

Divisão de Microbiologia
e Doenças Infecciosas

NORMAS PARA A DOCUMENTAÇÃO DE BASE

Para
Estudos Clínicos da DMID
Versão 2.0 16 de Março de 2004



Instituto Nacional Americano de Alergias e Doenças Infecciosas
Institutos Nacionais de Saúde Americanos
Departamento de Saúde e Serviços de Assistência

DMID/NIAID

Normas para a Documentação de Base da DMID (Versão 2.0 16 de Março de 2004)

A Divisão de Microbiologia e Doenças Infecciosas (DMID), o Instituto Nacional Americano de Alergias e Doenças Infecciosas (NIAID) e os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) Americanos apoiam, através de mecanismos contratuais e subsídios, um vasto número de estudos e ensaios clínicos. Estas Normas são apresentadas para ajudar o pessoal de investigação e os investigadores apoiados pela DMID a estabelecer um sistema de registos.

Estas Normas foram elaboradas com base nas Directrizes (E6) de Boas Práticas Clínicas (BPC) da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), no “Code of Federal Regulations” (CFR) e em linhas de orientação aplicáveis ao envolvimento de indivíduos na investigação clínica. Estas normas aplicam-se a todos os centros de ensaios clínicos financiados pela DMID, onde são realizados estudos em indivíduos, tanto a nível nacional como internacional.

A directriz 1.51 de BPC da ICH define Dados de Base como “Todas as informações nos registos originais e cópias autenticadas dos registos originais de observações, achados clínicos ou outras actividades na execução dos ensaios clínicos necessárias para a reconstituição e avaliação do ensaio. Os documentos de base estão contidos nos documentos fonte (registos originais ou cópias autenticadas)”.

A directriz 1.52 de BPC da ICH define os Documentos Fonte como “Documentos, dados e registos originais (por exemplo, registos hospitalares, tabelas internas e clínicas, notas laboratoriais, memorandos, diários dos participantes e listas de verificação da avaliação, registos da dispensa nas farmácias, dados registados a partir de aparelhos automatizados, cópias de transcrições certificadas após a verificação de que são idênticas e completas, microfichas, negativos fotográficos, suportes magnéticos ou microfilmes, raios X, fichas dos participantes e registos mantidos na farmácia, nos laboratórios e nos departamentos médicos/técnicos envolvidos no ensaio clínico)”.

A documentação dos dados de base é considerada necessária para a reconstituição, avaliação e validação das observações, achados clínicos e outras actividades realizadas durante um ensaio clínico. A documentação de base é utilizada para corroborar a integridade dos dados do ensaio, confirmar as observações registadas e a existência dos participantes. Estas normas também servem para garantir a qualidade dos dados, criando pistas de auditoria e permitindo a verificação da existência, plenitude e precisão dos dados. Os estudos da DMID serão monitorizados com base nestas normas.

Os centros que estiverem a participar em ensaios multicêntricos ou de IND patrocinados pelo sector da indústria deverão consultar o respectivo Manual de Procedimentos e/ou livros-guia de documentos fonte para instruções mais específicas e exemplos de formulários. Os livros-guia de documentação de base específica sobre os estudos podem ser fornecidos pelos responsáveis pela gestão do estudo num ensaio multicêntrico.

As políticas e procedimentos do órgão de revisão institucional (IRB)/comité de ética independente (IEC), a nível local, estatal e das instituições poderão ser diferentes dos descritos nestas normas. É necessário consultar sempre as políticas e procedimentos do IRB/IEC, a nível local, estatal e das instituições e cumprir os requisitos neles estipulados, caso sejam considerados mais rigorosos do que as Normas da DMID.

De acordo com a directriz 4.9 de BPC da ICH: “O investigador deverá garantir a exactidão, integridade, legibilidade e actualidade dos dados apresentados ao patrocinador nos CRFs e em todos os relatórios necessários. Os dados referidos nos Formulário de Notificação de Casos que, por sua vez, derivam dos documentos fonte, deverão ser consistentes com os documentos fonte ou, caso contrário, deverá ser incluída uma explicação das discrepâncias”. Para mais informações sobre estas directrizes e requisitos relativamente à documentação, consultar o manual de BPC da DMID (<http://www.niaid.nih.gov/dmid/clinresearch>) ou os Websites da ICH e FDA (www.ich.org e www.fda.gov). Os motores de busca irão ajudar a percorrer vários regulamentos e linhas directrizes de BPC. A DMID requer o cumprimento das normas de BPC para todos os estudos patrocinados pela Divisão.

