o estado da infraestrutura, quanto aos equipamentos de aferição utilizados (ex: balança, esfigmomanômetro, termômetro, etc) O risco de os equipamentos não estarem validados e calibrados eleva o valor da detecção; já que não

será possível, no correr do procedimento, detectar-se essa falha de imediato, exceto quando os dados coletados do participante se mostrarem discrepantes, exigindo uma retroanálise.

As medidas de tratamento incluíram a manutenção e a calibração dos equipamentos de maneira periódica, e o arquivamento adequado de toda a documentação referente a esses procedimentos, de preferência também eletronicamente. Uma planilha contendo as informações mais relevantes para o controle da qualidade desses equipamentos também foi um método de prevenção.

Observou-se que os riscos mais altos foram encontrados no procedimento da coleta de sangue. Neste procedimento, parece ser difícil para a coordenadora detectar as falhas antes do procedimento acontecer. Esta falha pode ser tratada preventivamente pela elaboração de POPs, abrangendo todas as atividades, materiais e cuidados que a equipe deve realizar. As pessoas que serão delegadas para essa função deverão receber treinamentos nessas atividades com frequência. Uma boa opção é promover o treinamento já na visita de iniciação, continuando-o em boas práticas laboratoriais, sempre que houver oportunidade. Uma lista dos treinamentos com data e assinatura dos que o receberam e o ministraram, também foi um meio de garantir e documentar que os profissionais estão devidamente capacitados para realizar aquela atividade.

Na solicitação dos exames, no que se refere ao médico, o quesito gravidade ganhou mais peso, por ser um procedimento a ser seguido e previsto pelo protocolo. Uma vez descumprido, o impacto para o estudo será maior, já que o pesquisador se torna responsável pelo participante no estudo após a assinatura do TCLE. Nesse caso, a detecção terá maior possibilidade de acontecer, pois através do *checklist* e da documentação das informações sob responsabilidade do médico e da enfermagem, foi possível identificar a realização ou não de todos os exames. Como tratamento e prevenção para o modo de falha, foi identificado que é essencial o treinamento da equipe e o *checklist* tanto para a equipe de enfermagem quanto para o médico. Um e-mail informando a equipe no dia anterior, comunicando os procedimentos que serão realizados com o participante, também servirá de garantia adicional para evitar falhas na realização dos exames.

A não realização dos exames pelo participante impactou em gravidade alta e valor da ocorrência um pouco mais elevada do que os outros procedimentos, dado o risco de o participante descomprometer-se com o estudo. O valor da detecção diminuiu,

pois a não realização dos exames no caso desse estudo foi repassado de imediato da equipe para a coordenadora.

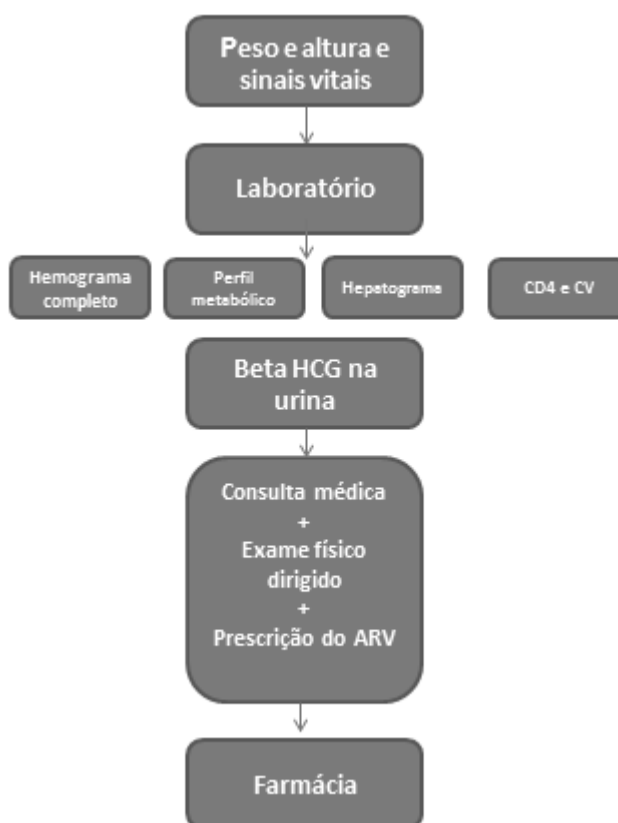
Quanto à avaliação dos critérios de inclusão e exclusão pelo médico, a multiplicação da Gravidade pela a Ocorrência resultou num valor alto, devido ao alto impacto dessa avaliação não ocorrer; por outro lado existe também uma alta possibilidade de detecção desse modo de falha pela coordenadora, com base em controles já estabelecidos, como a comunicação com a equipe, o *checklist* e o registro pelo médico dessa informação em prontuário. Assim, este mesmo item pode ter o risco considerando alto por falhas como a avaliação feita de maneira incorreta e a má conduta médica. No presente estudo, a detecção da qualidade desse atendimento foi baixa, visto que a coordenadora não estava presente na consulta médica. Esse item se compara ao item mencionado acima referente ao TCLE. O controle desse modo de falha também foi a avaliação referente à conduta do médico em protocolos anteriores, antes da contratação do Pesquisador, além do treinamento contínuo desse profissional quanto ao protocolo.

Os itens DOT-Plus e o DOT-telefônico tiveram o seu tratamento das falhas de maneira diferenciada. No DOT-Plus o NPR se apresentou alto devido à deficiência dos participantes em preencherem o formulário que deve conter todas as informações diárias referente a administração da medicação do estudo. A Detecção ficou muito prejudicada por isso ser feito pelo próprio participante. O tratamento estabelecido para esse modo de falha foi o contato contínuo com o participante, através de contato telefônico, Whatsapp, etc.

No DOT-telefônico, como foi a própria coordenadora que realizou, o valor de detecção do NPR diminuiu, já que ela mesma fez esse acompanhamento. Como medida preventiva, a alternância de duas pessoas para telefonar ao paciente seria uma maneira de manter o padrão de qualidade do DOT-telefônico.

6.2 Visita 1 e Escalonamento

Figura 7 - Resumo do encadeamento de procedimentos da visita1.



CD4: linfócitos T-CD4

CV: Carga viral

ARV: Antirretrovirais

BHCG: Human Chorionic Gonadotropin ou Gonadotrofina Coriônica Humana (teste de gravidez)

A etapa seguinte representou a Visita 1. Esta ocorreu no período de zero a seis semanas após a visita de triagem, e os procedimentos estão no fluxograma da figura 07. Nesse momento, o coordenador, como recomendação, deverá não somente registrar o período entre a visita de triagem e a visita 1, mas também atentar para o final da fase intensiva (administração da rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) e o início da fase de manutenção (rifampicina e isoniazida) do tratamento da tuberculose, já que o protocolo aconselha que a TARV seja iniciada nesse período.

Essa visita ocorreu no momento em que o Participante da pesquisa, conforme o protocolo estabelecido, iniciou a terapia antirretroviral com o Kaletra® e aqui, o escalonamento. O escalonamento é o momento que o participante aumenta a dose da medicação de estudo (ritonavir) de 1 comprimido 2x/dia até 3 comprimidos 2x/dia, gradativamente, em um período de mais ou menos uma semana. Este procedimento é realizado entre a visita 1 e a visita 2. Este fluxo, até o escalonamento, está subordinado à equipe de enfermagem.

Após esses procedimentos, o Participante foi encaminhado para o médico que realizou o exame físico geral ou dirigido. Aqui, foram coletadas novas informações referentes às medicações concomitantes, eventos adversos e sintomas associados à má absorção dos medicamentos para tuberculose. O quadro clínico também foi atualizado.

O Participante da pesquisa foi então encaminhado para a farmacêutica, que, como recomendação, já terá calculado a adesão aos tuberculostáticos pelo retorno das embalagens vazias da medicação e pelo cartão DOT-Plus trazido pelo Participante da pesquisa. Ela foi responsável por dispensar todas as medicações prescritas pelo médico, prestando também a assistência farmacêutica e tirando todas as dúvidas do Participante da pesquisa. A farmacêutica também efetuou um check-list, registrando a evolução do participante em prontuário com base nesse documento.

Ao final da consulta, foi prescrita a mudança da terapia intensiva dos tuberculostáticos para a fase de manutenção, que contém a rifampicina (um dos medicamentos sob investigação) e outras medicações que o médico julgue pertinente; porém sempre atentando para os medicamentos proibidos pelo protocolo.

Ainda nessa visita 1, o médico prescreveu os antirretrovirais e iniciou-se o escalonamento do ritonavir, ou seja o Participante da pesquisa teve a dose do ritonavir aumentada aos poucos.

O escalonamento do ritonavir foi feito pelo participante entre a visita 1 e a visita 2, conforme mencionado acima. Segundo o protocolo, o esquema do escalonamento somente pode ser iniciado conforme mostra o fluxograma da Figura 8, quando o Participante da pesquisa já estiver passado pela triagem, mas num prazo máximo de seis semanas após essa primeira consulta (triagem). Outro agravante que fica a critério do médico (já mencionado na visita 1) é a precaução quanto ao início da tomada do medicamento Kaletra®. Essa medicação deve ocorrer preferencialmente na fase de manutenção dos tuberculostáticos, já que o início da tomada do Kaletra antes de finalizar a fase intensiva pode ser um risco para o paciente. O Participante da pesquisa

administrou essa medicação (Kaletra®) um dia após a visita 1, durante 3 dias duas vezes por dia. No quarto dia, o Participante da pesquisa iniciou o escalonamento com a administração de 1 comprimido do ritonavir duas vezes ao dia, concomitantemente com o Kaletra® e as outras medicações prescritas. No sétimo dia, o Participante da pesquisa foi até o centro para fazer o hepatograma, essa foi considerada uma **visita de segurança**. O médico fez uma análise dos exames para avaliar possíveis eventos adversos e, nesse mesmo dia, o Participante da pesquisa já iniciou o escalonamento de dois comprimidos de ritonavir duas vezes ao dia. O médico alertou o Participante da pesquisa sobre a próxima consulta dele (visita 2). O décimo dia representou o último dia do escalonamento, quando o Participante da pesquisa aumentou a dose do ritonavir, passando a tomar três comprimidos duas vezes ao dia. O Participante da pesquisa fez a administração conforme supracitado. O DOT-Plus e/ ou DOT telefônico são importantes nesse momento, uma vez que o Participante da pesquisa pode ainda ter algumas dúvidas, realizar administração de maneira errada e atrapalhar o resultado da farmacocinética. Observou-se que, nesse caso o participante realmente estava tomando o medicamento de maneira incorreta e muitas vezes não tomando. Essa informação foi verificada pela farmacêutica e pela coordenadora nas primeiras ligações feitas para o participante e pela contabilização dos medicamentos retornados por ele.

Quadro 10 – Resultado da aplicação da FMEA na visita 1 do estudo de caso (continua).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
VISITA 1											
13	Janelas	Participante não iniciar o Kaletra na consulta 1.	- Falta de controle das janelas pela coordenadora -EA que impossibilite o início da medicação. - Participante não seguir a prescrição médica.	8	- Desvio de protocolo; - Saída do participante do estudo; -Atraso no andamento do estudo.	3	18	Protocolo	5	120	Manual operacional e treinamento da equipe (ex. visita de iniciação)
		Participante não escalonar a medicação na data correta.	- Má orientação ao participante - Uso incorreto ou não uso do DOT pelo participante - Falta de controle das janelas pela coordenadora - EA que impossibilite o início da medicação. - Participante não seguir a prescrição médica.	6	- Desvio de protocolo - Saída do participante do estudo; - Atraso no andamento do estudo.	4	24	Protocolo	6	120	Manual operacional e treinamento da equipe (ex. visita de iniciação) DOT telefônico.
14	Problemas médicos atuais	Não descrição de novos Eventos Adversos que tenham ocorrido desde o início do estudo. Ou outra doença concomitante.	- O médico não evoluir e a informação não ir para a CRF; - Participante não relatar o Evento Adverso	9	- Perda de dados para o resultado do estudo; - Não acompanhamento do EA; - Pode levar a uma internação ou óbito.	3	27	- Acompanhamento do participante pelo médico do estudo - Transcrição das informações do documento fonte para a CRF colocados pela a coordenadora.	7	189	Bom relacionamento da medica com o participante. No diário que o participante leva para casa esteja pré-estabelecido uma lista de possíveis eventos adversos que a medicação pode causar. Permitindo que o participante registre essas informações em sua residência e traga para o médico na consulta.

Quadro 10 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita 1 do estudo de caso (cont.).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
12	Medicação concomitante	Participante estar tomando medicação proibida pelo protocolo.	- Falta de conhecimento do protocolo pelo médico; - Participante se automedicou	8	- Evento adverso; - Desvio de protocolo; - Possível dano ao paciente. Possível perda de dados.	4	32	Protocolo e manual operacional	3	96	Manual operacional e treinamento da equipe (ex. visita de iniciação)
		Não investigação sobre a medicação concomitante.	- Falta de conhecimento do protocolo - Negligência médico	8	- Evento adverso - Lesão ao participante - Possível dano ao paciente.	3	24	Protocolo	7	168	Treinamento do médico e uma lista dos medicamentos disponível para consulta na hora do atendimento.

Quadro 10 – Resultado da aplicação da FMEA na visita 1 do estudo de caso (cont.).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
15	Dispensação da medicação	Não dispensação da medicação para o participante	- Não ter medicação (Droga não chegou a tempo) - Não dispensação por negligência da equipe do centro.	10	- Pode criar uma resistência a medicação; - Participante pode vir a ser retirado do estudo por não estar tomando a medicação.	2	20	- Planilha de controle das medicações com lote e validade - Planilha de controle das medicações com lote e validade	3	60	Treinamento da farmacêutica.
		Orientação incorreta da administração da medicação.	- Farmacêutico não treinado em suas atividades no estudo. - Não retorno das medicações dispensadas	9	- Super dosagem da medicação - Baixa dose da medicação	4	36	POP do DOT-Plus e DOT-telefônico Orientação ao participante	6	216	Treinamento da equipe, POP bem estabelecido e planilhas de controle para as medicações.
		Quantitativo dispensado errado entre uma visita e outra	- Falta de atenção do farmacêutico - Falta de treinamento ao protocolo e as informações referentes a dispensação.	8	- Participante ficar sem medicação; - Possível dano ao paciente.	3	24	Formulário de dispensação e retorno da medicação.	3	72	Atualização do formulário a cada visita.
		Dispensação de medicamento vencido ou próximo do vencimento	- Falta de atenção do farmacêutico; - Não há um controle de estoque contínuo.	10	- Evento adverso; - não-eficácia da medicação; - Resistência a droga; - Possível dano ao paciente.	3	30	Checagem da farmacêutica Formulário de dispensação e retorno da medicação com a data e lote.	3	90	Checagem da embalagem antes de entregar ao participante.

Quadro 10 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita 1 do estudo de caso.

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
16	Escalonamento	Não escalonamento	- Falta de uma prescrição detalhada	6	- Tomada da medicação de maneira incorreta - A farmacocinética não terá um resultado fidedigno - Não compreensão do participante.	4	28	- Prescrição detalhada pelo médico. - Artíficos como um formulário para facilitar a visualização do procedimento de maneira lúdica.	6	144	Assistência farmacêutica bem feita e uma explicação pelo médico de maneira fácil e simples

Quadro 10 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita 1 do estudo de caso (conclusão).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
VISITA DE SEGURANÇA											
17	Realização dos exames de segurança	Não realização dos exames	<ul style="list-style-type: none"> - Participante não ir ao centro - Falta de material necessário para coleta - Nenhuma pessoa capacitada e delegada para realizar o procedimento. - Médica não fez a solicitação. - Participante com a saúde debilitada para coletar; 	∞	<ul style="list-style-type: none"> - Não será possível verificar como o participante está reagindo quanto a medicação do estudo; - Possível dano ao paciente; - Perda de dados 	∞	24	Contato com o participante no dia anterior da realização do exame.	∞	192	Reforço da ação de fazer contato com o participante no dia anterior da visita. E-mail para equipe reforçando os procedimentos que serão realizados na visita.

