

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

2018



# **MANUAL DE PROCEDIMENTOS PARA**

## **NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS**

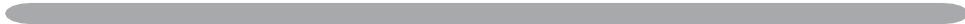
### **EM ESTUDOS CLÍNICOS**



Autores:

Luciano Batista Cerqueira  
Gabriella Rejane dos Santos Dalmolin  
Marcia Mocellin Raymundo

Capa e diagramação: Flávia de Macedo Cavallini



Porto Alegre - RS  
Vitória - ES

2018

# REALIZAÇÃO

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

Coordenadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Leila Beltrami Moreira

Coordenadora Adjunta: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Márcia Santana Fernandes

Assessora de coordenação: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Rosane Paixão Schlatter

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriella Rejane dos Santos Dalmolin

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marcia Mocellin Raymundo

Mestrando: Luciano Batista Cerqueira

# APRESENTAÇÃO

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

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

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

# SIGLAS

**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**BPC** – Boas Práticas Clínicas

**CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa

**CIOMS** - Council for International Organizations of Medical Sciences

**CNS** – Conselho Nacional de Saúde

**CONEP** – Comitê Nacional de Ética em Pesquisa

**EA** – Evento Adverso

**EAS** – Evento Adverso Sério

**EAG** – Evento Adverso Grave

**FDA** – Food & Drug Administration

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**RDC** – Resolução da Diretoria Colegiada

**WHO** – World Health Organization

**WHO-UMC** – The WHO Uppsala Monitoring Center

# SUMÁRIO

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

# SUMÁRIO

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

26

### 5.1 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ESTUDO CLÍNICO ACADÊMICO

30

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

31

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

32

#### 5.1.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Estudo Clínico Acadêmico

33

### 5.2 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ESTUDO CLÍNICO PATROCINADO

34

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

35

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

37

# SUMÁRIO

5.2.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Estudo Clínico Patrocinado

38

5.3 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ENSAIO CLÍNICO COM MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

39

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

40

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

40

5.3.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Ensaio Clínico com Medicamento Experimental ou para Fins de Registro Conforme RDC nº 09 de 2015

41

**6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA**

42

**7 REFERÊNCIAS**

49

# SUMÁRIO

## 8 GLOSSÁRIO

53

## 9 ANEXOS

59

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

60

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

63

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

64

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

67

# 1 INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

## 1 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

## 2 DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

## 2 DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

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

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

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

### 2.1 DIRETRIZES E NORMAS DE REFERÊNCIA INTERNACIONAL:

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

## 2 DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

### 2.2 DIRETRIZES E NORMAS DE REFERÊNCIA NACIONAL:

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

### **3 DEFINIÇÃO DE EVENTO ADVERSO**

### 3 DEFINIÇÃO DE EVENTO ADVERSO

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

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

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

### 3 DEFINIÇÃO DE EVENTO ADVERSO

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

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

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

## 4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

## 4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

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

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

Os eventos adversos podem ser classificados quanto à:

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

Adiante seguem as classificações detalhadas:

## 4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

### 4.1 PREVISIBILIDADE

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

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

### 4.2 FREQUÊNCIA

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

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

## 4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

### 4.3 GRAVIDADE/SEVERIDADE:

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

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

## 4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

### 4.4 CAUSALIDADE:

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

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

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

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

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

## 4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

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

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

## 4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

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

## 4 CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

### 4.5 SERIEDADE

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

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

## **5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS**

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

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

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

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

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

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

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

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

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

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

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

### FORMULÁRIOS NACIONAIS

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

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

### FORMULÁRIOS INTERNACIONAIS

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

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

### 5.1 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ESTUDO CLÍNICO ACADÊMICO

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

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

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

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

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

#### 1º Passo - Notificação ao CEP

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

#### 2º Passo - Notificação à CONEP

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

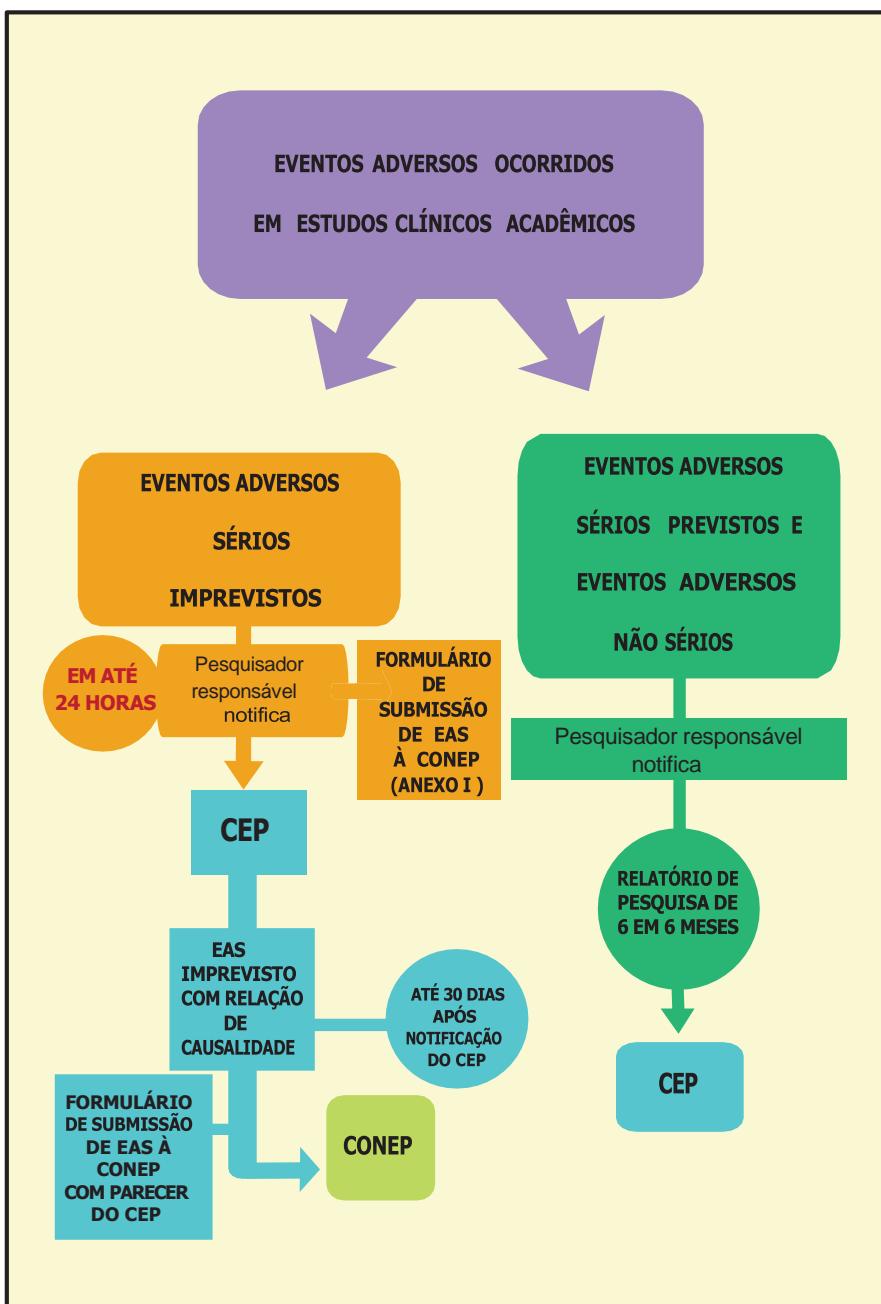
## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