Índice

Adenda, à Documentação de Base (DB)	3
Formulários de Notificação de Casos (não utilizados como Documentação de Base)	3
Formulários de Notificação de Casos, utilizados como Documentação de Base	3
Gráfico de Observações, médico (Observações da Evolução ou Observações Clínicas)	4
Químicas	4
Comunicações, verbais	4
Comunicações, escritas	4
Conformidade, produto em estudo	4
Confidencialidade, participante no estudo	5
Relatórios dos Contactos	5
Consentimento, participante no estudo informado	5
Notas de Referência	6
Meio contraceptivo, método actual de contracepção, aconselhamento exigido pelo Protocolo	6
Cópias: Autenticadas	6, 7
Correspondência, específica dos participantes no estudo	7
Morte	7
Desvios do Protocolo	8
Resumos sobre o Desempenho	9
Normas de Documentação	9
Registos Médicos Electrónicos	10
Assinaturas Electrónicas	10
Critérios de Elegibilidade	10
Pontos finais, clínicos ou laboratoriais	11
Critérios para Inclusão	12
Correcções de Erros	12
Excepções, aos critérios para inclusão	12
Fluxogramas	13
Formulários, preenchidos pelos participantes no estudo	13

Hematologia	13
Documentação de Base Inadequada	13, 14
Consentimento Informado	14, 15
Requisitos de Consentimento Informado antes da inscrição no estudo	16
Iniciais, utilização de	16
Testes laboratoriais, Investigação, colheita de amostras e resultados	16, 17
Testes laboratoriais, Rotina, colheita de amostras e resultados	17
História Clínica e/ou Exame Físico, geral	18
Microbiologia	18
Exames Neurológicos	18
Exames Neuropsicológicos	18
Observações sobre a Evolução, médico	18
Qualidade de Vida (QDV), relatórios dos participantes no estudo	18
Questionários, preenchidos pelos participantes no estudo	18
Radiologia, diagnóstico	19
Registos de Investigação	19
Serologia	19
Ficheiros “Sombra”	20
Sinais/Sintomas, observados pelo médico	20
Sinais/Sintomas, referidos pelos participantes no estudo	20
Conservação, dos documentos fonte	20
Elementos identificadores dos participantes no estudo	20
Informações Específicas sobre os Participantes	20
Toxicidades, análise de (efeitos adversos, sinais e sintomas ou resultados laboratoriais anormais)	21
Urinalise, Testes de Gravidez na Urina	21
Virologia	21
Sinais Vitais	21
Peso/Altura	21