6.2.1 Discussão dos resultados da visita 1

No quadro 10, entre os modos de falha no item da dispensação da medicação, a orientação incorreta apresentou o risco elevado (36) e o NPR = 216. Efeitos como a superdosagem ou baixa dosagem da medicação, possível dano ao participante de pesquisa ou perda de dados do estudo, causaram um grande impacto na condução do protocolo, elevando o valor do nível de risco. Como isso tudo depende muito do entendimento do Participante, a detecção desse modo de falha fica prejudicada. Uma maneira de mitigar os riscos envolveria, por exemplo, o treinamento da farmacêutica quanto aos procedimentos de dispensação da medicação, uma assistência farmacêutica robusta. Estas ações podem ser complementadas com a criação de instrumentos para a farmacêutica auxiliar o participante de pesquisa (manual operacional), o uso de lembretes visuais (ex: imãs de geladeira), e a instauração de um diário com as instruções de administração da medicação. Estes recursos também seriam úteis para uma boa adesão.

No item dos problemas médicos atuais e medicação concomitante, o resultado do risco foi médio (23), devido à gravidade ser bem elevada. O NPR resulta alto (189), uma vez que a detecção também será prejudicada, pois depende tanto do médico quanto do participante para relatarem os possíveis eventos adversos e as referências às medicações

concomitantes. Uma alternativa adequada para prevenir a perda desses dados seria a inserção, no próprio diário do participante, de uma lista com os possíveis eventos adversos que ele pode vir a ter com a medicação. Como opção, pode-se deixar um espaço para ele anotar as medicações concomitantes que eventualmente podem ser ingeridas no período entre uma visita e outra.

No item referente à janela no modo de falha “visita 1 acontecer no período estipulado pelo protocolo” o nível de risco foi considerado médio (21), apesar da sua Gravidade ser alta, por refletir um possível dano ao participante de pesquisa e atraso nos procedimentos. No presente estudo, já existe uma planilha que mostra exatamente o período que a visita deve ser realizada. O resultado do NPR é baixo, devido à alta possibilidade de detecção desse item pela coordenadora. O NPR teria um valor alto, por exemplo, no caso de o participante de pesquisa não aparecer no centro; este um acontecimento imprevisível. Como medida de prevenção, o ideal nesse caso é entrar em contato com o participante de pesquisa no dia anterior à consulta e passar-lhe todas as instruções referentes aos procedimentos que ocorrerão no centro.

Ainda nessa mesma “janela” referente aos modos de falha “Participante não iniciar o Kaletra na consulta 1 e participante não escalonar a medicação na data correta”, o NPR é alto, porém observou-se que isso resultou de uma baixa detecção, já que trata-se de um procedimento que depende muito do entendimento do participante de pesquisa e de seu comprometimento com o estudo. Observou-se que o risco no modo de falha da administração do Kaletra foi menor do que no escalonamento, pois o participante de pesquisa considerou seu entendimento mais complexo do que o início da administração do Kaletra. A medida de prevenção aqui seria uma assistência farmacêutica adequadamente realizada, além de uma explicação, de maneira fácil e simples, dada pelo médico; além da introdução de outros instrumentos de apoio, como cartilhas, diários, imãs de geladeira, etc., no intuito de evocar ao participante de pesquisa o dia certo para iniciar e escalonar a medicação.

A visita de segurança foi realizada no período do escalonamento, conforme já mencionado. Nesse item, foi avaliada como modo de falha a possibilidade de o participante de pesquisa não ir ao centro realizar os exames. Conforme mencionado anteriormente, quando o procedimento depende mais do participante de pesquisa do que da equipe do centro, a tendência será aumentar o NPR devido à impossibilidade de detectar esse modo de falha com antecedência. A medida preventiva, para garantir o procedimento, seria o reforço da instrução com o participante de pesquisa na visita,

informando-lhe a importância em realizar todos os procedimentos previstos. Um informativo com as datas dos dias que ele deve ir ao centro e um contato no dia anterior a este, para lembrá-lo e instruí-lo sobre como se preparar para os exames seria uma medida para evitar esses modos de falhas.

6.3 Visita 2

A visita 2 (figura 9) foi um dos momentos mais importantes do estudo, pois nela é realizada a farmacocinética do Kaletra® e da Rifampicina no Participante da pesquisa.

Figura 8 - Resumo do encadeamento de procedimentos da visita 2.



A visita 2 foi realizada no período entre uma e duas semanas após o final do escalonamento. Antes de ser realizada o coordenador deveria organizar o local onde o Participante da pesquisa ficará ao longo do dia, assim como sua alimentação, o que exige que ele permaneça no centro durante 8 horas, no mínimo. Nesse dia, para evitar falhas, o Participante da pesquisa deverá ser lembrado, de preferência no dia anterior, do seu horário de chegada no centro de pesquisa, além de que ele deve tomar a medicação 12 horas antes da farmacocinética ser realizada. Como exemplo, ele pode ser persuadido a administrar a medicação às 8 horas da noite para que a primeira coleta de sangue seja feita às 8 da manhã.

Com antecedência, o coordenador também já deverá ter planejado todo o processo do envio das amostras para o exterior, de acordo com o protocolo, que prevê o envio das alíquotas de plasma, colhido nessa visita, para a Universidade da Flórida (patrocinador do estudo). Lá são feitas as análises que definem se o Participante da pesquisa segue ou não para a visita 3.

Com o intuito de não haver atrasos nem contratemplos, foi decidido que o Participante da pesquisa seria trazido de táxi para o centro de pesquisa. Ao chegar no centro, o Participante da pesquisa é encaminhado diretamente para o laboratório onde todas as documentações, materiais necessários e equipe estarão prontos para o procedimento de farmacocinética. O procedimento de farmacocinética nesse estudo inclui os seguintes pontos de coleta: 0 horas, 2 horas, 4 horas, 6 horas e 8 horas. O Participante fará então a coleta do ponto zero, ainda sem a administração da medicação sob estudo; e assim deverá ficar disponível para coletas dos outros exames solicitados. Para evitar falhas, elaborou-se um formulário para o registro de todas as informações que possam garantir a segurança do Participante da pesquisa e dos dados a serem coletados. Duas horas após a primeira coleta, o Participante da pesquisa administrará as medicações do estudo juntamente com uma refeição leve, submetendo-se então a uma nova coleta. Entre os pontos de coleta de 2 e 4 horas, o Participante será encaminhado ao médico para consulta. Ali, será submetido aos seguintes procedimentos: história e exame físico geral e dirigido, eventos adversos, medicações concomitantes, avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral e da tuberculose. Após a consulta, o farmacêutico contabilizará a medicação retornada.

O Participante retornará para as coletas referentes aos pontos 4, 6 e 8 horas. Todos os procedimentos serão feitos da mesma maneira, em todos os pontos coletados.

A farmacêutica irá atender o Participante entre os pontos 6 e 8 horas. Ela deve receber toda a medicação retornada pelo Participante e os cartões do DOT, tão logo o Participante chegar. Nesse momento, a adesão já deve ter sido calculada e as dúvidas dirimidas com o participante. Todas as medicações prescritas pelo médico serão dispensadas pela farmacêutica; assim como se procederá todo esclarecimento e assistência ao participante.

As amostras do participante deverão ser congeladas a -70°C e enviadas no dia seguinte, ou o quanto antes, para o Laboratório da Universidade da Flórida. Em específico para esse participante, houve um atraso do envio por conta da transportadora.

A coordenadora deverá ter todos os documentos necessários em mãos, para que as amostras sejam enviadas devidamente e com segurança. O primeiro procedimento ao qual a coordenadora deverá se atentar será obter orçamentos do envio das amostras com no mínimo três transportadoras. Deverá investigar se elas fornecem as embalagens necessárias, ou o centro deve fornecê-las. No presente caso, como o envio envolve a manutenção das amostras em gelo seco, optou-se por uma transportadora que já fornece, além da embalagem preconizada pelo IATA (*International Air Transport Association*), o gelo seco também. Como trata-se de material biológico, parte das documentações provém do patrocinador, e parte da transportadora. Além dessas documentações, algumas outras deverão ser providenciadas pelo centro, para que a transportadora efetue o embarque da carga. Esse momento é muito importante, pois se faltar alguma documentação, tanto no momento de entrega das amostras para a transportadora quanto no momento do embarque e desembarque, a amostra corre severo risco de não chegar ao seu destino, ou mesmo chegar de maneira inadequada.

Quadro 11 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita 2 do estudo de caso (continua).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
VISITA 2											
18	Janela	Perda da janela de 1 a 2 semana após o final do escalonamento.	- Falta de controle das janelas pela coordenadora - EA que impossibilite a ida do participante ao centro - Participante faltar à visita	7	- Desvio de protocolo - Participante pode ser retirado do estudo	3	21	Planilha com as datas das visitas	4	84	Atualização semanal da planilha. Confirmar a consulta com o participante 1 dia antes dando todas as recomendações necessárias.
19	Eventos adversos graves	Não monitoramento dos eventos adversos graves	- Reação inesperada à medicação; - Médica não descrever que a medicação foi tomada de maneira incorreta associada com outras medicações ou outras substâncias; - Uma patologia não vista anteriormente pelo médico na qual a medicação agravou; - Não checagem dos exames.	10	- Não submissão do EAG para o sistema CEP/CONEP - Dano ao paciente	2	20	Checklist e modelo	9	180	Treinamento do médico
20	Adesão aos antiretrovirais (contabilidade dos comprimidos no frascos)	Não adesão aos antirretrovirais	- Informação passada de maneira incorreta para o participante - Negligencia do participante.	9	- Possível dano ao participante. - Participante pode ser retirado do estudo como falha de tratamento - Participante não trazer as medicações para a contabilização ou trazer faltando.	5	45	DOT-Plus, DOT- Telefônico e assistência farmacêutica.	5	225	Acompanhar o DOT com o participante fazendo ligações frequentes informando a importância de se tomar a medicação de maneira correta.
		Participante não trazer as medicações para a contabilização ou trazer faltando.	- Esquecimento - Jogou fora - Não sabia	6	- Não será possível realizar o cálculo para adesão do participante.	5	30	Reforço do participante que deve retornar a medicação	5	150	Colocar a informação no diário (cartão do DOT) referente a necessidade e importância do participante retornar a medicação.

Quadro 11 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita 2 do estudo de caso
(continuação).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
21	Coleta de sangue para a Farmacocinética	Não há disponibilidade de leito no hospital para o dia da farmacocinética.	- Reserva da sala não foi feita com antecedência.	9	- Participante ficará desconfortável durante o dia inteiro. - Procedimentos podem não ser realizados	3	27	Nenhum	5	135	Deixar a sala reservada com antecedência.
		Participante não estar em jejum de 12 horas	- Participante não foi orientado de maneira correta	6	Não será possível a realização de alguns exames.	4	24	Alertar ao participante um dia antes da visita.	5	80	Fazer contato com o participante e um dia antes informado que ele deverá estar em jejum.
		Participante não tomou a última medicação 12 horas atrás	- Participante não foi orientado de maneira correta - Participante não é comprometido com o estudo.	6	Não será possível realizar a coleta do tempo zero conforme horário marcado e a equipe deverá aguardar completar as 12 horas atrasando todo o planejamento.	4	24	Alertar ao participante um dia antes da visita.	5	80	Fazer contato com o participante e um dia antes informado que ele deverá tomar a medicação 12 horas antes da consulta.
		Desvio de temperatura da amostra	Tempo longo de transporte de um lugar para o outro da amostra	6	As amostras podem não ser analisadas pelo laboratório da Flórida.	3	18	Termômetro da transportadora	3	54	Formulários com as informações referentes a saída, chegada, centrifugação e armazenamento da amostra.
		Formulários preenchidos de maneira incorreta	Informação passada de maneira incorreta para a técnica - Falta de treinamento da pessoa responsável pela coleta	6	Perda de informações referente aos procedimentos da coleta	3	18	Garantia da qualidade feita pela coordenadora	3	54	Treinamento intensificado nos procedimentos laboratoriais.
		Pessoas não delegadas fazendo a atividade	Organização inadequada da coordenadora no formulário de delegação.	8	- Desvio de BPC. - Possível dano ao participante, uma vez que a pessoa pode não estar bem treinada ao protocolo	3	24	Formulário de delegação	3	72	Verificação contínua do formulário de delegação e as atividades de cada profissional.

Quadro 11 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita 2 do estudo de caso (conclusão).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
22	Transporte da amostra para o exterior	A amostra não chegou ao seu destino	- Presa na alfandega - Extravio	7	- Não avaliação da amostra em tempo hábil; - Participante poderá ter que repetir os procedimentos de farmacocinética do estudo.	2	14	E-mail e contato	7	98	Documentação da transportadora e documentação do pesquisador devem estar prontas com antecedência. Um checklist de ambas as documentações deve existir. Escolha de uma transportadora competente.
		Amostra chegou de maneira inadequada	Armazenamento inadequado - Transporte inadequado - Temperatura inadequada	6	- Perda da amostra; - Participante poderá ter que repetir os procedimentos de farmacocinética do estudo.	3	18	Busca por uma transportadora segura que atenda as especificações nacionais e internacionais de envio de amostra biológica.	5	90	- Checklist com a documentação do patrocinador e do centro. - Termômetro que mede a temperatura até a chegada da amostra no local destinado.

6.3.1 Discussão dos resultados da visita 2

No quadro 11, no item adesão aos antirretrovirais, a Gravidade se apresentou muito alta por causar danos diretos ao controle virológico. Quando o valor da detecção entra na multiplicação, o resultado se eleva ainda mais, uma vez que também dependerá mais da colaboração do participante do que da equipe do centro. Como medida preventiva, sugere-se que se proceda já no primeiro momento um bom esclarecimento das dúvidas com o médico, uma vigorosa assistência farmacêutica, o uso de artifícios de apoio, como folhetos, diários e até mesmo caixas coloridas para organizar visualmente as medicações diárias do participante de pesquisa.

No item “Eventos Adversos Graves”, projeta-se uma alta Gravidade para a não-observação desse modo de falha. No entanto, é pequena a possibilidade desta falha por parte do médico, daí gerando um nível de risco médio. Uma vez que a detecção entra para fornecer o NPR, o resultado se altera para um valor alto (180), por ser, por exemplo, difícil de se detectar de maneira precoce algum outro pronto atendimento que ele possa ter sido atendido, ou o fato dele não relatar esse episódio.

No tratamento dos modos de falha referente ao transporte da amostra para o exterior, é possível prever duas situações: (1) a amostra não chega ao seu destino, e (2) a amostra chega ao destino de maneira inadequada. A classificação da Gravidade do modo de falha (2) é projetada como menor, pois ainda que a amostra chegue ao destino indevidamente, ainda existe a possibilidade de a falha ser avaliada diferentemente da amostra extraviada. Ocorre uma diferença quanto à ocorrência, uma vez que parece ser mais frequente a amostra chegar de maneira inadequada do que não chegar. O cálculo do valor da detecção na multiplicação gera uma tendência para o NPR ficar num valor médio, pelo motivo da maioria das transportadoras terem um controle dessas amostras de maneira segura e efetiva.

No procedimento de coleta de sangue para a farmacocinética, alguns procedimentos não foram avaliados nessa sessão, pois já tinham sido avaliados na ocasião de coleta na visita de triagem. A relação dos resultados apresentados na coluna que gradua os níveis de riscos (Gravidade x Ocorrência), o primeiro item apresentou um maior valor (9) quanto ao modo de falha “reserva do local onde o participante de pesquisa passará o dia realizando os procedimentos da farmacocinética”. Nesse caso a Gravidade foi alta, pois se não houver um local adequado, o impacto poderá ser alto tanto para o participante de pesquisa quanto para a coleta dos dados do estudo. A ocorrência se apresentou baixa, uma vez que parece não ser comum não conseguir reservar uma sala para o procedimento acontecer. Todavia, em se tratando de uma instituição pública, nunca há como prever. Portanto, a detecção se apresentou com o valor alto e por isso resultou em um NPR elevado, indicando a necessidade de atenção com essa atividade. Uma medida para prevenir esse modo de falha seria garantir a reserva do leito para o participante de pesquisa, fazendo, logo no dia anterior, contato com a pessoa responsável por essa reserva, e certificar que o participante terá um local seguro para realizar os procedimentos do estudo.