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

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

### 5.1.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Estudo Clínico Acadêmico



## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

### 5.2 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ESTUDO CLÍNICO PATROCINADO

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

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

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

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

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

#### 1º Passo - Notificação ao Patrocinador

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

#### 2º Passo - Notificação ao CEP

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

### 3º Passo - Notificação à CONEP

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

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

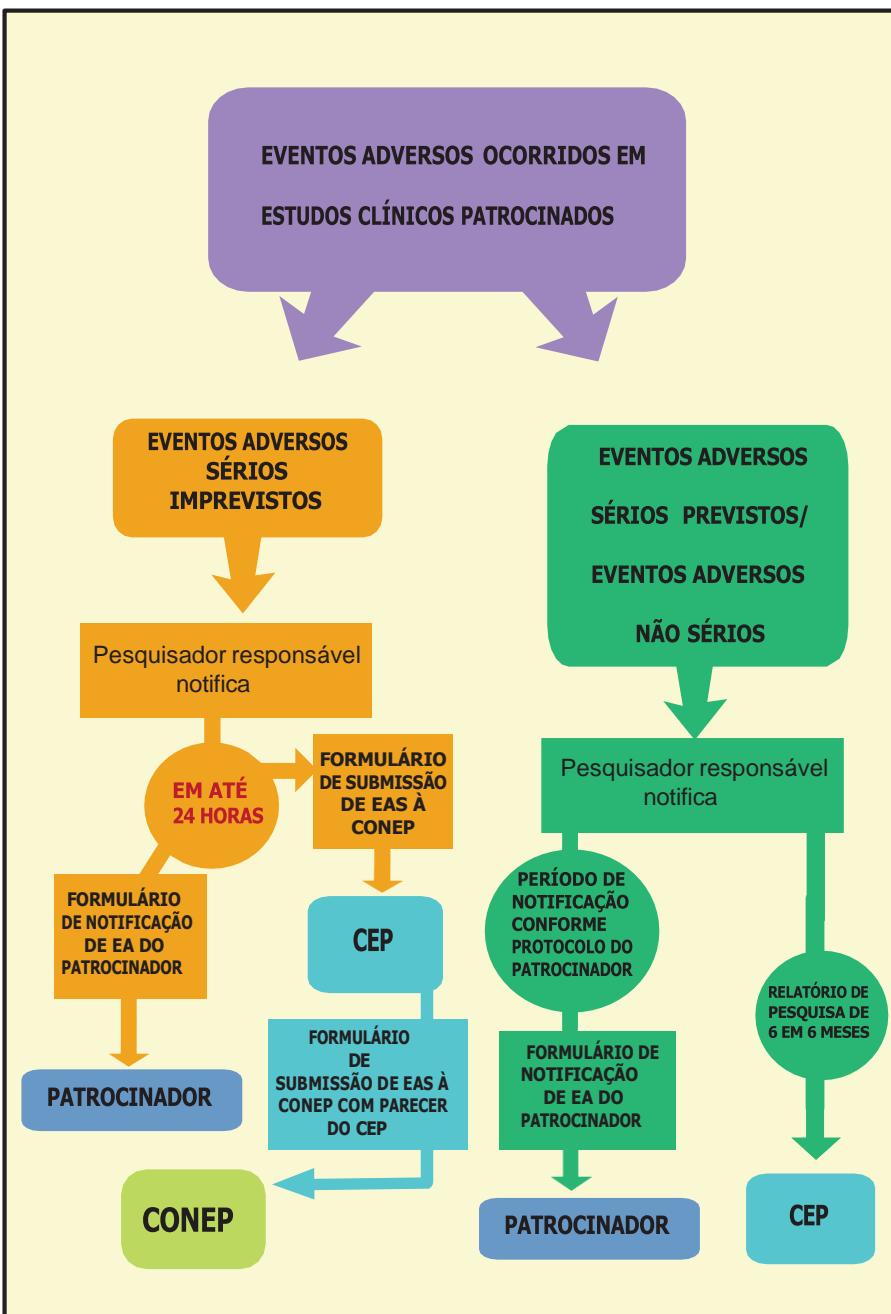
Eventos adversos	Quem notifica	A quem notificar	Como notificar	Tempo de notificação
Sérios Previstos Não sérios	Pesquisador responsável	Patrocinador	Preenchimento de formulário de notificação de EAS	Período de tempo especificado pelo patrocinador no protocolo

### 2º Passo - Notificação ao CEP

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

### 5.2.3 Fluxograma de Notificação de Evento Adverso em Estudo Clínico Patrocinado



## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

### 5.3 NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO EM ENSAIO CLÍNICO COM MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