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
<p>Adenda, à documentação de base (DB)</p> <p>Consultar também Normas de Documentação; Documentação de Base Inadequada; e Correções de Erros.</p>	<p>Recomenda-se, sempre que aplicável: Quando se considera que a DB está incompleta (quer pelo pessoal do centro durante GQ interna ou por um monitor durante a visita ao centro), as circunstâncias da insuficiência poderão ser documentadas num Gráfico de Observações datado e situado em tempo real na DB do participante do estudo. A introdução deverá ser feita por um médico responsável, na altura, pelo participante do estudo. Se a DB "em falta" for obtida numa data posterior, a respectiva inclusão no registo da investigação poderá ser validada num Gráfico de Observações datado e situado em tempo real na DB do participante do estudo. Esta introdução deverá igualmente ser feita pelo médico responsável, na altura, pelo participante do estudo.</p>	<p>Os centros não deverão modificar os registos relativos à investigação com datas anteriores numa tentativa de solucionar as insuficiências na DB referidas durante uma GQ interna ou numa visita de monitorização ao centro. <u>Aconselha-se vivamente</u> que os registos com datas anteriores não sejam alterados sem colocar a data apropriada na nova entrada em tempo real, uma vez que estas entradas podem ser consideradas inverificáveis e potencialmente fraudulentas.</p> <p>Consultar os procedimentos adequados para proceder à implementação de adendas à DB, à esquerda. Consultar também o tópico Correções de Erros.</p>
<p>Formulários de Notificação de Casos (não utilizados como Documentação de Base)</p>	<p>Contém PID (elemento identificador do participante/doente, identificado do estudo) e dados sobre o ensaio. No Formulário de Notificação de Casos não devem ser introduzidos quaisquer elementos identificadores pessoais (por exemplo nome, iniciais, NISS, data de nascimento exacta). É possível incluir o ano de nascimento. Nos estudos em que os elementos identificadores pessoais são cruciais como, por exemplo, a data de nascimento, este aspecto tem de ser primeiro debatido junto do Gabinete para as Questões Regulamentares da DMID. Consultar também o tópico Informações Específicas sobre os Participantes.</p>	
<p>Formulários de Notificação de Casos, utilizados como Documentação de Base</p>	<p>Obrigatório: De acordo com as Directrizes E6 da ICH relativamente às Boas Práticas Clínicas 6.4.9, a concepção do ensaio deverá identificar quaisquer dados a serem registados directamente nos CRFs (ou seja, sem um registo escrito ou electrónico prévio dos dados) e que sejam considerados dados de base.</p> <p>Métodos Permitidos pela DMID:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os CRFs a serem utilizados como DB deverão ser identificados no Protocolo, MOP, ou acordo/declaração de DB antes do início do estudo. • Deve-se utilizar um CRF original devidamente preenchido (ou uma fotocópia/cópia em papel autocopiativo de um CRF preenchido) como a DB. O CRF original deve ser assinado, atestado e datado. A concepção do CRF deverá ter em vista a recolha de dados. NOTA: Quaisquer alterações/correções de erros posteriormente efectuadas ao CRF original deverão ser transportadas para o exemplar e vice-versa. As cópias em papel autocopiativo enviadas para outro local, por exemplo, um laboratório, também deverão ser copiadas para o registo de documentação de base do participante no estudo. • Os centros poderão obter autorização para elaborar os seus próprios Formulários de Consulta dos Participantes no Estudo/Livro-Guia de DB, ou fluxogramas que correspondam aos dados contidos nos CRFs. Este tipo de formulários deverá permitir entradas de qualquer tipo (semelhante ao Gráfico de Observações) para permitir que os médicos registem qualquer tipo de observações relativas ao estado clínico dos participantes no estudo. Os Formulários de Consulta dos Participantes no Estudo/Livro-Guia de DB, ou fluxogramas preenchidos que forem utilizados como DB deverão ser assinados, atestados e datados pelo médico responsável pelo seu preenchimento. Consultar também o ponto Fluxogramas. • Poderá ser necessária uma DB adicional para manter os “relatos dos casos precisos e adequados” que reflecta todos os aspectos pertinentes ao estado clínico dos participantes no estudo durante determinados períodos de tempo. A decisão de permitir a utilização de um determinado tipo de CRF preenchido na determinação da documentação de base (e os pormenores relativos à utilização deste tipo de formulários) deverá caber ao órgão Patrocinador da Investigação, a DMID. 	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
Gráfico de Observações, médico (Observações da Evolução ou Observações Clínicas)	<p>Obrigatório: Todos os Gráficos de Observações deverão ser assinados, atestados e datados pelo médico responsável pela respectiva elaboração.</p> <p>Recomenda-se: Recomenda-se vivamente que todos os Gráficos de Observações e outra documentação de base sejam guardados por ordem cronológica, começando pela mais antiga ou pela mais recente, de modo a acompanhar a cronologia dos eventos referidos pelos participantes no estudo.</p>	
Químicas	Consultar Testes laboratoriais, Rotina, colheita de amostras e resultados.	
Comunicações, verbais	<p>Obrigatório (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações • Relatórios dos contactos (ou seja, documentação por escrito das conversas que, por sua vez, é assinada, atestada e datada e, em seguida, mantida numa DB sobre o participante no estudo) 	A verificação (ou tentativas de verificação) dos diagnósticos ou acontecimentos através de chamadas telefónicas para médicos externos deverá ser documentada numa DB sobre o participante no estudo através de relatórios sobre os contactos.
Comunicações, escritas	<p>Obrigatório (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cartas/documentos originais ou cópias dos mesmos 	A correspondência deverá incluir os elementos identificadores apropriados dos participantes no estudo de modo a que o monitor possa verificar se os documentos correspondem aos participantes específicos no estudo.
Conformidade, produto em estudo (caso seja exigido pelo Protocolo)	<p>Obrigatório (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações, • Formulário de Consulta dos Participantes no Estudo, • Diário dos Participantes no Estudo ou • CRF utilizado como DB 	Relativamente aos CRFs que requerem informações específicas sobre a conformidade do produto do estudo, um Gráfico de Observações correspondente, a introdução num Formulário de Consulta dos Participantes no Estudo, introdução no diário dos participantes no estudo, ou CRF utilizado como DB, deverão reflectir a percentagem ou números de doses não tomadas (ou vacinação) e/ou outras informações relevantes. [Para os estudos sobre os fármacos, se não for devolvido nenhum fármaco para a contagem de comprimidos exigida pelo Protocolo, tal deverá estar indicado na DB.]