Os dois outros modos de falha que se seguem são referentes ao Participante da pesquisa não estar preparado para realizar os procedimentos. Estes terão resultado idêntico ao que foi mencionado anteriormente na visita 1, já que depende do participante estar comprometido com o estudo. Isso resulta em um NPR elevado, pela baixa detecção desse modo de falha.

No caso dos modos de falha subsequentes, parece que a Gravidade não é tão alta, por não haver um impacto direto com o participante de pesquisa, exceto no caso de

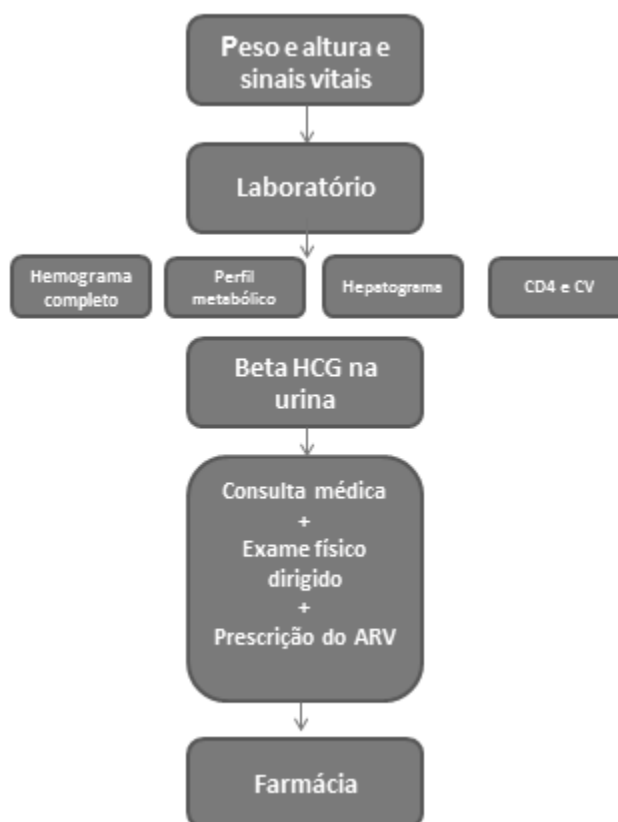
pessoas não delegadas realizando a atividade. Contudo, observa-se que o nível de risco nesse caso é baixo, pois a ocorrência é também classificada como baixa.

Como exceção no modo falha “Pessoas não delegadas para a atividade realizando a atividade” o nível de risco é classificado como médio esse deve ser tratado com maior atenção. Os modos de falha referenciados nesse parágrafo foram classificados como fáceis de serem detectados, pois todas as informações serão revisadas: existem formulários que são preenchidos pela equipe de enfermagem (primeira detecção) e depois serão encaminhados para a coordenadora (segunda detecção).

6.4 Visita 3

A visita 3 deve ser realizada entre uma e três semanas após a visita 2, porém só será viabilizada quando a equipe do centro tiver o resultado da carga viral e quando o laboratório da Universidade da Flórida tiver encaminhado o resultado da farmacocinética. De acordo com o resultado o participante seguirá ou não para a visita 3.

Figura 9 - Resumo do encadeamento de procedimentos da visita 3.



Nessa visita, o Participante da pesquisa seguiu inicialmente para o laboratório onde a equipe de enfermagem aferiu os sinais vitais, peso e altura. Ele se submeteu às coletas dos exames previstos no protocolo, para essa visita.

Após essa primeira etapa, o Participante foi então encaminhado para a consulta médica: exame físico, geral e dirigido, eventos adversos, medicações concomitantes, avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral e da tuberculose. Após a consulta, a farmacêutica irá contabilizar a medicação retornada.

O médico avaliará os exames de farmacocinética dos quais foram realizados pelo laboratório da Universidade da Flórida. No caso da concentração mínima de lopinavir (componente ativo do Kaletra®) estar $< 1 \mu\text{g/ml}$, pode prescrever a adição do ritonavir de 100 mg, duas vezes ao dia. A resposta ao tratamento será avaliada após os ajustes.

A Falha da terapia antirretroviral é representada pela falha do tratamento determinada pela resposta da carga viral. Caso o Participante apresente diminuição da carga viral para $< 0,5 \log_{10}$ cópias/mL na semana 4 de tratamento; e diminuição de menos $1 < \log_{10}$ cópias/mL na semana 8, considera-se que houve falha da terapia antirretroviral.

No caso do presente estudo, a carga viral do Participante apresentou-se mais elevada do que no exame anterior, ou seja, para fora dos padrões estabelecidos para sua continuação no protocolo, indicando que ele não vinha apresentando melhoras e não respondeu ao tratamento experimental.

Ainda neste estudo, os resultados dos exames, a contabilização das medicações e as embalagens retornadas foram indicativos de que o Participante não vinha administrando a medicação, ou seja, estava descomprometido com o estudo. A pesquisadora principal decidiu, então, pela retirada do Participante do estudo, alegando falha de tratamento.

Quadro 12 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita 3 do estudo de caso.

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	RPN	Ação a ser tomada
VISITA 3											
23	Transporte da amostra para o laboratório da Flórida	Não avaliação da amostra em tempo hábil	- Perda da amostra - Amostra não enviada - Transporte com a temperatura incorreta	7	- Não será possível seguir para realizar a visita 3 - Perda da janela 1 - 3 semanas após a visita 1 - Perda da amostra	3	21	Rastreio da amostra através do número da AWB fornecido pela transportadora.	7	147	Rastreabilidade da amostra com a transportadora.

6.4.1 Discussão dos resultados visita 3:

Na visita 3, apenas verificou-se o item referente à avaliação das amostras pelo laboratório central avaliar ou não a amostra, já que nessa visita todos os procedimentos são similares aos da visita um, conforme já mencionado anteriormente.

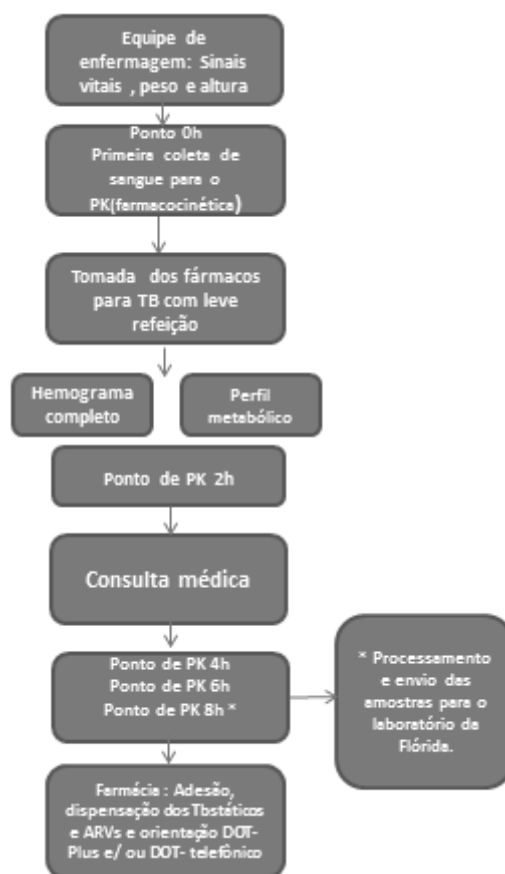
Foram classificados com nível de risco médio os seguintes eventos: a possibilidade da perda da amostra do participante, a não avaliação dessa amostra e a perda da janela para a realização da visita 3, já que os três fatores que classificam a Gravidade impactariam tanto o participante de pesquisa quanto os dados e o andamento do estudo. O valor do NPR ficou alto, pois a detecção foi prejudicada pelas variáveis serem muito amplas, envolvendo um número grande de pessoas no processo, entre elas a equipe do centro, a transportadora e o laboratório da Universidade da Flórida.

A medida de prevenção, nesse modo de falha, unifica outros itens já tratados. Pode-se dizer que tanto o treinamento da equipe quanto a escolha de uma transportadora capacitada serão essenciais para o sucesso dessa operação. Um *checklist* contendo todas as documentações que a coordenadora deverá preencher e entregar para a transportadora poderá auxiliar também e evitar contratemplos.

6.5 Visita 4

Os procedimentos da visita 4 são iguais aos da visita 2, e estão delineados no fluxograma da Figura 10. Já no quadro 13 com os resultados referentes a essa visita, apenas dois itens foram apresentados, para evitar repetição.

Figura 10 - Resumo do encadeamento de procedimentos da visita 4.



No estudo de caso selecionado, o Participante da pesquisa escolhido não chegou até a visita 4. Este Participante não aderiu corretamente ao tratamento, com sua carga viral mantendo-se alta, acarretando sua exclusão do estudo. Mesmo assim, os procedimentos que ele deveria realizar nessa visita serão descritos nessa sessão, visando avaliar as possíveis falhas que poderiam ocorrer, aplicando-se a um próximo Participante.

Os procedimentos que o Participante da pesquisa realizaria nessa etapa já foram descritos anteriormente. As falhas encontradas anteriormente serão as mesmas que poderão ser encontradas aqui. Por isso, as descrições desses procedimentos não serão repetidas nessa sessão.

Nessa visita 4, o Participante da pesquisa faria a segunda farmacocinética do lopinavir e da rifampicina. As amostras também seriam enviadas para a Universidade da Flórida, seguindo os procedimentos de envio da amostra já descritos na visita 2.

Quadro 13 – Resultado da aplicação da *FMEA* na visita 4 do estudo de caso (continuando).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
VISITA 4											
24	Janela	Perda da janela de 3-5 semanas	- Falta de controle das janelas pela coordenadora; - EA que impossibilite a ida do participante ao centro; - Participante faltar a visita.	7	- Desvio de protocolo - Saída do participante do estudo	3	21	Planilha com as datas das visitas	4	84	Atualização semanal da planilha. Confirmar a consulta com o participante um dia antes dando todas as recomendações necessárias.
25	Adesão ao DOT plus	Não adesão ao DOT plus	- Participante ou pessoa escolhida por ela não anotar corretamente a tomada das medicações; - Participante passar a informação errada para a farmacêutica ou na consulta medica.	7	- Participante não saberá se tomou ou não a medicação - Não será possível fazer a adesão do participante pelo DOT-plus	6	42	DOT telefônico	7	294	Utilizar novos meios de falar com o participante como, por exemplo, o whatsapp.

Quadro 13 – Resultado da aplicação da FMEA na visita 4 do estudo de caso (continuação).

Item	Etapa/Processo	Modo de falha potencial	Causa potencial da falha ou mecanismo de falha	Gravidade	Efeito potencial de falha	Ocorrência	Nível de risco	Controles existentes	Deteção	NPR	Ação a ser tomada
26	Adesão ao tratamento	Não adesão	- Informação passada de maneira incorreta para o participante; - Negligencia do participante	9	- Falha de tratamento Não será possível mensurar corretamente a farmacocinética das medicações prejudicando o resultado do estudo. - participante pode criar uma resistência a medicação	5	45	DOT-Plus, DOTelefônico e assistência farmacêutica.	4	180	Acompanhar o DOT com o participante fazendo ligações frequentes informando a importância de se tomar a medicação de maneira correta.
27	Inclusão das informações na CRF (ficha clínica)	Não inclusão ou inclusão de maneira incorreta dos dados.	Transferência da informação do documento fonte para CRF de maneira incorreta. Dado ter sido coletado de maneira incorreta no documento fonte.	8	- Gera dados estatísticos errados referentes ao participante. - Achado de monitoria	4	32	Garantia da qualidade dos dados por outra pessoa (double check)	3	96	Manter a garantia da qualidade de maneira frequente de acordo com o prazo estipulado pelo patrocinador para liberação dos dados.
		Atraso na inclusão das informações na CRF.	- Atraso nos resultados dos exames; - Coordenador não estar atento ao prazo; - Coordenador não incluir as informações - CRF com problemas técnicos.	7	- Estourar o prazo estipulado pelo patrocinador.	4	28	Nenhum	3	84	Colocar na agenda do Google a data limite para a inclusão das informações.
Acompanhamento ambulatorial do participante											

6.5.1 Discussão dos resultados visita 4

As informações referentes ao participante de pesquisa, são geradas ao longo do estudo através de formulários, *checklist* e modelos médico, sendo transcritas para a CRF (*Case Report Form*) à medida que são observadas.). A CRF atualmente é um sistema eletrônico onde a coordenadora ou as pessoas delegadas para essa atividade, irão transcrever todas as informações do participante para a CRF.

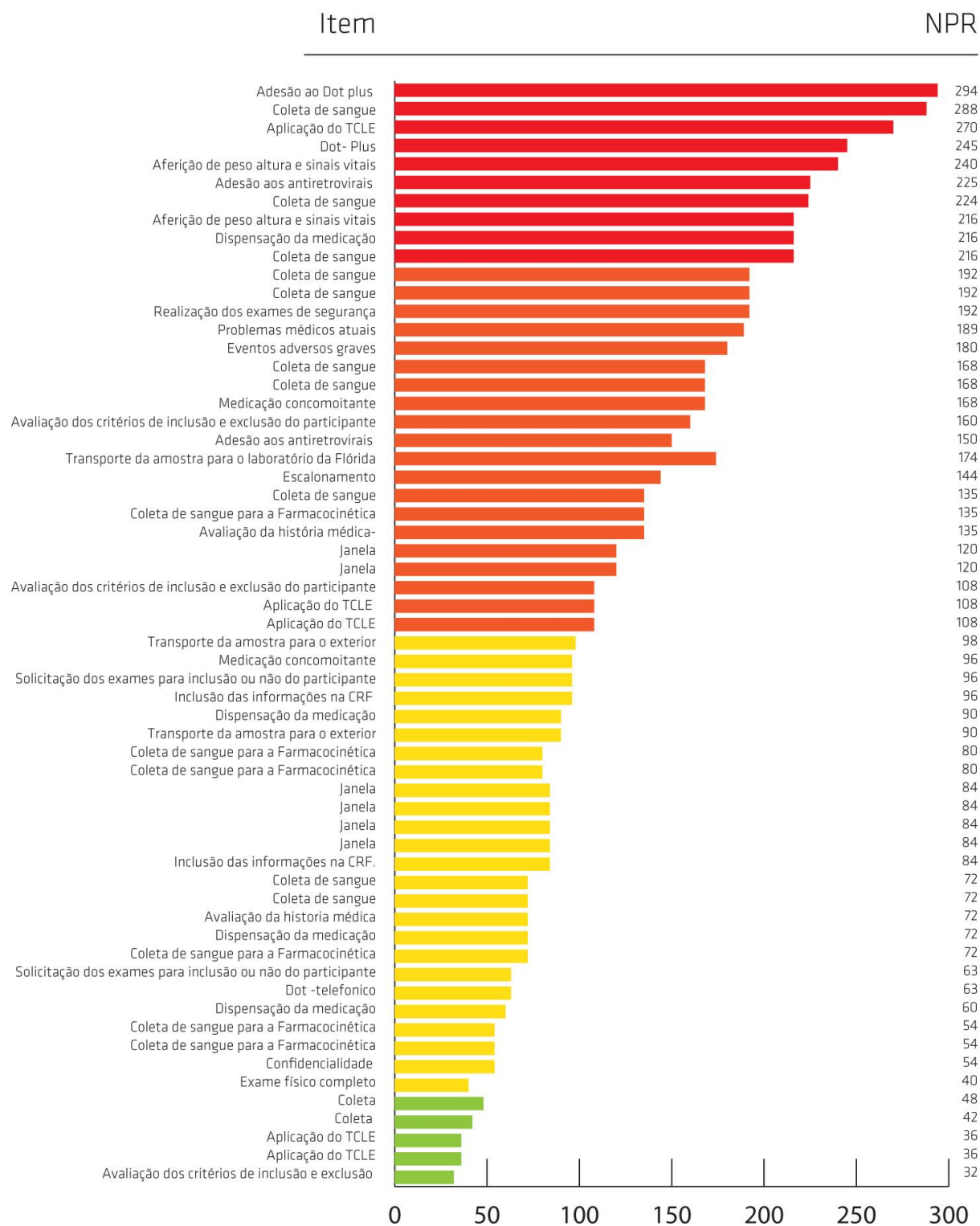
Esta atividade foi deixada para o final do trabalho, pois é realizada pela coordenadora e/ou (frequentemente) outra pessoa delegada ao longo do estudo. No quadro 12, o modo de falha “Não inclusão ou inclusão de maneira incorreta dos dados” gera um nível de risco baixo, porém de alta Gravidade, uma vez que pode haver perda de dados do participante, possível dano a ele e possível atraso no procedimento. A Ocorrência também fica um pouco baixa, porque existe, para todos os estudos do departamento, uma monitoria previa que verifica todos os dados inclusos na CRF, essa atividade é considerada como uma garantia da qualidade dos dados que é feita por uma pessoa delegada para essa função. O resultado do NPR ficará baixo, pois existe uma detecção feita prévia quanto à inclusão dos dados na ficha clínica do participante, CRF.