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

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

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

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

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

#### Notificação à ANVISA

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

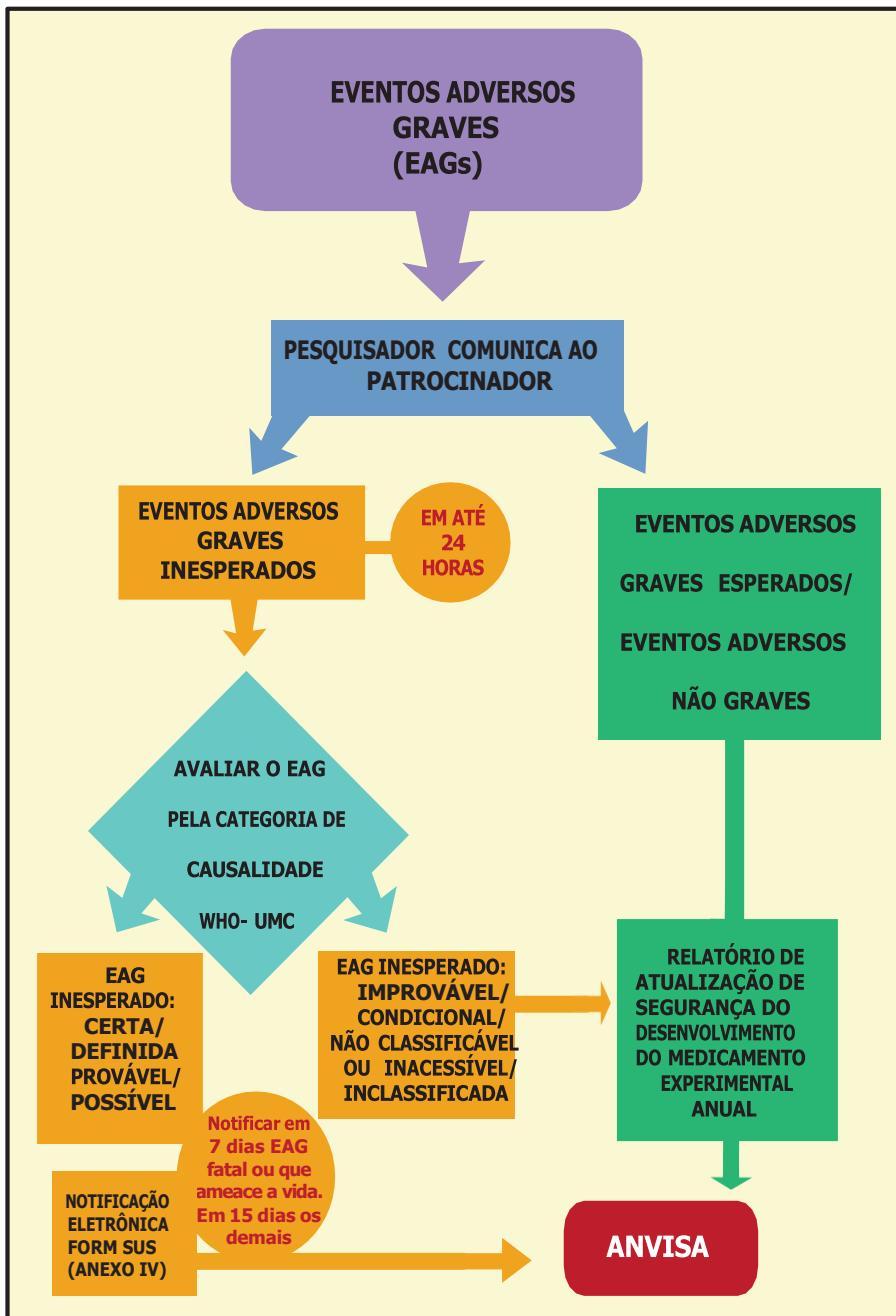
### 5.3.2 Notificação de Eventos Adversos Graves e Esperados ou Não Graves em Ensaio Clínico com Medicamento Experimental

#### Notificação à ANVISA

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

## 5 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

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



## **6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA \***

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

Endereço eletrônico: [plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf](http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf)

## 6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

### **Região Centro Oeste**

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília  
Telefone: (61) 3107-1947  
E-mail: cepfsunb@gmail.com  
Brasília - DF

Comitê de Ética em pesquisa do Hospital das Clínicas de Goiás  
Telefones: (62) 3269-8338 e 3269-8426  
E-mail: cephcufg@yahoo.com.br  
Goiânia - GO

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Grande Dourados  
Telefone: (67)3410-2853  
E-mail: cep@ufgd.edu.br  
Dourados - MS

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul  
Telefone: (67) 3345-7187  
E-mail: bioetica@propp.ufms.br  
Campo Grande - MS

Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Julio Muller  
Telefones: (65) 3615-7254  
E-mail: mercicephujmufmt@gmail.com  
Cuiabá - MT

## 6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

### Região Nordeste

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

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

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

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

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

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

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

## 6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

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

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

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

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

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

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

## 6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

### Região Norte

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

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

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

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

## 6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

### Região Sudeste

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes

Telefone: (27) 3335-7326

E-mail: cephucam@gmail.com

Vitória - ES

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

Telefone: (31) 3409-4592

E-mail: coop@prpq.ufmg.br

Belo Horizonte - MG

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Telefone: (32) 4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

Juiz de Fora - MG

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Telefone: (34) 3700-6776

E-mail: cep@pesqpg.uftm.edu.br

Uberaba - MG

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro/ Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense

Telefone: (21)2629-9189

E-mail: etica@vm.uff.br

Niterói - RJ

Comitê de Ética do Hospital Universitário Gafrée e Guinle

Telefone: (21) 1264-5317

E-mail: cephugg@gmail.com

Rio de Janeiro - RJ

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos

Telefone: (16) 3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

São Carlos - SP

## 6 INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

### Região Sul

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Telefone: (41) 3360-1041

E-mail: [cep@hc.ufpr.br](mailto:cep@hc.ufpr.br)

Curitiba - PR

Comitê de Ética em Pesquisa do setor de ciências da saúde da Universidade Federal do Paraná

Telefone: (41) 3360-7259

E-mail: [cometicasd2@gmail.com](mailto:cometicasd2@gmail.com) e [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br)