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
Confidencialidade, participante no estudo	<p>Obrigatório: Todos os documentos fonte deverão ser consistentemente identificados com os PIDs (Números de Identificação dos Participantes) apropriados. No início do estudo deverá determinar-se quais os elementos que serão considerados como fonte. Os documentos fonte deverão conter as informações adequadas para associar os participantes, de modo a que seja possível confirmar a sua identidade. Os documentos fonte que constituem também formulários de notificação de casos deverão conter apenas um PID que irá estabelecer uma ligação ao participante. Deverá ser mantida uma lista separada dos formulários das informações dos participantes que associam os PIDs aos indivíduos em questão. Estes formulários de informações/contactos não deverão ser enviados nem transmitidos ao centro de dados ou a outras entidades. Estes formulários de informações/contactos são considerados documentos fonte que pertencem ao centro. Os documentos fonte deverão fornecer uma documentação adequada de modo a que seja possível para o monitor verificar se os documentos correspondem aos participantes específicos no estudo.</p> <p>Ponto sobre a Formação Segundo o “Code of Federal Regulations” (21 CFR 50.25; 45CFR46.116(a)(5)), é obrigatório que os participantes no estudo sejam informados do grau, caso exista, de confidencialidade dos registos que contêm elementos identificadores dos participantes no estudo. Nos ensaios patrocinados pela DMID, através do processo de consentimento informado, é garantido aos participantes no estudo que os respectivos registos serão mantidos de acordo com o grau de confidencialidade permitido por lei; que serão identificados através de um código (PID); que as informações de carácter pessoal não serão divulgadas sem a respectiva autorização por escrito e que não serão pessoalmente identificados em nenhuma publicação sobre o estudo. Além disso, os participantes são ainda informados que os respectivos registos poderão ser analisados, ao abrigo da legislação sobre a privacidade (“Privacy Act”), pela FDA, o Instituto Nacional Americano de Alergias e Doenças Infecciosas/DMID, os monitores do estudo e a(s) empresa(s) farmacêutica(s) que fornecem o(s) tratamento(s) para o estudo.</p>	
Relatórios dos Contactos	Consultar Comunicações, verbais.	
Consentimento, participante no estudo informado	Consultar as secções Consentimento Informado e Requisitos de Consentimento Informado antes da inscrição no estudo.	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
Notas de Referência	<p>Obrigatório: Nota de referência (Gráfico de Observações, ou outro resumo digitado/escrito inserido no dossier de DB do participante no estudo), assinada, atestada e datada pelo médico responsável.</p>	As notas de referência deverão incluir os elementos identificadores apropriados dos participantes no estudo de modo a que o monitor possa verificar se os documentos correspondem aos participantes específicos no estudo.
Meio contraceptivo, método actual de contracepção, aconselhamento exigido pelo Protocolo	<p>Obrigatório (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações de Rastreo/ Pré-randomização, • Lista de Verificação de Elegibilidade preenchida, ou • CRF utilizado como DB 	<p>O aconselhamento dos participantes no estudo especificado pelo Protocolo e/ou exigido pelo IRB relativamente aos requisitos de utilização de um meio contraceptivo apropriado e do método actual de contracepção deverá ser documentado num Gráfico de Observações de Rastreo/Pré-randomização, além do formulário de Consentimento Informado que valida tais requisitos. Consultar os critérios relativos ao Gráfico de Observações, médico.</p> <p>Em vez de um Gráfico de Observações, o centro poderá incluir uma Lista de Verificação de Elegibilidade ou um CRF assinado, atestado e datado para <u>documentar a ocorrência do referido aconselhamento e qual o método actual de contracepção</u>. A lista de verificação deverá corresponder à versão do Protocolo aprovada pelo IRB local, na altura da inscrição do participante no estudo. Consultar o tópico Critérios para Inclusão.</p>
Cópias: Autenticadas Consultar também Registos Médicos Electrónicos.	<p>Obrigatório: Entende-se por Cópia Autenticada, um exemplar das informações originais que foi verificado, conforme indicado pela assinatura com a data, como sendo uma cópia exacta contendo todos os atributos e informações em conformidade com o original.</p> <p>Uma cópia que seja utilizada como documento fonte deverá ser autenticada para confirmar que se trata de uma cópia exacta do original.