Quanto ao modo de falha referente ao atraso dessas informações na CRF, o impacto pode ser considerado similar ao anterior. Pressupondo-se que esses dados serão transcritos de maneira correta, a Gravidade tende para um valor menor. O nível de risco se apresentou um pouco mais elevado, devido ao atraso ocorrer comumente, até mesmo por motivos técnicos. O valor da detecção (4) ficará um pouco mais elevado, pois dependerá unicamente da coordenadora para organizar o momento de transcrever todas as informações para a CRF dentro do prazo estipulado.

No gráfico 1 representado abaixo, foi feito o levantamento dos modos de falha que apresentaram maior NPR, ou seja, possibilitando visualizar quais deles foram tratados com mais atenção. A ferramenta *FMEA* na coluna das recomendações apresentou resultados que foram implementados no Manual Operacional, os quais contribuirão para a segurança dos pacientes que forem incluídos no protocolo e dos dados do estudo. O Manual também servirá como modelo para coordenadores de outros

centros de pesquisa a aplicarem a gestão de riscos em outros protocolos. . O Manual Operacional se encontra em anexo.

Gráfico 1 - Classificação do NPR de todos os procedimentos avaliados em cada visita.



Destacam-se a seguir as principais utilidades demonstradas por esta ferramenta:

- Mostrou-se eficaz para identificar possíveis modos de falha nos procedimentos realizados no centro de pesquisa;
- Permitiu analisar e evidenciar mais claramente as causas e os efeitos dos possíveis modos de falha;
- Foi capaz de compreender de uma vez só todas as medidas preventivas que o centro dispõe;
- Foi capaz de sugerir novas medidas preventivas;
- Permitiu comprovar que, quanto mais o procedimento depende do Participante da pesquisa, maiores esforços para evitar os modos de falhas devem ser implementados;
- Evidenciou, por intermédio dos NPRs mais altos, que o item “coleta de sangue” foi um dos procedimentos que embutiu mais riscos, exigindo maior atenção e esforços de correção;
- Permitiu auxiliar a coordenadora do estudo no sentido de montar o fluxo que o participante de pesquisa deverá seguir nas visitas previstas pelo protocolo de maneira mais segura e eficaz;
- Possibilitou auxiliar na garantia do procedimento a ser realizado sem interrupção, a impedir danos aos participantes, e a salvaguardar os dados do estudo.
- Demonstrou a importância da escolha dos profissionais que irão exercer as atividades, assim como considerou a necessidade de esforços para um treinamento contínuo nos procedimentos do estudo;
- Foi capaz de auxiliar na construção e melhoria do Manual Operacional criado para facilitar os procedimentos operacionais do estudo.
- Produziu resultados que ajudaram a tornar o Manual Operacional mais robusto.

7. CONCLUSÃO

A busca da melhoria contínua nos processos de gestão dos protocolos de estudos clínicos tem demonstrado “cada dia mais” a necessidade de mudanças na forma como os centros planejam e executam as suas práticas de gestão. Para isso se faz necessário, a cada dia, trabalhar fortemente as relações com a equipe multidisciplinar, entendendo que uma boa relação vem da comunicação e do estabelecimento da cooperação entre as partes na busca de novos métodos para a qualidade da implementação do protocolo e do desenvolvimento mútuo entre todos. Entretanto, estudar os POPs, métodos e controles internos necessários para uma boa gestão requer treinamentos intensificados e profissionais com experiência na área.

Os resultados foram produtivos e úteis para um centro de pesquisa que não possui experiência com a coordenação de estudos clínicos. Os modos de falhas, que possam vir a ocorrer de maneira mais generalizada em um protocolo de estudo clínico, foram apontados pela utilização da ferramenta FMEA.

Composta basicamente por uma tabela e índices de classificação, o *FMEA* mostrou-se uma técnica simples, porém baseada em conceitos importantes e com um grande êxito ao que se propõe. Como uma técnica utilizada na engenharia, e em grande escala na indústria, onde se requerem determinadas certificações que possuem impacto legal e jurídico, pode-se considerá-la também uma técnica com um alto grau de maturidade. A *FMEA* tem a vantagem de ter sido criada com um enfoque genérico, e com a finalidade de cobrir as mais diversas áreas e situações. Entretanto, sua maleabilidade associada a seus sólidos conceitos e bases facilitam sua compreensão e implantação. É importante lembrar que cada projeto possui suas particularidades e, por consequência, a necessidade e a utilidade de cada ferramenta pode variar. Apesar de a proposta apresentada neste trabalho ser genérica o suficiente para ser utilizado em qualquer tipo de projeto, o *FMEA* não deve ser adotado como única técnica para gerenciamento de riscos em grandes projetos.

Ao abordar um tema relacionado com a realidade enfrentada no âmbito da coordenação de estudos clínicos, a maior contribuição deste trabalho foi evidenciar a aplicabilidade de ferramentas oriundas da gestão de projetos neste contexto. Os resultados desta abordagem inédita sugerem a exploração de outras etapas no processo de condução de estudos clínicos, utilizando ferramentas similares. Isso abre um novo

horizonte de pesquisas que venham estabelecer ganhos de qualidade e melhoras significativas na relação custo-benefício dos ensaios; principalmente no que diz respeito aos participantes dos estudos e qualidade dos dados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKINTOVE, A. S.; MacLEOD, M. J. **Risk analysis and management in Construction**. International Journal of Project Management, v. 15, n. 1, p. 31-38, 1997. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0263-7863\(96\)00035-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0263-7863(96)00035-X)>.

AMORIM E.L.C.; **Apostila de Ferramentas de Análise de Risco**. Maceió: Curso de Engenharia Ambiental. Universidade Federal de Alagoas, 2010.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bioequivalência: histórico**. Disponível em : <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/historico.htm>>. Acesso em 10 de fevereiro de 2016.

Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). **ABNT NBR ISO 31010:2010: Gestão de riscos – Técnicas para o processo de avaliação de riscos**. Rio de Janeiro, 2012.

BAKKER, K.; BOONSTRA, A.; WORTMANN, H. Does risk management contribute to IT project success? A meta-analysis of empirical evidence. **International Journal of Project Management**, v. 28, n. 5, p. 493-503, 2010. Disponível em:< <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijproman.2009.07.002>> Acesso em 10 de fevereiro de 2016.

BARBOSA, L. M. et al. Monitoria em estudos clínicos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 15, n. 1, p.39-41, 2008.

BRASIL. **Resolução MS/CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Disponível em:<http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html>. Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

BRASIL. **Resolução MS/CNS n.º 251 de 07 de agosto de 1997. Normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, 1997; 07 de agosto. Disponível em: <<http://www.sr2.uerj.br/sr2/coep/downloads/reso251.pdf>>. Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

CEI - IEC 60812. 2006, Analysis techniques for system reliability – **Procedure for failure mode and effect analysis (FMEA)**. Geneva: IEC. 93 p. Disponível em: <https://webstore.iec.ch/preview/info_iec60812%7Bed2.0%7Den_d.pdf>. Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf>. Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 58(1): 2-6 p. 2012.

Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil: a importância de registrar os ensaios clínicos. Informes Técnicos Institucionais. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p. 436-9, 2001.

DINSMORE, P. C., Como se Tornar um Profissional em Gerenciamento de Projetos. 2ª ed. Rio de Janeiro, Editora Qualitymark, 2005.

EMA. European Medicines Agency. ICH Topic. **Guideline for Good Clinical Practice**, 1997. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf>. Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

ESCOSTEGUY, C. C. Tópicos metodológicos e estatístico em ensaios clínicos controlados randomizados. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 72, n. 2, p. 139-48, fev. 1999.

FDA. **Guidance for industry: Oversight of clinical investigations – A risk-based approach to monitoring** [August 2013 Procedural]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf>. Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

FERRARI, F. M., MARTINS, R. A. e TOLEDO, J. C. Ferramentas do Processo de Desenvolvimento do Produto como Mecanismos Potencializadores da gestão do conhecimento. In: Congresso Brasileiro de Gestão de Desenvolvimento de Produto, 3º, 2001, Florianópolis -SC. **Anais do 3º Congresso Brasileiro de Gestão de Desenvolvimento de Produto**. Florianópolis: UFSC, Setembro de 2001.

HELMAN, H.; ANDREY, P.R.P. Análise de Falhas - Aplicação dos Métodos de FMEA – FTA. Fundação Christiano Ottoni, Escola de Engenharia da UFMG, 1995.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T.B. **Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. ICDF – Instituto de Cardiologia do Distrito Federal. Disponível em: <www.icdf.org.br> Acesso em 12 de abril de 2016.

ICH/GCP. **Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice**. Brookwood Medical Publication; 1996.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **ICH Pharmaceutical development Q8(R2)**. Geneva, Switzerland, Aug, 2009. International Conference on Harmonization

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **ICH Q9 Quality risk management**. Geneva, Switzerland, Nov, 2005.

INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION. ISO 10006: Quality management - **Guidelines to quality in project management**. s.l.p., ISO, 1997.

JIANG, J. J. et al. The relation of requirements uncertainty and stakeholder perception gaps to project management performance. **The Journal of Systems and Software**, v. 82, n. 5, p. 801-808, 2009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2008.11.833>

LabCompliance. **Risk management in the (bio) pharmaceutical and device industry**. [online]. LabCompliance, Oberkirch, Germany; 2010. Disponível em: http://www.labcompliance.com/tutorial/risk/default.aspx?sm=d_a Acesso em 12 de abril de 2016.

LAYZELL, J.; LEDBETTER, S. - FMEA applied to cladding systems. Building Research and Information. 26- 6 (1998) 351-357. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000198&pid=S0103-6513200700030000800114&lng=pt> Acesso em 12 de abril de 2016.

LOUSANA G, ACCETTURI C, CASTILHO VC. **Guia prático para coordenadoras de estudos clínicos**. Interface. 2002; 1(2):15-28. Disponível em: <<http://www.invitare.com.br/pub/Invitare-guia-pratico.pdf> > Acesso em 12 de abril de 2016.

LUNA, B. Sequência Básica na Elaboração de Protocolos de Pesquisa. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 71, n. 6, p.735-740, 1998.

MELLO, P. C.H; SILVA, S. C. E; TURRIONI, B.J;SOUZA, M.M.G; **ISO 9001:2000**. Sistema de gestão da qualidade para operações de produção e serviço. São Paulo: Editora Atlas, 2002.

MRC/DH/MHRA **Joint Project Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products 2011**. Disponível em: <<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/lctu/documents/websiteresources/con111784.pdf>> Acesso em 23 abril 2016.

NISHIOKA, A. S.; SÁ, P. F. G. A agência nacional de vigilância sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. **Revista da Associação de Medicina Brasileira**, v. 52, n. 1, p. 60-2, jan./fev. 2006.

OLIVEIRA, C.D.; SILVINO, Z.R.: **sistematizando as evidências sobre o perfil de competências dos coordenadores de ensaios clínicos**. Seminário nacional de Pesquisa e enfermagem de 3 a 5 de junho de 2013, Natal – RN

OLIVEIRA, G. G. **Ensaos clínicos: Princípios e Prática**. 1. Sobravime: ed. Brasília, 2006.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas**: 1-101 p. 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf>. Acesso em: 07 de abril 2016.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

PROJECT MANAGEMENT INSTITUTE – PMI. **Guide of Project Management Body of Knowledge - PMBoK**, 2000.

PORTO, T. **Gestão dos Processos Regulatórios como Ferramenta para Redução do tempo de Aprovação de Projetos em Pesquisa Clínica** – Monografia de Pós-Graduação em Gestão de projetos (Universidade Candido Mendes). 2009. Disponível em: < http://www.avm.edu.br/docpdf/monografias_publicadas/k211121.pdf. > Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

QUENTAL, C.; SALLES, F. S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. **Rev Bras Epidemiol**, v. 9, n. 4, p. 408-24, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v9n4/01.pdf> > Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

RABECHINI, R.; CARVALHO, M.M. Relacionamento entre gerenciamento de risco e sucesso de projetos. **Revista de Produção**, v 23, n. 3, p. 570-581, jul./set. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-65132012005000091>> Acesso em 23 de abril de 2016.

ROMERO, G.A.S. Clinical Research Monitoring: Scenarios and Challenges. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 46(1): 3-6, Jan-Feb, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/0037-868217342013> > Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

SALLES, C; SOLER, A. et. al.: **Gerenciamento de risco em projetos**. Rio de Janeiro, RJ: Editora FVG 2010.

SILVA, A.H. C: Aplicação da metodologia FMEA (failure mode and effect analysis) para realização de análise de falhas em um sistema de pontes de embarque de um aeroporto, XXVII Encontro nacional de engenharia de produção, Foz do Iguaçu, PR, Brasil, 09 a 11 de outubro de 2007.

SHOSTACK, G. Lynn. Designing services that deliver. *Harvard Business Review*, Jan/Fev, 1984.

STAMATIS, D. H. Failure Mode and Effect Analysis: FMEA from Theory to Execution. ASQ Quality Press, 2003, 445p.

TOLEDO J.C.; AMARAL D.C. FMEA - **Análise do Tipo e Efeito de Falha**. Grupo de Estudos e Pesquisa em Qualidade. Departamento de Engenharia de Produção. Universidade Federal de São Carlos. São Paulo, 2010.

VALENCIA, S.A.A.; PINZÓN, G.H. El monitoreo de estudios: una herramienta útil para la investigación de salud con calidad. **Rev. Panam. Salud Publica** 25(5), 462-468, 2009. Disponível em:
<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/9828/13.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

VARGAS, R. **Gerenciamento de riscos e de projetos**. 2009. Disponível em:
<<http://www.ricardo-vargas.com/pt/podcasts/riskmanagement/>>.
Acesso em 28 de fevereiro de 2016.

ZAGO, M. A. A pesquisa clínica no Brasil. **Revista ciências da saúde coletiva**, v. 9, n. 2, p.363-374,2004.

9. ANEXO

MANUAL OPERACIONAL
VERSÃO 1.1

**Estudo farmacocinético de lopinavir/ritonavir super-reforçado
associado com rifampicina em pacientes coinfectados com HIV-1 e
tuberculose.**

DEFINIÇÃO/SIGLAS

CRF- Formulário de Relato de caso (do inglês Case Report Form). Um documento impresso, ótico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada sujeito do estudo que, de acordo com o protocolo, devem ser relatados ao patrocinador.

TCLE- Termo de consentimento livre e esclarecido.