Curitiba - PR

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas

Telefone: (53) 3284-4960

E-mail: [cep.famed@gmail.com](mailto:cep.famed@gmail.com)

Pelotas - RS

Comitê de Ética em Pesquisa na Área de Saúde da Universidade Federal de Rio Grande

Telefone: (53) 3237-4652

E-mail: [cepas@furg.br](mailto:cepas@furg.br)

Rio Grande - RS

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria

Telefone: (55) 3220-9362

E-mail: [cep.ufsm@gmail.com](mailto:cep.ufsm@gmail.com)

Santa Maria - RS

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina

Telefone: (48) 3721-6094

E-mail: [cep.propsq@contato.ufsc.br](mailto:cep.propsq@contato.ufsc.br)

Florianópolis - SC

## 7 REFERÊNCIAS

## 7 REFERÊNCIAS

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

## 7 REFERÊNCIAS

- [10] Kalberg JPE, Speers MA. Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética. Hong Kong: Karlberg, Johan Petter Einar; 2010.
- [11] World Medical Association (WMA). Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (WMA). Fortaleza; 2013.
- [12] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.
- [13] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 346, de 13 de janeiro de 2005. Regulamenta a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa- CEP – CONEP.
- [14] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Instrução Normativa nº 04, de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas.
- [15] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Carta Circular nº 008, de 22 de junho de 2011. Formulário para Submissão de Eventos Adversos Sérios (EAS) à CONEP.
- [16] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de saúde. Norma operacional nº 01/2012, de 07 de março de 2012. Define o fluxo de tramitação de projetos multicêntricos nacionais: centro coordenador.
- [17] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

## 7 REFERÊNCIAS

- [18] Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Norma operacional nº 001/2013, de 30 de setembro de 2013. Dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CNEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil, nos termos do item 5, do Capítulo XIII, da Resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012.
- [19] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
- [20] Kelly WN. Can the frequency and risks of fatal adverse drug events be determined?. *Pharmacotherapy*. 2001; 21(5):521-7.
- [21] Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APK, Gazalle A. Eventos Adversos Graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. *Rev. Gaúcha Enferm.* 2004;25(2):202-6.
- [22] Organização Pan-Americana da Saúde. Monitorização da Segurança de Medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília (DF); 2005.
- [23] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Manual para Notificação de Eventos Adversos e Monitoramento de Segurança em Ensaios Clínicos. Brasília (DF); 2016.
- [24] Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.
- [25] Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington; 2011.

## 8 GLOSSÁRIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 8 GLOSSÁRIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **9 ANEXOS**

## 9 ANEXOS

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



CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE  
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

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

- 1) Identificação do CEP que receberá esta notificação:  
\_\_\_\_\_
- 2) **Titulo 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** – 1<sup>a</sup> 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: \_\_\_\_\_

## 9 ANEXOS

- 8) Assinale o indicador de seriedade do evento:
- a.  Morte
  - b.  Risco à vida
  - c.  Hospitalização com internação ou prolongamento de hospitalização existente
  - d.  Deficiência/incapacidade persistente ou significativa
  - e.  Anomalia congênita ou defeito de nascimento
  - f.  Ocorrência médica significativa. Qual? \_\_\_\_\_
  - g.  Outro. Qual? \_\_\_\_\_
- 9) O desenho do estudo previa caráter cego?  
 sim  não  
Em caso afirmativo:  
(a) após a ocorrência do EAS, o caráter cego foi aberto?  
 sim  não  
(b) se sim, o sujeito de pesquisa acometido pelo EAS utilizou o fármaco/procedimento sob investigação?  
 sim  não  
Justifique:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 10) Qual foi a relação de causalidade estabelecida entre o EAS ocorrido e o fármaco/procedimento em estudo (exemplo: possível, provável, definitiva, etc)? Justifique.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 11) O EAS relatado apresenta riscos aos demais sujeitos da pesquisa?  
 sim  não  
Justifique:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 12) Após a ocorrência do EAS, a pesquisa foi continuada ou suspensa?  
 continuada  suspensa  
Justifique:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 13) Que medidas foram tomadas para a proteção do sujeito envolvido nesta ocorrência de EAS e dos demais que ainda estão submetidos ao estudo?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 14) Todos os sujeitos devem tomar conhecimento e ter a chance de nova decisão de participação, por meio de novo TCLE? Justifique.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 15) Foram tomadas providências para a modificação eventualmente necessária do protocolo e do TCLE (emendas), e apresentadas ao CEP para apreciação?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Local e data.

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador responsável

## 9 ANEXOS

16) Parecer do CEP

Local e data.

**Nome do Coordenador  
Nome do CEP  
Carimbo**

## 9 ANEXOS

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

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

## 9 ANEXOS

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

U.S. Department of Health and Human Services  
**MEDWATCH**  
The FDA Safety Information and  
Adverse Event Reporting Program

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

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

Page 1 of 3

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

**FDA USE ONLY**

Triage unit sequence #	FDA Rec. Date
------------------------	---------------

**A. PATIENT INFORMATION**

1. Patient Identifier	2. Age	3. Sex	4. Weight
	<input type="checkbox"/> Year(s) <input type="checkbox"/> Month(s) <input type="checkbox"/> Week(s) <input type="checkbox"/> Days(s)	<input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Male	<input type="checkbox"/> lb <input type="checkbox"/> kg
In Confidence	or Date of Birth (e.g., 08 Feb 1925)		

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

Page 1 of 3

**B. ADVERSE EVENT, PRODUCT PROBLEM**

1. Check all that apply	<input type="checkbox"/> Adverse Event <input type="checkbox"/> Product Problem (e.g., defects/malfunctions) <input type="checkbox"/> Product Use Error <input type="checkbox"/> Problem with Different Manufacturer of Same Medicine
2. Outcome Attributed to Adverse Event (Check all that apply)	<input type="checkbox"/> Death <small>Include date (dd-mm-yy):</small> <input type="checkbox"/> Life-threatening <input type="checkbox"/> Hospitalization – Initial or prolonged <input type="checkbox"/> Other Serious (Important Medical Events) <input type="checkbox"/> Required Intervention to Prevent Permanent Impairment/Damage (Devices)
3. Date of Event (dd-mm-yy)	4. Date of this Report (dd-mm-yy)
5. Describe Event, Problem or Product Use Error	