CD4- É um receptor de superfície presente nos linfócitos T-auxiliares.

EIE- Ensaio Imunoenzimático.

HIV- Vírus da imunodeficiência humana.

WB- Western Blot

TB-Tuberculose.

1. RESUMO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

TÍTULO DO ESTUDO	Estudo farmacocinético de lopinavir/ritonavir super-reforçado associado com rifampicina em pacientes coinfectados com HIV-1 e tuberculose
TIPO DO ESTUDO	Estudo farmacocinético
	O estudo será um ensaio aberto, não-randomizado de farmacocinética em 12 pacientes infectados por HIV e com diagnóstico de Tuberculose. Os pacientes serão selecionados a partir de encaminhamentos ao LAPCLINTB, um centro de referência no tratamento de indivíduos coinfectados por HIV e TB. Os pacientes serão encaminhados pelo setor público e por clínicas privadas.
HIPOTESE DO ESTUDO	Hipótese – Lopinavir/ritonavir (Kaletra) na posologia usual (2x/dia) com ritonavir adicional produzirá as concentrações séricas esperadas de lopinavir e ritonavir. Proporção de pacientes com níveis séricos esperados. Rifampicina – Concentração C _{máx} de 8–24 mcg/mL Lopinavir – nível mínimo >1,0 mcg/mL
POPULAÇÃO DO ESTUDO	Pacientes infectados com HIV-1 e diagnosticados com tuberculose ativa e com idade entre 18 e 65 anos serão selecionados. Os pacientes serão selecionados durante um período de 12 meses.
MEDICAÇÃO DO ESTUDO	Rifampicina 600 mg ao dia Lopinavir/ritonavir (Kaletra), comprimidos de 200 mg/50 mg: 2 comprimidos 2x/dia Ritonavir comprimidos de 100 mg, escalonados para até 3 comprimidos 2x/dia. Outras formulações desses medicamentos poderão ser utilizadas.
NÚMERO DE CENTROS	01
DURAÇÃO DO ESTUDO	10-12 semanas
VISITAS	4 + 1 visita extra
CRITERIOS DE INTERRUPÇÃO PRECOCE	<ul style="list-style-type: none"> • Surgimento de toxicidade que exija interrupção permanente de um dos medicamentos do estudo.. • Necessidade de uso de medicamentos concomitantes proibidos.

	<ul style="list-style-type: none"> • Doença crítica aguda tratada em unidade de terapia intensiva, como complicações causadas por cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, politrauma ou insuficiência respiratória aguda. • Surgimento ou recorrência de doença maligna. • Gravidez. • Não adesão ao medicamento do estudo (definida com adesão inferior a 90%). • Paciente retirar o consentimento esclarecido. • Paciente for preso.
DESFECHO PRINCIPAL	<p>Proporção de pacientes com níveis séricos esperados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina – Concentração C_{máx} de 8–24 mcg/mL • Lopinavir – nível mínimo >1,0 mcg/mL (nunca tratados)
DESFECHOS SECUNDARIOS	<ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com níveis séricos esperados. • Rifampicina – AUC de 44-70 mcg•h/mL • Lopinavir – C_{máx} de 6-14 mcg/mL • Lopinavir - AUC 56-130 mcg•h/mL • Proporção de pacientes com toxicidade grau 3 ou 4 segundo o esquema de pontuação da ACTG • Proporção de pacientes em que o tratamento anti-HIV foi bem-sucedido. • Diminuição da carga viral > 0,5 log₁₀ cópias/mL na semana 4 de tratamento • Diminuição da carga viral > 1 log₁₀ cópias/mL na semana 8 • Proporção de pacientes em que o tratamento anti-TB foi bem-sucedido, utilizando os critérios estabelecidos pelo Programa Nacional de Tuberculose brasileiro.

TABELA 1. ESTUDO

Agenda do estudo	Triagem	Inicial Visita 1 2 sem (0-6 sem)	Visita 2 2 sem* (1-2 sem)	Visita 3 2 sem (1-3 sem)	Visita 4 4 sem (3-5 sem)
História completa	x				
Medicamentos concomitantes	x	x	x	x	x
Exame físico completo	x				
Quadro clínico atual	x	x	x	x	x
Exame físico dirigido		x	x	x	x
Teste de gravidez na urina	x	x			x
Avaliação de adesão ao tratamento		x	x	x	x
Perfil metabólico completo	x	x	x	x	x
Hemograma completo com diferencial e plaquetas	x	x	x	x	x
Sorologia para hepatites B e C	x				
Subpopulações de células T	x	x		x	
Carga viral de HIV	x	x		x	x
Perfil lipídico em jejum	x				x
Urinálise	x				x
TGO, TGP, bilirrubina		x			
Rifampicina diária	x				
Início de LPV/r com escalonamento de dose do ritonavir **		x			
1 ^a Pk do lopinavir			x		
1 ^a Pk da rifampicina			x		
Análise dos resultados Pk do lopinavir e ajusta da dose conforme necessário				x	
2 ^a dosagem de lopinavir e rifampicina					x
Monitoramento IRIS		x	x	x	x
Monitoramento de eventos adversos		x	x	x	x
Coleta de amostra de sangue para ensaios de resistência***					x

*Realizado 1-2 semanas após o final do escalonamento da dose de ritonavir

** Pacientes incluídos tomando inibidores de protease devem realizar a visita 1 em até 3 dias após início dos tuberculostáticos. Os que estiverem tomando Kaletra farão diretamente o escalonamento do ritonavir. Aqueles usando outros inibidores de protease mudarão para o Kaletra e após 3 dias iniciarão o escalonamento do ritonavir.

Pacientes em uso de outro antirretroviral terão sua TARV modificada para incluir Kaletra e iniciarão o escalonamento do ritonavir.

*** Genotipagem do HIV será realizada seguindo as normas do Ministério da Saúde do Brasil.

FORMULÁRIOS

FORMULÁRIO 1: DISPENSAÇÃO E ADESÃO DAS MEDICAÇÕES

FORMULÁRIO 2: FARMACOCINÉTICA

FORMULÁRIO 3: TRANSPORTE DA AMOSTRA BIOLÓGICA PARA O LABORATÓRIO DA UNIVERSIDADE DA FLÓRIDA.

FORMULÁRIO 4: GASOMETRIA

FORMULÁRIO 5: SUBMISSÃO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO

FORMULÁRIO 6 : DESVIO DE PROTOCOLO

TABELA 2. FARMACOCINÉTICA

	Visita 2 Coleta para dosagem de rifampicina e lopinavir	Visita 4 Coleta para dosagem de rifampicina e lopinavir
Coleta antes da tomada da rifampicina	x	x
Tomar rifampicina com refeição leve	x	x
Dosagem de rifampicina após 2, 4, 6, e 8 horas.	x	x
Coleta antes da tomada do lopinavir	x	x
Tomar lopinavir com refeição leve	x	x
Dosagem de lopinavir após 2,4, 6, e 8 horas.	x	x

2. ESTUDO

2.1. DELINEAMENTO

O estudo será um ensaio aberto, não-randomizado de farmacocinética em 12 pacientes infectados por HIV e com diagnóstico de Tuberculose. Os pacientes serão selecionados a partir de encaminhamentos ao LAPCLINTB, um centro de referência no tratamento de indivíduos coinfectados por HIV e TB. Os pacientes serão encaminhados pelo setor público e por clínicas privadas. Os participantes de pesquisa serão tratados durante 10 a 12 semanas (5 – 6 meses).

Para participar, o paciente terá que ter apresentado boa tolerância a um esquema contendo rifampicina durante as duas semanas antes da triagem, exceto se o paciente estiver tomando inibidores de protease. Sujeitos tomando inibidores de protease na inclusão devem realizar a visita 1 imediatamente. Após a inclusão, serão feitos todos os esforços para garantir que os medicamentos contra tuberculose sejam dados sob observação direta.

Estudos mostraram que indivíduos com contagens de CD4 abaixo de 50 células/mm³ devem receber antirretrovirais em duas semanas após o início de tratamento anti-TB, portanto, pacientes que não estejam usando TARV e com CD4 menor que 50 células/mm³ serão excluídos do protocolo. Em pacientes com contagens de CD4 mais elevadas, o momento ideal para início de antirretrovirais é 8 semanas após a fase intensiva do tratamento anti-TB. Para fins deste protocolo, o ideal é aguardar o término da fase intensiva, mas isso talvez não seja o ideal para alguns pacientes, que poderão iniciar os antirretrovirais mais precocemente, a critério do médico responsável.

Os indivíduos que estiverem usando TARV no momento do diagnóstico de TB, que forem elegíveis para o estudo TERÃO que iniciar um esquema antirretroviral contendo Kaletra a partir da visita 1. Indivíduos que já tomem inibidores de protease serão triados

e farão a visita 1 em até 3 dias após início dos tuberculostáticos. O primeiro Pk de rifampicina e lopinavir será feito na segunda visita.

3. PLANO DO ESTUDO

3.1. OBTENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO E LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Todos os participantes deverão dar consentimento livre e esclarecido antes de ingressarem no estudo. O termo de consentimento deverá ser escrito em uma linguagem apropriada para a população do estudo. Se o participante não conseguir ler os documentos informativos, um leitor/explicador será providenciado.

Os participantes serão levados a uma área reservada, onde terão a oportunidade de ler e discutir as informações fornecidas. Todas as perguntas relacionadas ao estudo serão respondidas. O coordenador do estudo poderá descrever mais detalhadamente a natureza do estudo aos participantes em potencial, explicar que todos os dados e resultados de exames serão mantidos sob sigilo e informar que podem se recusar a participar ou sair do estudo a qualquer momento, sem perder o direito de receber tratamento anti-HIV na clínica. Será feito todo o possível para que os participantes em potencial compreendam plenamente todos os aspectos do estudo, incluindo possíveis riscos, benefícios e procedimentos, e tenham a oportunidade de discutir o protocolo com seus familiares. Os candidatos ao estudo serão incluídos assim que concordarem em participar. Cada termo de consentimento será assinado em três vias. Todas as vias deverão ser rubricadas e a última deverá ser assinada pelo participante de pesquisa e pela pessoa delegada que irá aplicar o termo. Uma delas será dada ao participante, outra será arquivada com os documentos fontes e a terceira na pasta regulatória.

3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Relacionados ao uso de antirretrovirais:

- Ser virgem de TARV
- Se não for virgem de TARV:

- Paciente pode estar tomando TARV contendo Kaletra, mas deverá ter carga viral indetectável; ou

- Paciente pode estar tomando TARV contendo INNTR ou inibidor da integrase sem histórico de uso prévio de IP por mais que 2 semanas.

- Paciente pode estar tomando TARV contendo INNTR ou inibidor da integrase e ter histórico de uso prévio de IP por mais que 2 semanas. Entretanto, deverá estar

claramente registrado no documento fonte que o IP foi trocado por outro antirretroviral por conveniência; ou

- Paciente pode estar tomando TARV contendo outro IP (que não o Kaletra) com carga viral indetectável. Entretanto, deverá estar claramente registrado no documento fonte que, se o IP foi usado por mais que 2 semanas, ele foi trocado por outro antirretroviral por conveniência e não por falha ou resistência conhecida aos IPs.

- Outros critérios de inclusão:

- Ter pelo menos 18 anos de idade e ser capaz de dar consentimento informado.
- Diagnóstico de TB de acordo com os critérios do Ministério da Saúde do Brasil
- Boa resposta clínica ao tratamento da TB, no caso dos pacientes que não estiverem usando TARV no momento da inclusão já que quando for necessário iniciar TARV, o ideal é esperar a conclusão da fase intensiva, quando o paciente estiver tomando apenas isoniazida e rifampicina (os antirretrovirais poderão ser iniciados mais precocemente se houver necessidade clínica, a critério do médico responsável).
- Tolerância ao tratamento anti-TB com rifampicina nas duas semanas antes da triagem, exceto aqueles pacientes que já tomem inibidores de protease no momento do diagnóstico da TB. Esses devem ser triados e realizar os procedimentos da visita 1, EM ATÉ 3 DIAS APÓS O INÍCIO DOS TUBERCULOSTÁTICOS.
- HIV positivo, com documentação nos documentos-fonte
- Contagem de CD4 maior que 50 células/mm³ se não estiver tomando TARV.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Não adesão ao DOTPlus. Alternativamente pode ser realizado “DOT telefônico” para os pacientes que não concordarem com o DOTS Plus. Este DOT telefônico deve ser realizado e registrado de 2a a 6a feira pela equipe do estudo. Além disso, o paciente deverá registrar todas as suas tomadas num diário que deverá ser revisto pela equipe do centro nas visitas clínicas.
- História de tratamento anti-tuberculose nos últimos dois anos, exceto se um Teste de Sensibilidade aos Antibióticos, incluindo GeneXpert MTB/RIF mostrar sensibilidade à rifamicina.
- Hipersensibilidade conhecida à rifampicina ou à rifabutina.
- Enzimas hepáticas mais de duas vezes acima do LSN.
- Bilirrubina mais de duas vezes acima do LSN.
- Creatinina sérica mais de três vezes acima do LSN.
- Hemoglobina inferior a 7,0 g/dL mesmo em uso de eritropoietina.
- Contagem total de neutrófilos abaixo de 750 células/mm³ mesmo em uso de G-CSF.
- Triglicerídios em jejum acima de 400 mg/dL.
- Colesterol em jejum > 1,6 vez o limite superior da normalidade.
- Intolerância GI a medicamentos contra TB com necessidade de interrupção do tratamento.
- Glicemia de jejum acima de 150 mg/dL.
- Gravidez.
- Uso de um ou mais medicamentos proibidos.
- Problemas médicos que possam, na opinião dos investigadores, comprometer a utilização do medicamento atual.

- Contagem de CD4 igual ou menor que 50 células/mm³ se não estiver tomando TARV.
- Hepatite B ou C
- Uso de álcool ou de drogas ilícitas que na opinião do investigador interfiram na participação do sujeito no estudo.

Medidas preventivas

- Planilha Regulatória com as versões do TCLE aprovadas (se aplicável);
- Treinamento da equipe em Boas Práticas Clínicas (Visita de iniciação), POPs e procedimentos do estudo;
- Planilha com a descrição dos treinamentos da equipe;
- TCLEs obsoletos arquivados separadamente das versões aprovadas;
- POP do processo de aplicação do TCLE;
- Formulário de delegação assinado e atualizado da equipe que irá realizar os procedimentos;
- Planilha com o número dos participantes associados às suas iniciais disponíveis para a equipe de enfermagem e médicos
- Modelo médico, farmacêutico e da equipe de enfermagem contendo as informações do participante que a equipe deve coletar durante a visita para documentar em prontuário;
- Planilha com as visitas do participante pré-estabelecidas
- Planilha com os equipamentos do estudo suas especificações, data da calibração/manutenção e vencimentos.
- Checklist contendo todos os procedimentos da visita descrevendo:
 - Exames que devem ser solicitados
 - Critérios de Inclusão e exclusão
 - Procedimentos a serem seguidos na visita

4. VISITAS DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

TRIAGEM

A triagem deve ser realizada quando o participante já estiver recebendo um esquema contendo rifampicina e apresentado boa tolerância por duas semanas, exceto se já estiverem tomando inibidores de protease. Pacientes tomando inibidores de protease devem ser triados e incluídos na visita 1 em até 3 dias após o início dos tuberculostáticos.

MÉDICO

PASSO 1 : Aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido

- Três vias do TCLE deverão ser preenchidas, 01 será entregue ao paciente, 01 será para arquivo do centro e 01 será enviada ao patrocinador.
- Registrar todos os passos do TCLE: **Paciente leu, esclareceu dúvidas, compreendeu, assinou e recebeu cópia assinada, conforme POP LAPCLIN-TB.002- Obtenção do termo de consentimento**
- O TCLE deverá ser revisado, verificando se foi devidamente assinado, com a data (NA ÚLTIMA PÁGINA), e rubricado (EM TODAS AS PÁGINAS) pelo participante de pesquisa e PELO MÉDICO.

PASSO 2 : Os exames a seguir devem ser prescritos e realizados antes de o paciente ser considerado elegível para participar do estudo:

- Hemograma completo com diferencial e plaquetas;
- CD4/CD8
- Carga Viral
- Perfil metabólico completo (PMC): eletrólitos sódio, potássio, cloreto bicarbonato, uréia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, albumina, glicose, bilirrubina total e direta.
- Perfil lipídico (jejum)
- Urinálise
- Sorologia para hepatite B e C
- Teste de gravidez na urina para mulheres com potencial fértil

História e exame físico completos

Histórico do HIV e do tratamento anti-HIV, incluindo:

- Tipo de infecção e grupo de risco para HIV (se conhecido).
- Data do diagnóstico inicial da infecção por HIV
- Doenças relacionadas ao HIV.
- História de uso de medicamentos antirretrovirais.

- Revisão das cargas virais ou genotipagens disponíveis para avaliar qualquer possível resistência aos inibidores de protease.
- Medicamentos tomados nas últimas quatro semanas, com datas de início e fim (reais ou estimadas)
- Alergias medicamentosas.
- História de TB
 - Início da adesão ao DOTPlus ou "DOT telefônico".
 - Data de início do tratamento anti-TB.
 - Tipo de tuberculose (p.ex. esfregaço positivo, esfregaço negativo, extrapulmonar)
 - Verificação da resposta à terapia anti-TB.
 - Resultados de cultura e testes de suscetibilidade (se disponíveis)
- Dados demográficos, incluindo:
 - Data de nascimento.
 - Sexo.
 - Raça / etnia.
- História clínica e cirúrgica e medicamentos, incluindo:
 - História de tabagismo e abuso de substâncias
 - História familiar de diabetes e doenças cardiovasculares.
- Problemas médicos presentes, incluindo processos em atividade dos seguintes tipos:
 - Doenças
 - Sintomas
- Exame físico geral, incluindo:
 - Peso corporal:
 - Altura.
 - IMC
 - Sinais vitais (temperatura, pressão arterial e frequência cardíaca).
 - Hábito corporal (p.ex. emaciação ou lipodistrofia)
 - Exame de cabeça e pescoço.
 - Exame de linfonodos.
 - Exame de tórax e abdome
 - Exame de extremidades
 - Exame da pele
 - Exame neurológico
- Manter rifampicina 600 mg/dia.
- Tanto quanto possível, os medicamentos anti-TB devem ser administrados sob observação direta.

DOCUMENTOS UTILIZADOS:

CHECKLIST MÉDICO, DA EQUIPE DE ENFERMAGEM E DA FARMÁCIA.

MODELO MÉDICO

FORMULÁRIOS A SEREM UTILIZADOS

FORMULÁRIO 1 – DISPENSAÇÃO E ADESÃO DAS MEDICAÇÕES

Medidas preventivas

- Diário do participante;
- Acessórios para adesão da medicação;
- Assistência farmacêutica;
- Dot-Plus e/ou Dot- telefônico;
- POP de dispensação e retorno da medicação;
- POP de coleta de sangue e para a farmacocinética;
- Contato com o participante pré-visita para lembra-lo de como se preparar para a visita, retorno das medicações, dot-plus e diário do participante (se aplicável).

VISITA 1

(1-6 semanas após triagem)

Pacientes tomando inibidores de protease: iniciarão os procedimentos da Visita 1 em até 3 dias após início dos tuberculostáticos.

Pacientes que não estão utilizando IP: a Visita 1 poderá ocorrer de 0 – 6 semanas após a triagem, porém devem estar apresentando boa tolerância a um esquema contendo rifampicina por duas semanas.

Pacientes utilizando o Kaletra: iniciam imediatamente o escalonamento do ritonavir.

PASSO 1 - Encaminhar o paciente à Visita médica, será realizado o exame físico geral ou dirigido desse participante, onde o médico irá avaliar o estado clínico do paciente atual como os problemas médicos iniciais e descritos na CRF de história clínica, e problemas médicos presentes na Visita inicial do estudo cuja frequência ou gravidade piorar durante o estudo serão classificados como eventos adversos. Solicitar a prescrição dos ARVs.

MÉDICA

- Exame Físico geral

- Medicamentos concomitantes, Eventos adversos, Sintomas associados com a má absorção (presença e gravidade de vômitos e diarreias), quadro clínico atual, Avaliação da adesão ao Dot Plus ou Dot telefônico.
- Prescrição dos medicamentos anti-TB incluindo rifampicina 600mg/dia
- Prescrição do Kaletra e Novir :
 - 02 comprimidos de Kaletra 200/50 mg 2 x/dia (**início no dia seguinte da visita 1**).
 - 01 comprimido de ritonavir (Norvir) 100 mg 2x/dia por 3 dias (intervalo de 2 a 4 dias) e
 - 02 comprimidos de ritonavir 100 mg 2x/dia por 3 dias (intervalo de 2 a 4 dias). Na visita em que o paciente aumentar para 2 comprimidos a coleta de amostra para AST/ALT será feita.
 - 03 comprimidos de ritonavir 2x/dia serão usadas daí em diante.

EQUIPE DE ENFERMAGEM

- Peso
- Altura
- IMC (peso/altura²)
- TAx
- FR
- FC
- PA

PASSO 2 – Será feita a coleta para os exames listados no quadro abaixo.

- Hemograma completo com diferencial e plaquetas;
- CD4/CD8
- Carga Viral
- Perfil metabólico completo (PMC): eletrólitos sódio, potássio, cloreto bicarbonato, uréia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, albumina, glicose, bilirrubina total e direta.
- Perfil lipídico (jejum)
- Teste de gravidez na urina para mulheres com potencial fértil

PASSO 3 - O paciente irá passar por uma avaliação do peso, altura IMC e sinais vitais pela enfermeira, onde será avaliado o quadro clínico atual do paciente.

FARMÁCIA

PASSO 4 - Encaminhar o paciente à farmácia

- Avaliação a adesão ao DOT-PLUS e ou DOT – Telefônico e a adesão ao tratamento.
- Verificação da adesão (superior a 90%) do paciente ao tratamento tuberculostático.
- Dispensação das medicações do estudo:
 - Dispensação de quantidade o suficiente de Kaletra 200/50 mg 2x/dia.
 - Dispensação de quantidade suficiente para 01 comprimido de ritonavir (Norvir) 100 mg 2x/dia por 3 dias.
 - Dispensação de quantidade suficiente para 02 comprimidos de ritonavir 100 mg 2x/dia por 3 dias.
 - Dispensação de quantidade suficiente para 03 comprimidos de ritonavir 2x/dia.

DOCUMENTOS UTILIZADOS:

CHECKLIST MÉDICO, DA EQUIPE DE ENFERMAGEM E DA FARMÁCIA.

MODELO MÉDICO

FORMULÁRIOS A SEREM UTILIZADOS

FORMULÁRIO 1 – DISPENSAÇÃO E ADESÃO DAS MEDICAÇÕES

ESCALONAMENTO

- **Caso o participante esteja já usando Kaletra:**

Escalonar o Ritonavir já na visita 1.

- **Virgem de tratamento, participante esteja usando TARV (exceto Kaletra):**

Iniciar o Kaletra na visita 1 e escalonar o Ritonavir após 3 dias.

FLUXO

Para pacientes virgens de tratamento ou estejam utilizando TARV este primeiro momento, será o primeiro dia de lopinavir/ritonavir (Visita 01), no qual a dose começará a ser ajustada e deverá ser administrado com refeição leve.

1 - Início do Kaletra: Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg (Kaletra); 2 comprimidos 2x/dia por 3 dias (intervalo de 2 a 4 dias).

2 - Escalonamento do Norvir (ritonavir): Escalonamento do Norvir: Foi acrescentado:

Primeiro escalonamento: 01 comprimido de ritonavir (Norvir) 100 mg 2x/dia por 3 dias (intervalo de 2 a 4 dias)

Segundo escalonamento: 02 comprimidos de ritonavir 100 mg 2x/dia por 3 dias (intervalo de 2 a 4 dias) **(Será feita a consulta de segurança, amostra para AST/ALT)*.**

Terceiro escalonamento: 03 comprimidos de ritonavir 2x/dia serão usadas daí em diante.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) será associado com um esquema básico adequado de ITRN. Antes do aumento da dose de ritonavir, os pacientes comparecerão ao centro do estudo para avaliar a tolerância aos medicamentos. As amostras para AST/ALT serão

coletadas no dia em que a dose de ritonavir for aumentada para 2 comprimidos de Norvir.

Ao final do escalonamento do ritonavir, o medicamento será dispensado na quantidade correta (03 comprimidos de ritonavir 2x/dia), em uma caixa de comprimidos com instruções clara (cerca de 9 dias após iniciar o Novir).

VISITA EXTRA*
(4 dia após o início do escalonamento)

PASSO 1 – Verificação do início da administração de 02 comprimidos de ritonavir 100 mg 2x/dia durante 3 dias.

PASSO 2 – Será feita a coleta para os exames listados no quadro abaixo.

- TGO
- TGP
- Bilirrubina

DOCUMENTOS PARA ENVIO DA AMOSTRA BIOLÓGICA

- **AWB (transportadora) – 04 vias**
- **Declaração de Transporte (Permit/Destinatário) - 03 vias**
- **Commercial Invoice (Centro) – 5 vias**
- **Petição da ANVISA (Centro) – 2 vias**
- **GRU (Centro) – OBS: Os itens devem ser contabilizados a partir do volume enviado;**
- **Comprovante de Pagamento da GRU (Centro)**
- **Comunicado especial (centro)**
- **USDA Statement (patrocinador) – 1 via**

VISITA 2

(1- 2 semanas após o final do escalonamento da dose de ritonavir)

PASSO 1 - O paciente irá passar por uma avaliação do peso, altura IMC e sinais vitais pela enfermeira, onde será avaliado o quadro clínico atual do paciente.

EQUIPE DE ENFERMAGEM

- Peso
- Altura
- IMC (peso/altura²)
- TAx
- FR
- FC
- PA

PASSO 2 – Será feita a coleta para os exames listados no quadro abaixo.

- Hemograma completo com diferencia e plaquetas
- PERFIL METABÓLICO (eletrólitos sódio, potássio, cloreto bicarbonato, uréia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, albumina, glicose, bilirrubina total e direta)

PASSO 3 – Coleta para a farmacocinética (PK).

MEDIDAS PREVENTIVAS

- Reserva com antecedência da sala no hospital o dia
- Formulário com todas as informações da visita de PK
- Contato com o participante pré-visita para lembrá-lo de como se preparar para a visita, retorno das medicações, dot-plus e diário do participante (se aplicável).

FARMACOCINÉTICA (PK)

Antes da realização do Pk (lopinavir) o paciente não deverá ter tomado a medicação (0 hora), a medicação deverá ser administrada no Hospital DIA

Coleta de sangue para dosagem de rifampicina após 0, 2, 4, 6 e 8 horas.

Coleta de sangue para dosagem de lopinavir após 0, 2, 4, 6, e 8 horas.

PASSO 4 – Encaminhamento para a médica

MÉDICA

- Realizado História e Exame Dirigido incluindo
- Peso corporal e sinais vitais
- Medicamentos concomitantes
- Eventos adversos
- Sintomas associados com a má absorção (presença e gravidade de vômitos e diarreias)
- Quadro clínico atual
- Avaliação da adesão ao DotPlus ou Dot telefônico
- O paciente receberá a dose usual de medicamentos anti-TB incluindo rifampicina 600mg/dia.
- Prescrição dos tuberculoestáticos
- Prescrição dos ARVs

PASSO 5 – Encaminhamento para a farmácia.

FARMÁCIA

- Avaliação a adesão ao DOT-PLUS e ou DOT – Telefônico e a adesão ao tratamento.
- Verificação da adesão (superior a 90%) do paciente ao tratamento tuberculostático.
- Verificação da adesão do paciente ao tratamento antirretroviral.
- Dispensação dos tuberculoestáticos
- Dispensação dos ARVs

DOCUMENTOS UTILIZADOS:

CHECKLIST MÉDICO, DA EQUIPE DE ENFERMAGEM E DA FARMÁCIA.

MODELO MÉDICO

FORMULÁRIOS A SEREM UTILIZADOS

FORMULÁRIO 1: DISPENSAÇÃO E ADESÃO DAS MEDICAÇÕES

FORMULÁRIO 2: FARMACOCINÉTICA

FORMULÁRIO 3: TRANSPORTE DA AMOSTRA BIOLÓGICA PARA O LABORATÓRIO DA UNIVERSIDADE DA FLÓRIDA.

FORMULÁRIO 4: GASOMETRIA

VISITA 3

(1-3 semanas após a Visita 2)

Observação: A Visita deve ser realizada assim que os resultados da dosagem de lopinavir e da carga viral forem conhecidos.

Revisão dos resultados de Pk do lopinavir. Se a concentração mínima de lopinavir for $< 1\mu\text{g/mL}$, pode-se adicionar ritonavir 100 mg 2x/dia. A resposta ao tratamento será avaliada após os ajustes (se houver).

PASSO 1 - O paciente irá passar por uma avaliação do peso, altura IMC e sinais vitais pela enfermeira, onde será avaliado o quadro clínico atual do paciente.

EQUIPE DE ENFERMAGEM

- Peso
- Altura
- IMC (peso/altura²)
- TAx
- FR
- FC
- PA

PASSO 2 – Será feita a coleta para os exames listados no quadro abaixo

- Hemograma completo com diferencial e plaquetas
- PERFIL METABÓLICO (eletrólitos sódio, potássio, cloreto bicarbonato, uréia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, albumina, glicose, bilirrubina total e direta.
- CD4 e CD8
- Carga Viral

PASSO 3 – Encaminhamento para a médica

MÉDICA

- Exame físico geral e dirigido
- Medicamentos concomitantes
- Eventos adversos
- Sintomas associados com a má absorção (presença e gravidade de vômitos e diarreias)
- Quadro clínico atual
- Avaliação da adesão ao DotPlus ou Dot telefônico

- Prescrição do tuberculoestático incluindo rifampicina 600mg/dia.
- Prescrição dos ARV

PASSO 4 – Encaminhamento para a farmácia.

FARMÁCIA

- Avaliação a adesão ao DOT-PLUS e ou DOT – Telefônico e a adesão ao tratamento.
- Verificação da adesão (superior a 90%) do paciente ao tratamento tuberculostático.
- Verificação da adesão do paciente ao tratamento antirretroviral.

- Dispensação dos tuberculoestáticos
- Dispensação dos ARVs

DOCUMENTOS UTILIZADOS:

CHECKLIST MÉDICO, DA EQUIPE DE ENFERMAGEM E DA FARMÁCIA.

MODELO MÉDICO

FORMULÁRIO A SER UTILIZADO

FORMULÁRIO 1 – DISPENSAÇÃO E ADESÃO DAS MEDICAÇÕES

VISITA 4

(3-5 semanas após a Visita 3)

PASSO 1 - O paciente irá passar por uma avaliação do peso, altura IMC e sinais vitais pela enfermeira, onde será avaliado o quadro clínico atual do paciente.

EQUIPE DE ENFERMAGEM

- Peso
- Altura
- IMC (peso/altura²)
- TAx
- FR
- FC
- PA

PASSO 2 – Será feita a coleta para os exames listados no quadro abaixo.

PASSO 3 – Coleta para a farmacocinética (PK).

- **Hemograma completo com diferencial e plaquetas**
- **Teste de gravidez na urina**
- **Perfil metabólico (eletrólitos sódio, potássio, cloreto bicarbonato)**
- **Bioquímica: ureia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, albumina, glicose, bilirrubina total e direta;**
- **Perfil lipídico (colesterol total, triglicerídios, HDL e LDL)**
- **Carga viral**
- **Urinálise (inclui exame microscópico: densidade, nitrito, glicose, hemoglobina, cetonas, bilirrubina, urobilinogênio, creatinina, hemácias, sedimentoscopia, leucócitos, células epiteliais, microorganismos e cristais.**

FARMACOCINÉTICA (PK)

Coleta de sangue para dosagem de rifampicina após 0, 2, 4, 6 e 8 horas.