**C. PRODUCT AVAILABILITY**

2. Product Available for Evaluation? (Do not send product to FDA)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Returned to Manufacturer on (dd-mm-yy)
---	--

**D. SUSPECT PRODUCTS**

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

**F. OTHER (CONCOMITANT) MEDICAL PRODUCTS**

Product names and therapy dates (Exclude treatment of event)	
--	--

**G. REPORTER (See confidentiality section on back)**

1. Name and Address	
Last Name:	First Name:
Address:	
City:	State/Province/Region:
Country:	ZIP/Postal Code:
Phone #:	Email:
2. Health Professional? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
3. Occupation	
4. Also Reported to: <input type="checkbox"/> Manufacturer/Compounder <input type="checkbox"/> User Facility <input type="checkbox"/> Distributor/Importer	
5. If you do NOT want your identity disclosed to the manufacturer, please mark this box: <input type="checkbox"/>	

**(Continue on page 3)**

PLEASE TYPE OR USE BLACK INK

FORM FDA 3500 (10/15) Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.

64

## 9 ANEXOS

### ADVICE ABOUT VOLUNTARY REPORTING

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

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

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

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

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

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

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

#### Report even if:

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

#### How to report:

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

#### Other methods of reporting:

- 1-800-FDA-0178 - To FAX report
- 1-800-FDA-1088 - To report by phone
- [www.fda.gov/medwatch/report.htm](http://www.fda.gov/medwatch/report.htm) - To report online

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

Fold Here

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

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

The information in this box applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995  
The burden time for this collection of information has been estimated to average 40 minutes per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed, and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Chief Information Officer  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
PRA-Staff@fda.hhs.gov

Please DO NOT  
RETURN this form  
to the PRA Staff e-mail  
to the left.

OMB statement:  
"An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number."

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

FORM FDA 3500 (10/15) (Back)

Please Use Address Provided Below -- Fold in Thirds, Tape and Mail

DEPARTMENT OF  
HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service  
Food and Drug Administration  
Rockville, MD 20857

Official Business  
Penalty for Private Use \$300



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

**BUSINESS REPLY MAIL**

FIRST CLASS MAIL PERMIT NO. 946 ROCKVILLE MD

POSTAGE WILL BE PAID BY FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

**MEDWATCH**

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



## 9 ANEXOS

<p style="text-align: right;"><a href="#">Reset Form</a></p> <p>U.S. Department of Health and Human Services</p> <p><b>MEDWATCH</b> The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program FORM FDA 3500 (10/15) <i>(continued)</i></p> <p><a href="#">Back to Form</a></p>	
<p style="text-align: center;">(CONTINUATION PAGE)</p> <p style="text-align: center;">For VOLUNTARY reporting of adverse events and product problems</p> <p style="text-align: center;">Page 3 of 3</p>	
<p><a href="#">Back to Form</a></p>	<p>B.5. Describe Event or Problem <i>(continued)</i></p>
<p><a href="#">Back to Form</a></p>	<p>B.6. Relevant Tests/Laboratory Data, Including Dates <i>(continued)</i></p>
<p><a href="#">Back to Form</a></p>	<p>B.7. Other Relevant History, Including Preexisting Medical Conditions <i>(e.g., allergies, pregnancy, smoking and alcohol use, hepatic/renal dysfunction, etc.) (continued)</i></p>
<p><a href="#">Back to Form</a></p>	<p>F. Concomitant Medical Products and Therapy Dates <i>(Exclude treatment of event) (continued)</i></p>

## 9 ANEXOS

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

Disponível em: [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=3961](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=3961)

 **ANVISA**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

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

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**  
Formulário para notificação de EAGs em Ensaios Clínicos com Medicamentos ou Produtos biológicos - NotivisaEC  
Notificação de eventos adversos graves (serious) esperados ou inesperados v. alfa14

**Dados da notificação**

1) País onde ocorreu o EA: \_\_\_\_\_

2) Notificação de evento adverso para :  
 Ensaio clínico  
 Programa de Acesso expandido  
 Uso compassivo  
 Estudo de Bioequivalência/BD  
 Fornecimento pós-estudo

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

4) Número do relato: código para uso/controle do notificante  
\_\_\_\_\_

**Reservado para a Anvisa**

5) Considerações da ANVISA:  
[Registro do histórico de ocorrências na análise da notificação. Ex. 01/01/2009 Contato telefônico com o notificante para esclarecer caso no 35], registro de pendências  
Campo reservado ao Gestor \_\_\_\_\_

**Dados da pesquisa**

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

10) Número do CE ou CEE: 9999/9999, ex. 0001/2008 \_\_\_\_\_

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

12) Mascaramento do estudo (Quem está cego neste estudo?):  
[Selecionar mais de uma opção quando for o caso] Sempre será um tipo de pessoa, a medicação cega serve para ajudar no mascaramento do estudo  
 Sujeito de pesquisa  
 Investigador  
 Coletor de dados  
 Analista dos dados  
 Avaliador de resultados