Coleta de sangue para dosagem de lopinavir após 0, 2,4, 6, e 8 horas.

Processamento das amostras de acordo com os procedimentos descritos sessão 5.1.

**As amostras de sangue podem ser guardadas para testes de resistência
Lopinavir/RTV e mais ritonavir serão dispensados (2 caixas, suficiente para 4
semanas)**

PASSO 4 – Encaminhamento para a médica

MÉDICA

- Exame físico geral e dirigido
- Medicamentos concomitantes
- Eventos adversos
- Sintomas associados com a má absorção (presença e gravidade de vômitos e diarreias)
- Quadro clínico atual
- Avaliação da adesão ao DotPlus ou Dot telefônico

- Prescrição do tuberculoestático incluindo rifampicina 600mg/dia.

- Prescrição dos ARV

PASSO 5 – Encaminhamento para a farmácia.

FARMÁCIA

- Avaliação a adesão ao DOT-PLUS e ou DOT – Telefônico e a adesão ao tratamento.
- Verificação da adesão (superior a 90%) do paciente ao tratamento tuberculostático
- Verificação da adesão do paciente ao tratamento ARV.
- Dispensação do Kaletra e Novir (2 caixas, suficiente para 4 semanas)

Ao final do estudo, se necessário, o paciente receberá um suprimento de 4 semanas de lopinavir/ritonavir e continuará o tratamento com este esquema até receber

medicamentos do Programa Nacional de DST/AIDS. Caso seja necessário aumentar o tratamento da tuberculose para 9 meses a medicação do estudo será mantida até o final.

Após o término do tratamento da tuberculose, o paciente continuará seu tratamento para HIV/AIDS no ambulatório do INI e o melhor esquema antirretroviral será selecionado para cada paciente. Todos os medicamentos do Programa Nacional de DST/AIDS estão disponíveis na farmácia do INI.

DOCUMENTOS UTILIZADOS:

CHECKLIST MÉDICO, DA EQUIPE DE ENFERMAGEM E DA FARMÁCIA.

MODELO MÉDICO

FORMULÁRIOS UTILIZADOS

FORMULÁRIO 1: DISPENSAÇÃO E ADEÇÃO DAS MEDICAÇÕES

FORMULÁRIO 2: FARMACOCINÉTICA

FORMULÁRIO 3: TRANSPORTE DA AMOSTRA BIOLÓGICA PARA O LABORATÓRIO DA UNIVERSIDADE DA FLÓRIDA.

FORMULÁRIO 4: GASOMETRIA

4. CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Todos os pacientes serão informados de seu direito de sair do estudo a qualquer momento sem que seu tratamento médico seja prejudicado ou necessidade de se justificar, mas os investigadores principais deverão tentar determinar se a saída está relacionada a algum evento adverso. As saídas devem ser documentadas no CRF e acompanhadas pelos investigadores principais, que também estão autorizados a retirar o paciente a qualquer momento se julgarem que isto atende aos interesses do paciente.

A retirada do paciente será **obrigatória** se alguma das seguintes situações ocorrerem durante o estudo.

- Surgimento de toxicidade que exija interrupção permanente de um dos medicamentos do estudo. Ver seção sobre tratamento de toxicidade.
- Necessidade de uso de medicamentos concomitantes **proibidos**.
- Doença crítica aguda tratada em unidade de terapia intensiva, como complicações causadas por cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, politrauma ou insuficiência respiratória aguda.
- Surgimento ou recorrência de doença maligna.
- Gravidez.
- Não adesão ao medicamento do estudo (definida com adesão inferior a 90%).
- Paciente retirar o consentimento esclarecido.
- Paciente for preso.

O paciente **pode ser retirado** do estudo pelos seguintes motivos:

- Violações do protocolo, incluindo não adesão às Visitas e ao tratamento do estudo, ou perda de contato.
- Doenças intercorrentes graves ou piora significativa de uma doença intercorrente.
- Eventos adversos.
- Motivos administrativos
- Se o médico do estudo julgar que permanecer no estudo não atende mais aos interesses do paciente.
- Se o médico responsável determinar que o tratamento anti-HIV ou o tratamento anti-TB falharam devido aos medicamentos dados pelo protocolo
- Se for constatado que o tratamento pode estar falhando devido a resistência a rifamicina, determinada clinicamente ou por meio de exames de antibiograma.

Se o medicamento do estudo for interrompido antecipadamente, o principal motivo da interrupção deve ser registrado na seção apropriada do CRF. Deve-se fazer todo o possível para preencher e comunicar as observações da maneira mais completa possível e iniciar outro tratamento adequado para TB ou para HIV.

4.1. Política de substituição

Os pacientes que saírem do estudo nas primeiras duas semanas após a triagem poderão ser substituídos até que o recrutamento previsto seja completado.

4.2. Falha de tratamento

Os participantes nos quais os exames de sensibilidade indicarem que os tratamentos anti-TB ou anti-HIV parecerem estar falhando devido aos medicamentos do estudo poderão ser retirados do protocolo. Os medicamentos devem ser ajustados a critério do médico responsável.

4. MEDICAMENTOS

Os medicamentos serão fornecidos e dispensados pela farmácia do LAPCLINTB da seguinte maneira:

- Kaletra: Lopinavir/ritonavir, comprimidos de 200 mg/50 mg (serão doados pela *Abbott Pharmaceuticals*).
- Norvir: Ritonavir comprimidos de 100 mg (serão doados pela *Abbott Pharmaceuticals*).

Rifampicina: comprimidos de 150 mg. O LAPCLINTB armazenará comprimidos de rifampicina e de isoniazida para administração no dia de coleta de amostras de Pk (serão fornecidos pelo Programa Nacional de Tuberculose do Ministério da Saúde).

4.1. Medicamentos concomitantes

Todos os medicamentos vendidos sob receita médica usados em 30 dias após o início do estudo ou desde a última Visita da clínica, incluindo as datas de início e fim (conhecidas ou estimadas).

Medicamentos de venda livre, incluindo Tylenol, tomados em 30 dias desde a entrada no estudo ou desde a última Visita do protocolo. Deve-se anotar as datas de início e fim (conhecidas ou estimadas).

Tratamentos alternativos, incluindo erva-de-são-joão, tomados em 30 dias desde a entrada no estudo ou desde a última Visita do protocolo. Deve-se anotar as datas de início e fim (conhecidas ou estimadas).

Todos os medicamentos concomitantes tomados desde o último relatório devem ser anotados na documentação fonte.

Proibido

Todos os outros antirretrovirais que não os utilizados no protocolo são proibidos.

Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)

Medicamentos que não podem ser usados junto com lopinavir/ritonavir

- Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina (Cafergot, Migrane, Ormigrein Ergotrate, Methergin,
- Halcion (triazolam)
- Hismanal (astemizol)
- Orap (pimozida)
- Prepulsid (cisaprida)
- Teldane (terfenadina)
- Dormonid (midazolam)
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*)
- Mevacor (lovastatina), Zocor (sinvastatina)
- Flecainida, profafenona
- Nucleosídeos anti transcriptase reversa DDI
- Antiarrítmicos: amiodarona, bepridil, lidocaína sistêmica, quinidina
- Anticoagulante: varfarina
- Anti-infeccioso: claritromicina
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antifúngicos: cetoconazol, voriconazol
- Antiparasitário: atovaquona
- Bloqueadores de canais de cálcio: diidropiridinas (felodipina), nifedipina e nicardipina
- Corticoides: dexametasona
- Dissulfiram-metronidazol
- Disfunção erétil: sildenafil
- Inibidores da HMG-CoA redutase: atorvastatina
- Imunossupressores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina
- Analgésicos narcóticos: metadona
- Contraceptivos orais: etinil estradiol

Rifampicina

Medicamentos a serem usados com precaução (reduz a concentração dos seguintes medicamentos)

Medicamentos que podem ser usados sem consentimento dos investigadores principais:

- Cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol
- Narcóticos, incluindo metadona
- Contraceptivos orais
- Corticoides
- Anticoagulantes: varfarina
- Glicosídeos cardíacos
- Hipoglicemiantes: sulfonilureias
- Barbitúricos
- Benzodiazepínicos: diazepam
- Beta-bloqueadores
- Anticonvulsivantes
- Teofilina

5. AMOSTRAS BIOLÓGICAS

5.1.PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory (IDPL)

Coleta, manuseio e envio de amostras de soro e plasma

Use o formulário de solicitação em anexo (formato PDF) para solicitar amostras. Preencha uma coluna com informações sobre o medicamento a ser dosado. Faça quantas cópias precisar.

Todas as remessas de amostras ao laboratório devem atender aos regulamentos do governo federal e da IATA.

Amostra

1. Cada teste requer 2 alíquotas de 2 mL de plasma (tubo de heparina de 9 ml de sangue).
2. O paciente deve trazer seus medicamentos à clínica e não deverá ter tomado nenhum medicamento desde as doses marcadas anteriormente (12 a 24 horas antes)
3. Observe o medicamento sendo tomado e anote a hora e a data exatos.
4. Confira no pedido os horários de coleta de sangue para cada medicamento. Usando um tubo com vácuo de tampa, colha sangue no(s) momento(s) apropriado(s).
5. Inverta suavemente os tubos para misturar o sangue e a heparina. Em seguida, centrifugue as amostras em 3600 rpm por 10 minutos e separe o plasma em tubos identificados de polipropileno (ou polietileno) e congele, se possível a -70°C . Use um tubo diferente para cada exame e para cada momento de coleta.
6. Identifique os tubos com o número do paciente no estudo, a data e o momento da coleta e o(s) fármaco(s) a serem ensaiados.

FORMULÁRIOS UTILIZADOS:

FORMULÁRIO 2 – FORMULÁRIO DE AMOSTRAGEM DE FARMACOCINÉTICA

5.2.ENVIO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS AO LABORATÓRIO CENTRAL

1. Coloque as amostras em uma bolsa plástica zip-lock e embale-as de pé em uma caixa de isopor (cerca de 163,87 centímetros cúbicos) e 1.360,7 g de gelo seco.

2. Coloque o pedido e a folha de faturamento no saco plástico e cole-os na parte externa da tampa. A caixa de isopor deve ser colocada dentro de uma caixa de papelão para evitar danos.
3. Envie a amostra usando uma transportadora que aceite transportar pacotes contendo gelo seco.
4. Envie o pacote para o seguinte endereço:

Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory

Dr. Charles Peloquin, Pharm D.

University of Florida, 1600 SW Archer RD., P4-30, Gainesville, FL 32610 EUA

Se tiver alguma dúvida, ligue para o Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory no telefone +1 (352) 273-6710.

FORMULÁRIOS UTILIZADOS

FORMULÁRIO 3 – FORMULÁRIO DE TRANSPORTE DE AMOSTRA BIOLÓGICA

6. EVENTOS ADVERSOS

Um evento adverso (EA) é definido como um evento médico desfavorável, como sinais, sintomas, anomalias laboratoriais ou doenças que surgem ou pioram em relação ao estado inicial durante um estudo clínico com um produto experimental, haja ou não relação causal, inclusive em casos onde não foi administrado um produto experimental.

Problemas médicos crônicos que já estavam presentes inicialmente e permaneçam estáveis ou não se modifiquem ou que eram relacionados à doença subjacente e nos quais as alterações observadas durante o estudo sejam compatíveis com a progressão natural da doença só devem ser anotados nas páginas de EA do CRF se tiver havido piora.

6.1 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE

Os investigadores principais devem avaliar a **gravidade de todos os EAs** conforme descrito abaixo e no Apêndice V. Se houver um EA que não atenda a esses critérios, os investigadores principais devem avaliar a gravidade de acordo com as seguintes definições:

- | | |
|------------------|--|
| <u>Leve:</u> | Paciente percebe o evento ou sintoma, mas pode tolerá-lo facilmente. |
| <u>Moderado:</u> | Paciente sofre desconforto suficiente para interferir ou reduzir seu nível usual de atividade. |
| <u>Grave:</u> | Redução funcional significativa: o paciente não consegue realizar suas atividades usuais. |
| <u>Sério:</u> | O evento adverso ameaça a vida do paciente. |

Os investigadores principais também devem avaliar a **relação dos EAs com os medicamentos do estudo** usando as seguintes definições:

- Provável: Relação causal que seja altamente plausível do ponto de vista clínico-biológico, com sequência temporal plausível entre o início do EA e a administração do produto experimental e resposta razoável à retirada.
- Possível: Relação causal que seja plausível do ponto de vista clínico-biológico, com sequência temporal plausível entre o início do EA e a administração do produto experimental.
- Improvável: Relação causal improvável e existe outra causa documentada mais plausível para o EA.
- Não relacionado: Relação causal pode ser definitivamente descartada e existe outra causa documentada mais plausível para o EA.

6.2 CONDIÇÕES CLÍNICAS PREEXISTENTES

As condições clínicas presentes na Visita inicial do estudo cuja frequência ou gravidade não piorar durante o estudo serão definidas como condições médicas preexistentes, e não como eventos adversos. Essas condições clínicas devem ser documentadas corretamente na página apropriada do CRF (a página de histórico médico). Entretanto, condições clínicas presentes na Visita inicial do estudo cuja frequência ou gravidade piorar durante o estudo devem ser registrados e classificados como eventos adversos.

6.3 REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS NO CRF

Como a qualidade e a precisão dos dados de EA obtidos são essenciais, os investigadores principais devem utilizar as definições de eventos adversos fornecidas nas seções acima e observar as seguintes diretrizes ao preencher as páginas de EA do CRF.

- Sempre que possível, deve-se usar termos médicos reconhecidos para descrever os EAs em vez de expressões coloquiais (p.ex. “cefaleia” em vez de “dor de cabeça”) e evitar abreviaturas.
- Os eventos adversos devem ser descritos em termos de um diagnóstico clínico específico em vez de sinais e sintomas, se possível (p.ex. “insuficiência cardíaca congestiva” em vez de “dispneia, estertores e cianose”). Entretanto, sinais e sintomas considerados não relacionados a uma doença ou síndrome bem definida devem ser reportados como EAs separados no CRF.
- Os eventos adversos secundários a outros eventos (p.ex. sequelas ou complicações) devem ser identificados de acordo com a causa primária. Se o EA primário for claramente identificável, ele normalmente constitui o termo clínico mais preciso para registro nas páginas de EA do CRF.

Deve-se enviar, de forma contínua, dados completos e apropriados sobre todos os EAs que o paciente sofrer durante o estudo clínico durante todo o período de relatório. Os dados devem ser registrados nas páginas de EA do CRF.

Todos os relatórios de EA devem incluir uma descrição, o grau de gravidade de os critérios do evento, a duração, gravidade, relacionamento com o produto experimental, outros fatores de causalidade (se houver), medicamentos

concomitantes em uso, procedimentos concomitantes receitados ou outras medidas adotadas, como modificação da dose e/ou manutenção do produto experimental, e o desfecho ao final do período de relatório.

6.4 EVENTOS ADVERSOS QUE EXIGEM RELATÓRIO ACELERADO

Eventos adversos sérios que exigem relatório acelerado ao patrocinador ou representante deste, independentemente de haver relação com o produto experimental.

Um evento adverso sério (EAS) é definido com um EA que, em qualquer dose:

- **Leve ao óbito**
EA que causou ou contribuiu para óbito. O óbito geralmente é classificado com o resultado do evento, e o evento que causou o óbito é classificado como um EAS.
- **Trouxe risco de morte**
O EA criou risco imediato de óbito do paciente. Esta definição não se aplica a EAs que poderiam ter causado óbito se tivessem ocorrido de forma mais grave.
- **Necessidade ou prolongamento de internação hospitalar**
O EA exigiu pelo menos 24 horas de internação hospitalar ou prolongou uma hospitalização existente além do esperado. Internações hospitalares para cirurgias planejadas antes do ingresso no estudo, por motivos sociais e para procedimentos considerados normais para tratamento da progressão da doença não são considerados EAs segundo esse critério.
- **Causou deficiência ou incapacidade persistente ou significativa**
O EA reduziu significativamente a capacidade do paciente de desempenhar as funções de sua vida normal.
- **Foi um problema médico importante que requer que o participante seja retirado do estudo por razões de segurança, como por exemplo, gravidez.** O EAS não trouxe risco de vida imediato nem causou óbito ou hospitalização, mas claramente teve repercussões significativas. O EA prejudicou o paciente ou exigiu intervenção para impedir que outros critérios de seriedade fossem atingidos.