## 9 ANEXOS

<p><input type="checkbox"/> Ninguém. Estudo aberto <input type="checkbox"/> Notificante de EAs</p> <p>13) <b>Capítulo CID 10:</b> [Redacted]</p> <p>14) <b>Grupo CID 10:</b> [Redacted]</p> <p>15) <b>Categoria CID 10:</b> [Redacted]</p> <p>16) <b>Sub-categoria CID 10:</b> [Redacted]</p> <p>17) <b>Indicação clínica:</b> Detalhamento da população e especificar sua condição de saúde a ser estudada. Pode ser utilizada terminologia disponível no site HON select, <a href="http://www.hon.ch/HONselect/">http://www.hon.ch/HONselect/</a> Caracterizar a doença em estudo [Redacted]</p> <p>18) <b>Severidade/Intensidade da doença em estudo:</b> Qualificar população do estudo quanto à severidade</p> <p><input type="checkbox"/> Leve (Um problema está presente menos de 25% do tempo, com uma intensidade que uma pessoa pode tolerar e que raramente acontece nos últimos 30 dias.) <input type="checkbox"/> Moderada (Significa que um problema que está presente menos de 50% do tempo, com uma intensidade, que é interferindo no dia-a-dia de pessoas e que acontece ocasionalmente nos últimos 30 dias.) <input type="checkbox"/> Severa (Significa que um problema que está presente mais de 50% do tempo, com uma intensidade, que altera parcialmente o dia-a-dia de pessoas e que acontece frequentemente nos últimos 30 dias.) <input type="checkbox"/> Comprometimento completo (Significa que um problema que está presente mais de 95% do tempo, com uma intensidade, que altera completamente o dia-a-dia da pessoa e que ocorre todos os dias.) <input type="checkbox"/> Não especificado (Significa que não há informação suficiente para especificar a intensidade.) <input type="checkbox"/> Não aplicável (Significa que é inapropriado utilizar uma graduação (ex. funções menstruais.))</p> <p>19) <b>Fase de desenvolvimento do produto:</b></p> <p><input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV</p>
<p><b>Dados do notificante (recomendamos notificante não-cego)</b></p> <p>Recomendamos que o notificante seja o contato capaz de esclarecer as circunstâncias do evento adverso e também possa informar em qual grupo o sujeito da pesquisa foi alocado.</p> <p>20) <b>O patrocinador no Brasil sabe qual a alocação de cada sujeito de pesquisa?</b> ou, um representante do patrocinador sabe em qual braço de tratamento o sujeito em questão está alocado?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>21) <b>CPF do notificante:</b> somente números! [Redacted]</p> <p>22) <b>Nome:</b> [Redacted]</p> <p>23) <b>Categoria de notificante:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Associação-ONG-Grupo patrocinador <input type="checkbox"/> Empresa multinacional Patrocinadora <input type="checkbox"/> Empresa nacional patrocinadora <input type="checkbox"/> Fundação patrocinadora <input type="checkbox"/> Investigador-patrocinador</p>

## 9 ANEXOS

<p><input type="checkbox"/> ORPC <input type="checkbox"/> Órgão do governo patrocinador</p> <p><b>24) Especificar outra categoria:</b> (pesquisador, profissional do serviço de saúde que atendeu o EA,...)</p> <p><b>25) Razão social da empresa:</b> Nome da empresa, pode-se complementar com nome fantasia</p> <p><b>26) E-mail para contato (Comercial):</b> e-mail principal para contato sobre o caso</p> <p><b>27) E-mail para contato:</b> Se possível, informe o e-mail institucional; Ex: tertuliano.paiva@sauda.gov.br</p> <p><b>28) Telefone (Comercial):</b> Informe ddd e número - apenas números. Telefone principal de contato sobre o caso</p> <p><b>29) Telefone:</b> Informe ddd e número - apenas números</p>
<p><b>Dados do sujeito de pesquisa</b></p> <p><b>30) Sexo:</b> <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino</p> <p><b>31) Idade:</b> [Número e unidade, ex. 25 anos; 6 meses]</p> <p><b>32) Data de Nascimento:</b> Dia/Mês/Ano 99/99/9999</p> <p><b>33) Faixa Etária:</b></p> <p><b>34) Código do sujeito de pesquisa:</b> [Número do sujeito na pesquisa no centro]</p> <p><b>35) iniciais:</b> iniciais do nome do sujeito de pesquisa que sofreu o evento adverso. No caso desta informação não estar disponível, preencher com um hífen -</p> <p><b>36) Alocação:</b> [intervenção ou controle] No caso de notificador cego, selecionar alocação experimental. Consideraremos como alocação desconhecida nesses casos.</p> <p><input type="checkbox"/> Experimental <input type="checkbox"/> Comparador</p> <p><b>37) Descrição do procedimento de intervenção:</b> Detalhar via de administração, forma de administração (não utilizar ",")</p> <p><b>38) Tipo da notificação do evento adverso:</b> No caso de acompanhamento de evento já notificado neste sistema, o notificador deverá atualizar a notificação</p>

## 9 ANEXOS

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

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

**39) Sequência de notificação:**  
Número sequencial de eventos no mesmo paciente, ex: 3 para 3o. EA no paciente.

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

**40) Fatores e outras comorbidades:**

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

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

[A página pode ser recarregada. AGUARDE!]

- Sim
- Não

### Comorbidades

Condições/Doenças concomitantes

**42) sub-categoria CID10 (2):**

**43) Data de início (2):**

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

**44) Data de término (2):**

**45) sub-categoria CID10 (3):**

**46) Data de início (3):**

**47) Data de término (3):**

**48) sub-categoria CID10 (4):**

**49) Data de início (4):**

**50) Data de término (4):**

**51) sub-categoria CID10 (5):**

**52) Data de início (5):**

**53) Data de término (5):**

## 9 ANEXOS

<b>Dados do Centro de Pesquisa</b>	
<b>54) Instituição Mantenedora do centro de pesquisa:</b> [ex. Universidade de A...] No caso de evento ocorrido fora do país, preencher o nome da instituição que mantém o centro de pesquisa e no campo CNPJ preencher 00.000.000/0000-00	<input type="text"/>
<b>55) ÓRGÃO/UNIDADE:</b> ex. Hospital de Clínicas da Universidade A...	<input type="text"/>
<b>56) SERVICO/SUB-UNIDADE:</b> (Nome do centro de pesquisa) ex. Serviço/depto. de cardiologia do HC da Universidade A...	<input type="text"/>
<b>57) Telefone do investigador principal:</b> Informe ddd e número - apenas números	<input type="text"/>
<b>58) Investigador principal:</b>	<input type="text"/>
<b>59) Número de sujeitos previstos no centro:</b>	<input type="text"/>
<b>60) Número de sujeitos admitidos no centro:</b> [admitidos até o momento nesta pesquisa; aqueles que entraram na pesquisa]	<input type="text"/>
<b>Dados do Evento Adverso</b>	
<b>61) Evento Adverso:</b> [terminologia para o evento adverso no vocabulário MedDRA]	<input type="text"/>
<b>62) código MedDRA:</b>	<input type="text"/>
<b>63) WHOART para o EA:</b> Descrição do evento adverso de acordo com o vocabulário WHOART da OMS	<input type="text"/>
<b>64) Termo WHOART para o evento adverso:</b> Combo para consulta de acordo com o agrupamento do WHOART da OMS	<input type="text"/>
<b>65) Data de início do EA:</b>	<input type="text"/>
<b>66) Data de término do EA:</b>	<input type="text"/>
<b>67) Narrativa:</b> [Descrever as circunstâncias em que ocorreu o EA, bem com o detalhes que possam ajudar a esclarecer a ocorrência] (não utilizar ";")	<input type="text"/>
<b>68) Gravidade do EA:</b> Consequências/Desfechos do evento adverso	<input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Ameaça à vida <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internação <input type="checkbox"/> Incapacidade persistente ou significante <input type="checkbox"/> Anomalia congênita/Malformação ao nascimento <input type="checkbox"/> Efeitos clinicamente importantes

## 9 ANEXOS

<p>69) <b>Data de conhecimento do Evento adverso:</b> Data do conhecimento do EA pelo investigador principal e sua equipe</p> <p>70) <b>Causa do EA na opinião do investigador:</b></p> <p>71) <b>Tipo de evento adverso:</b> O evento adverso é do tipo esperado para um tratamento quando consta na bula ou na brochura do investigador</p> <p><input type="checkbox"/> Esperado <input type="checkbox"/> Inesperado</p>	
<p><b>Local onde houve atendimento do evento adverso</b></p> <p>72) <b>Número CNES do serviço:</b> consultar no endereço <a href="http://cnes.datasus.gov.br">http://cnes.datasus.gov.br</a> e clicar na aba CONSULTAS&gt;ESTABELECIMENTOS&gt;Por CNES-NOME-CPF-CNPJ; digite uma palavra para pesquisa do estabelecimento</p> <p>73) <b>Instituição Mantenedora do serviço de saúde:</b> [ex. Universidade de A...]</p> <p>74) <b>ÓRGÃO/UNIDADE:</b> ex. Hospital de Clínicas da Universidade A...</p> <p>75) <b>SERVIÇO/SUB-UNIDADE:</b> ex. Serviço/depto. de cardiologia do HC da Universidade A...</p> <p>76) <b>Unidade da federação/Estado:</b></p> <p>77) <b>Código Postal do local de atendimento:</b> (CEP) código de endereçamento postal</p> <p>78) <b>Foi atendido com recursos providos pelo patrocinador?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p>	
<p>79) <b>Alguma ação foi necessária?</b> [Ao selecionar a opção, a tela será atualizada com novos campos e pode demorar alguns segundos; aguarde...]</p> <p><b>Ações adotadas</b></p> <p>80) <b>Ação adotada:</b> [Ao selecionar a opção, a tela será atualizada com novos campos e pode demorar alguns segundos; aguarde]</p> <p><input type="checkbox"/> Diminuição da dose do medicamento <input type="checkbox"/> Aumento da dose do medicamento <input type="checkbox"/> Suspensão do medicamento <input type="checkbox"/> Substituição por outra marca/empresa do mesmo medicamento <input type="checkbox"/> Nenhuma ação adotada <input type="checkbox"/> Outro Tratamento/Procedimento</p>	

## 9 ANEXOS

<input type="checkbox"/> Internação	
<b>81) Número da AIH (autorização de internação hospitalar):</b> (autorização de internação hospitalar)	
<input type="text"/>	
<b>82) Data da interrupção do tratamento experimental ou controle:</b>	
<input type="text"/>	
<b>83) Outro procedimento:</b> Descreva precisamente o procedimento adotado que não seja um tratamento	
<input type="text"/>	
<b>84) Tratamento:</b> [Medicamento utilizado para tratar o EA]	
<input type="text"/>	
<b>85) Dose:</b>	
<input type="text"/>	
<b>86) Data de início da intervenção no EA:</b>	
<input type="text"/>	
<b>87) Data de término do tratamento para o EA:</b>	
<input type="text"/>	
<b>88) Unidade em que houve internação:</b> Nome da instituição em que houve internação	
<input type="text"/>	
<b>89) Código Postal do local de internação:</b> (CEP) código de endereçamento postal	
<input type="text"/>	
<b>90) Número CNES do serviço:</b>	
<input type="text"/>	
<b>91) Data da internação:</b>	
<input type="text"/>	
<b>92) Evolução em relação ao EA:</b> Evolução do evento adverso	
<input type="checkbox"/> Em recuperação <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/> Morte devido à outro evento adverso <input type="checkbox"/> Não recuperada <input type="checkbox"/> Paciente perdido não acompanhado <input type="checkbox"/> Recuperada <input type="checkbox"/> Recuperada com sequela	
<b>93) Foi necessária a quebra do código de mascaramento?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Produto A</b>	
<b>94) Descrição Medicamento A:</b> Use a denominação comum brasileira (dcb) ou denominação comum internacional (INN), se possível, (marca / nome comercial). Para medicamento não registrado, o nome genérico, número de série da substância na empresa (código investigacional) ou nome químico. Se a intervenção é constituída por associação em dose fixa, colocar os termos dcbs (denominação genérica) em ordem alfabética separados pelo sinal de mais sem espaços, digitar em minúsculas exceto descrição de espécies de animais ou plantas.	