6.5 PROCEDIMENTO DE RELATÓRIO ACELERADO:

Se houver um evento adverso, os investigadores principais devem informar os consultores de pesquisa clínica por e-mail **em 24 horas** após observar ou tomar conhecimento do evento.

Em relatórios iniciais de EAS, os investigadores principais devem relatar todos os detalhes disponíveis sobre o paciente e o evento conhecido na época. As informações mínimas necessárias são as seguintes:

- Identificação do paciente
- Descrição e data do evento
- Critério de gravidade
- Relação do evento com o produto experimental

Os investigadores principais também devem estar disponíveis nos dois dias seguintes ao relatório (dias corridos) para discussão com os consultores de pesquisa clínica para que os relatórios de EAS sejam concluídos o mais rapidamente possível.

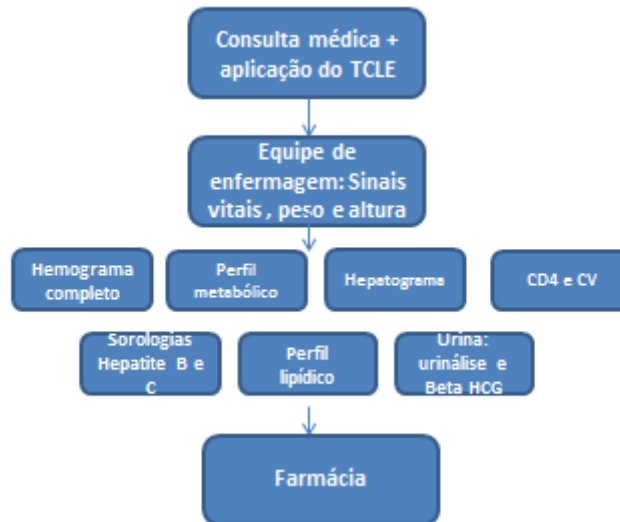
Em seguida, o consultor de pesquisa clínica enviará os formulários de EAS preenchidos e assinados diretamente aos CEPs e à **Abbott Pharmac**

FORMULÁRIOS UTILIZADOS

FORMULÁRIO 5 - FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO

7. FLUXOGRAMA MIAMI

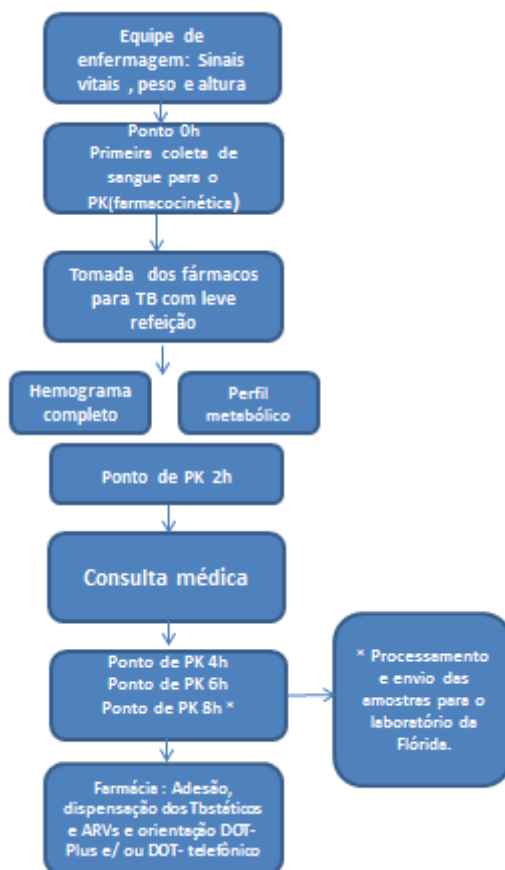
Fluxograma da Visita de Triagem



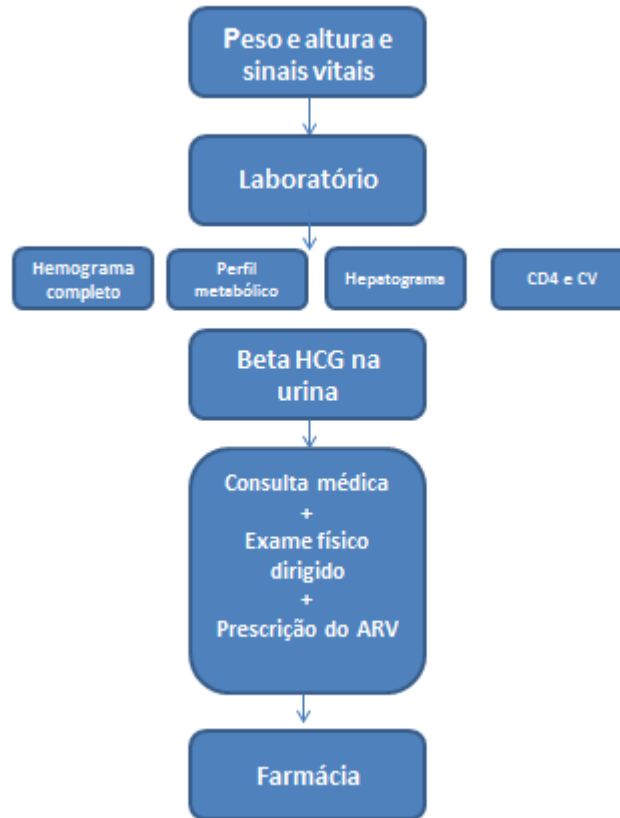
Fluxograma da visita 1



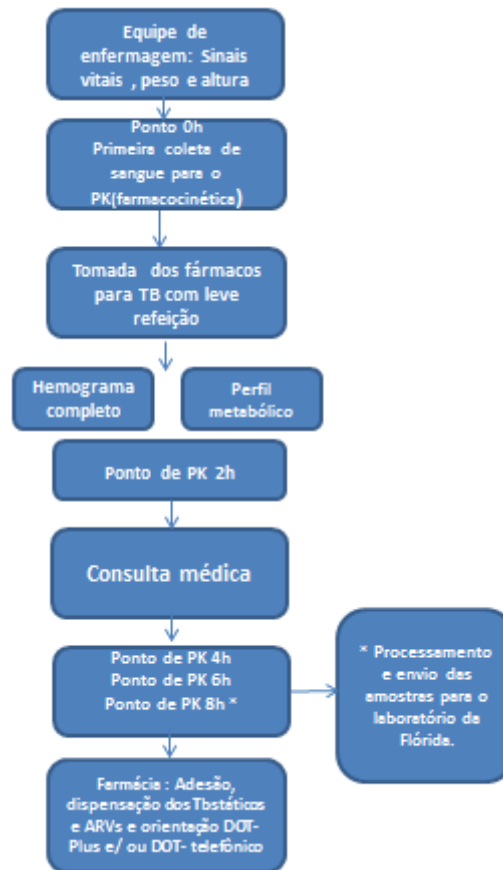
Fluxograma da visita 2



Fluxograma da visita 3



Fluxograma da visita 4



FORMULÁRIOS

FORMULÁRIO 1: DISPENSAÇÃO E ADESÃO DAS MEDICAÇÕES

FORMULÁRIO 2: FARMACOCINÉTICA

FORMULÁRIO 3: TRANSPORTE DA AMOSTRA BIOLÓGICA PARA O LABORATÓRIO DA UNIVERSIDADE DA FLÓRIDA.

FORMULÁRIO 4: GASOMETRIA

FORMULÁRIO 5: SUBMISSÃO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO

FORMULÁRIO 6 : DESVIO DE PROTOCOLO

FORMULÁRIO 2 – FARMACOCINÉTICA

Procedimentos de enfermagem / Aferição

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ TAX: _____ FR: _____ FC: _____ PA: _____

Pontos de coletas de PK	Amostra de sangue obtida?	Volumes Obtidos (mL)	Volumes Obtidos são suficientes?	Horário (hh:mm)	Responsável pela coleta (Rubrica)	Horário da Centrifugação (hh:mm)	Horário de armazenamento do plasma a -70°C (hh:mm)	Responsável pela centrifugação e armazenamento (Rubrica)	Rubrica do supervisor (Iniciais/Rubrica)
PK pré-dose (0 hora)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	:		:	:		
Carga Viral	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	:		:	:		
Hemograma completo com diferencial de plaquetas	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	:		:	:		
Perfil metabólico completo (gasometria) sódio, potássio e bicarbonato	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	:		:	:		
Bioquímica glicose, uréia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubina total e direta, albumina)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	:		:	:		
Alimentação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			:		:	:		
Pontos de coletas de PK	Amostra de sangue obtida?	Volumes Obtidos (mL)	Volumes Obtidos são suficientes?	Horário (hh:mm)	Responsável pela coleta (Rubrica)	Horário da Centrifugação (hh:mm)	Horário de armazenamento do plasma a -70°C (hh:mm)	Responsável pela centrifugação e armazenamento (Rubrica)	Rubrica do supervisor (Iniciais/Rubrica)

Tomada da medicação Lopinavir/rifampicina	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			:		:	:		
<u>PK de 2h</u>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	:		:	:		
Consulta com a médica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			:		:	:		
<u>PK de 4h</u>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	:		:	:		
Nutrição (Almoço)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			:		:	:		
<u>PK de 6h</u>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	:		:	:		
Nutrição (Lanche)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			:		:	:		
<u>PK de 8h</u>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	:		:	:		
Nutrição (Lanche)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			:		:	:		
Comentários:									

FORMULÁRIO 3 – TRANSPORTE DA AMOSTRA BIOLÓGICA PARA O LABORATÓRIO DA UNIVERSIDADE DA FLÓRIDA.

Pharmacokinetics Specimen Transport Form

A. RECORD INGESTION:

0-hour specimen.

DOSE NUMBER	MEDICATION	DOSE (mg)	TIME INGESTED 24 hour clock
2	KALETRA		
3	RITONAVIR		
4	RIFAMPICIN		
4	ISONIAZID		
1	ZIDOVUDINE		
1	LAMIVUDINE		

Blood sampling times for PK Study are 0 hours before study dose and 2, 4, 6, 8 hours after dose of study drug. Store 2 cryovials of plasma at each sampling time point.

B. ACTUAL SAMPLING TIMES: Blood sampling times for Study are 0 hours before PK reference dose and 2, 4, 6, 8, after PK reference dose. Store 2 cryovials at each sampling time point.

Time Points	Actual Collection Time 24 hour clock	Time Placed in Centrifuge 24 hour clock	Time Placed in Freezer** (-70°C)	# Cryovials	Vein Access OR Direct Stick (Circle)***	Central Lab Use Only
0 HOUR						
2 HOUR						
4 HOUR						
6 HOUR						
8 HOUR						

** Specimens must be frozen within 4 hours of collection (exception: the 11-12 hour sample may be placed in ice in a refrigerator overnight for centrifugation and freezing immediately the following morning.)

*** Vein Access = specimen obtained with in-dwelling venous access device (e.g., saline lock or heparin lock)

C. SPECIMEN TRANSPORT AND RECEIPT

Date and Time Shipped to Laboratory	Date and Time Received in Laboratory	Central Lab
--	---	--------------------

		Use Only
<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> d d m o n y y y y 04 :00 PM (24 hour) Method of Shipment: <input type="checkbox"/> Ambient <input type="checkbox"/> Ice Blocks (2-8°C) <input checked="" type="checkbox"/> Dry ice	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> d d m o n y y y y <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> (24 hour)	
Name of Courier: World Courier Signature: _____ _____	Name of Technician: _____ Signature: _____ _____	
Describe and problems with specimen receipt and/or processing:		

D. SIGNATURE

Print name of person completing form: Monique Gurgel de Oliveira

Signature of person completing form: _____

Date form completed:
 / /
d d m o n y y y y

Email/Phone Number of site point of contact for samples:
Email: moniquelapclintb@gmail.com Phone: +55 21 3865-9607

FOR CENTRAL LAB USE ONLY			
Condition of Specimens:	<input type="checkbox"/> 1 Frozen	<input type="checkbox"/> 2 Thawed	<input type="checkbox"/> 3 Not Received

A COPY OF THIS PAGE WILL BE SHIPPED WITH PK SPECIMENS

FORMULÁRIO 4 – SOLICITAÇÃO DE GASOMETRIA

SOLICITAÇÃO DE GASOMETRIA VENOSA

NOME: _____ REGISTRO:

DATA: ____/____/____ HORÁRIO DA COLETA: __:__ HORÁRIO DO
PROCESS: ____:____

PROCEDÊNCIA: AMBULATORIO CTI INTERNAÇÃO

SOLICITANTE:

ENTREGUE
POR: _____

RECEBIDO
POR: _____

INI-SEAC-10

ASSINATURA E CARIMBO DO MÉDICO SOLICITANTE

INI-SEAC-10

FORMULÁRIO 5 – FORMULARIO DE SUBMISSAO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO

De:

Para:

Ref:

Patrocinador:

CAAE:

FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO

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

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

- 3) Assinale:
() EAS ocorrido em **outro** projeto de pesquisa envolvendo o mesmo fármaco/procedimento que está sob investigação no estudo identificado no item 2. Identificação do **estudo** (outro projeto de pesquisa) em que ocorreu o EAS:
Título: _____

() EAS ocorrido no **mesmo** projeto de pesquisa identificado no item 2.
- 4) Número de Registro CONEP do estudo identificado no item 2 (se houver): _____
- 5) Local de ocorrência do EAS que será relatado neste Formulário:
() Centro brasileiro
Nome: _____
Localização: _____
Cidade/UF: _____

() Centro internacional, mas o EAS está relacionado com estudo nacional identificado no item 2. País de ocorrência do EAS: _____
- 6) Responsável pela Pesquisa:
 - a) **Nome do pesquisador responsável** (nos casos de EAS ocorrido em centro brasileiro):

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

- 7) Sumário do evento:
 - Tipo de relato:
 - () **Inicial** – 1ª vez que será relatado
 - () **Acompanhamento**
 - Identificação do sujeito de pesquisa
Iniciais/Código: _____
Idade (anos): _____
 - Descrição do EAS:
Evento: _____

Fármaco/procedimento utilizado: _____
Via de administração: _____
Dose utilizada: _____

Tempo de utilização: _____
Indicação terapêutica no estudo: _____

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

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

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


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

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

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

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

FORMULÁRIO 6 – DESVIO DE PROTOCOLO

	<u>Title:</u>	PROTOCOL DEVIATION REQUEST FORM	<u>Document No.</u>	CA-07-F1
	<u>Effective Date:</u>	January 30, 2013	<u>Revision No.</u>	03

This form should be completed and returned to the Sponsor/CRO whenever an inclusion/exclusion deviation is **requested** by the site investigator.

Fax form to **Databéan, LLC** at: **866-210-2529**

(DO NOT complete this form for missed visits or assessments. Those should be entered directly onto the CRF)

<u>Study Title:</u>	
<u>Investigator Name:</u>	
<u>Site number:</u>	
<u>Date of Request (mm/dd/yyyy):</u>	
<u>Subject Initials:</u>	
<u>Subject Number (or DOB if number has not been assigned):</u>	

Specify requested protocol deviation (include specific inclusion or exclusion number, if applicable) and justification of why this deviation should be allowed:

Investigator Signature

To be completed by the Sponsor

Requested protocol deviation? Approved Denied

Justification:

Sponsor Signature (or designee)

Date (mm/dd/yyyy)