## 9 ANEXOS

95) Dose do Medicamento A:	
96) forma farmacêutica:	
97) via de administração:	
98) Fabricante do Medicamento A: Nome, endereço, cidade e país	
99) Lote(s) do produto A: Número de controle gerado pelo fabricante	
100) Categoria de Produto: [Selecionar mais de uma opção se for necessária]	<input type="checkbox"/> Medicamento Sintético ou Semi-sintético <input type="checkbox"/> Medicamento Fitoterápico <input type="checkbox"/> Produto Biológico <input type="checkbox"/> Vacina <input type="checkbox"/> Produto para saúde (materiais, equipamentos,...) <input type="checkbox"/> Alimento <input type="checkbox"/> Outro... [Ao selecionar essa opção, AGUARDE recarregar a tela]
101) Descrição de Outra categoria de Produto: Outra categoria não listada	
102) Data de início do uso (A):	
103) Data de término do uso (A):	
104) Causalidade OMS (A):	<input type="checkbox"/> Definida <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável <input type="checkbox"/> Condisional/Não classificada <input type="checkbox"/> Inacessível/Inclassificável
105) O evento voltou a ocorrer? O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?	<input type="checkbox"/> Sim, após a reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Sim, antes da reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Não
106) O sujeito de pesquisa fez/faz uso de outros produtos/medicamentos? se sim, abrirão novos campos	<input type="checkbox"/> Sim...[Aguarde recarregar a tela] <input type="checkbox"/> Não
<b>Produto B</b>	
107) Medicamento B: Código do produto investigacional, comparador, terapia de base, ou seu termo dcdb (denominação genérica) utilizado pelo sujeito de pesquisa	
108) Dose do Medicamento B:	
109) forma farmacêutica (B):	
110) via de administração (B):	

## 9 ANEXOS

<p><b>111) Fabricante do Medicamento B:</b> Nome, endereço, cidade e país</p> <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>	
<p><b>112) Lote do Medicamento B:</b> Número de controle gerado pelo fabricante</p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>113) Categoria de Produto:</b> [Selecionar mais de uma opção se for necessária]</p> <p><input type="checkbox"/> Medicamento Sintético ou Semi-sintético <input type="checkbox"/> Medicamento Fitoterápico <input type="checkbox"/> Produto Biológico <input type="checkbox"/> Vacina</p>	
<p><b>114) Descrição de Outra categoria de Produto:</b> Outra categoria não listada</p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>115) Data de início do uso (B):</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>116) Data de término do uso (B):</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>117) Causalidade OMS (B):</b></p> <p><input type="checkbox"/> Definida <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável <input type="checkbox"/> Condisional/Não classificada <input type="checkbox"/> Inacessível/Inclassificável</p>	
<p><b>118) O evento voltou a ocorrer?</b> O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim, após a reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Sim, antes da reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Não</p>	
<p><b>Produto C</b></p>	
<p><b>119) Medicamento C:</b> Código do produto investigacional, comparador, terapia de base, ou seu termo dcb (denominação genérica) utilizado pelo sujeito de pesquisa</p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>120) Dose do Medicamento C:</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>121) forma farmacêutica (C):</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>122) via de administração (C):</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>123) Categoria de Produto:</b> [Selecionar mais de uma opção se for necessária]</p> <p><input type="checkbox"/> Medicamento Sintético ou Semi-sintético <input type="checkbox"/> Medicamento Fitoterápico <input type="checkbox"/> Produto Biológico <input type="checkbox"/> Vacina</p>	
<p><b>124) Descrição de Outra categoria de Produto:</b> Outra categoria não listada</p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>125) Data de início do uso (C):</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>126) Data de término do uso (C):</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
<p><b>127) Causalidade OMS (C):</b></p> <p><input type="checkbox"/> Definida <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável <input type="checkbox"/> Condisional/Não classificada <input type="checkbox"/> Inacessível/Inclassificável</p>	
<p><b>128) O evento voltou a ocorrer?</b> O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim, após a reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Sim, antes da reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Não</p>	

## 9 ANEXOS

<b>Produto D</b>	
123) <b>Medicamento D:</b> Código do produto investigacional, comparador, terapia de base, ou seu termo dcib (denominação genérica) utilizada pelo sujeito de pesquisa	
130) <b>Dose do Medicamento D:</b>	
131) <b>Categoria de Produto:</b> [Selecionar mais de uma opção se for necessária]	
<input type="checkbox"/> Medicamento Sintético ou Semi-sintético <input type="checkbox"/> Medicamento Fitoterápico <input type="checkbox"/> Produto Biológico <input type="checkbox"/> Vacina	
132) <b>Descrição de Outra categoria de Produto:</b> Outra categoria não listada	
133) <b>Data de Início do uso (D):</b>	
134) <b>Data de término do uso (D):</b>	
135) <b>Causalidade OMS (D):</b>	
<input type="checkbox"/> Definida <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável <input type="checkbox"/> Condiciona/Não classificada <input type="checkbox"/> Inacessível/Inclassificável	
136) <b>O evento voltou a ocorrer?</b> O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?	
<input type="checkbox"/> Sim, após a reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Sim, antes da reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Não	
<b>Produto E</b>	
137) <b>Medicamento E:</b> Código do produto investigacional ou termo dcib	
138) <b>Dose do Medicamento (E):</b>	
139) <b>Categoria de Produto:</b> [Selecionar mais de uma opção se for necessária]	
<input type="checkbox"/> Medicamento Sintético ou Semi-sintético <input type="checkbox"/> Medicamento Fitoterápico <input type="checkbox"/> Produto Biológico <input type="checkbox"/> Vacina <input type="checkbox"/> Produto para saúde (materiais, equipamentos,...) <input type="checkbox"/> Alimento <input type="checkbox"/> Outro... [Ao selecionar essa opção, AGUARDE recarregar a tela]	
140) <b>Descrição de Outra categoria de Produto:</b> Outra categoria não listada	
141) <b>Data de Início do uso (E):</b>	
142) <b>Data de término do uso (E):</b>	
143) <b>Causalidade OMS (E):</b>	
<input type="checkbox"/> Definida <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável <input type="checkbox"/> Condiciona/Não classificada <input type="checkbox"/> Inacessível/Inclassificável	
144) <b>O evento voltou a ocorrer?</b> O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?	
<input type="checkbox"/> Sim, após a reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Sim, antes da reintrodução desta intervenção <input type="checkbox"/> Não	
<b>Termo de responsabilidade</b>	
Assumo civil e criminalmente sobre a veracidade das informações apresentadas. Comprometo-me a manter o cadastro atualizado.	
145) <b>Assumo civil e criminalmente, inteira responsabilidade pelos dados apresentados:</b> Preencher seu nome completo	
146) <b>Data de envio da notificação:</b> Hoje	