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Este processo proporciona uma pista de auditoria para a eventualidade de existirem indícios de que uma cópia foi alterada. • Se o documento original estiver mantido noutra local no centro/dentro da instituição, a cópia NÃO necessita de ser autenticada. Deverá existir um elemento identificador no documento a indicar a origem do documento na instituição, ou seja, o nome do departamento na instituição. • Os monitores e auditores da FDA poderão solicitar a consulta dos documentos originais ou das cópias autenticadas para verificar a validade dos dados para fins de monitorização relacionada com o ensaio. • A documentação recebida por fax NÃO é considerada como documento original e deverá ser autenticada. <p>Métodos Permitidos pela DMID: A autenticação de uma cópia poderá ser identificada por um dos seguintes métodos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma declaração datada e assinada ou rubricada na cópia, indicando que se trata de uma cópia exacta das informações originais. Este processo deverá ser efectuado pela pessoa que faz a cópia, ou a pessoa que verifica a autenticidade e conformidade com o original. A declaração poderá ser sob a forma de um carimbo, desde que seja acompanhado por uma assinatura ou as iniciais originais e a data. 	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
	<ul style="list-style-type: none"> • A DMID prefere que as instituições externas autenticem as cópias antes de as enviar. A DMID tem noção que tal nem sempre é possível. Nos casos em que a instituição remetente NÃO autentica as cópias antes de as enviar, aceitam-se as seguintes condições: a instituição receptora verifica se a cópia permanece inalterada na recepção, uma declaração datada e assinada ou rubricada na cópia indica que a cópia permaneceu inalterada aquando a recepção. Este processo deverá ser feito pela pessoa que recebe a cópia. A declaração poderá ser sob a forma de um carimbo, desde que seja acompanhado por uma assinatura ou as iniciais originais do receptor e a data. • Os documentos compostos por mais do que uma página poderão ser verificados num pacote como uma (1) cópia, caso o pacote de cópias permaneça intacto no dossier. Para fins de verificação, a primeira página da cópia deverá conter uma declaração/carimbo datado e assinado ou rubricado a indicar que o pacote composto por X (especificar) número de páginas consiste numa cópia exacta das informações originais, ou uma verificação que permaneceu inalterada aquando a recepção. Cada página deverá conter as iniciais e a data para confirmar que é parte integrante do pacote. <p>Ponto sobre a Formação Estes procedimentos foram elaborados para manter uma pista de auditoria contínua para os dados clínicos relativamente à sua fonte para a sua inclusão nos registos da investigação.</p> <p>Todas as cópias dos registos externos deverão conter elementos identificadores adequados dos participantes no estudo, de modo a que seja possível ao monitor verificar se os mesmos correspondem aos participantes específicos no estudo.</p> <p>Ocasionalmente, os monitores poderão solicitar a consulta dos documentos originais durante o processo de monitorização de rotina para confirmar a sua existência, mas tal não significa a existência de suspeitas relativamente a alterações ou fraude.</p> <p style="text-align: center;">21 CFR 11 Nota de Orientação da FDA: BPC E6, Secção 1.51 Nota de Orientação da FDA: Sistemas Computorizados utilizados em Ensaios Clínicos (CSCT)</p>	
Correspondência, específica dos participantes no estudo	Consultar Comunicações, escritas.	
Morte	<p>Obrigatório (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relatório da autópsia, • Obituário, • Certidão de óbito, ou • Relatório de Contactos a documentar a comunicação verbal com o médico ou familiar ou amigo do participante no estudo • Resumo da alta hospitalar 	<p>É possível incluir um relatório da autópsia, obituário e/ou certidão de óbito no dossier de DB de um participante no estudo para verificação da data e causa de morte.</p> <p>Além disso, aceita-se também a documentação da comunicação verbal com o médico ou familiar/amigo do participante no estudo para corroborar a data e causa de morte indicada, caso os documentos oficiais não estejam disponíveis.</p>

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
<p>Desvios do Protocolo</p> <p>(Anteriormente designados por Violações do Protocolo e/ou Desvios/ Afastamentos do Protocolo)</p>	<p>Obrigatório:</p> <p>Os desvios do protocolo ocorrem quando se verifica uma não observância do Protocolo, incluindo o Consentimento Informado, inscrição e outras ocorrências de não observância do Protocolo.</p> <p>A DMID não permite quaisquer exceções ou renúncias dos critérios de elegibilidade para a inscrição. Estes aspectos são considerados desvios à inscrição para o estudo.</p> <p>Desvios do protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poderão resultar num risco adicional significativo para o participante no estudo. • Ocorrem quando o participante ou investigador não cumpriu com os requisitos primários do Protocolo. • Ocorrem quando se verifica uma não observância das BPC • Ocorrem quando se verifica uma não observância dos procedimentos ou calendários do estudo tanto pelo participante como pelo investigador, conforme as especificações do Protocolo. <p>Todos os desvios de um Protocolo deverão ser focados na DB dos participantes no estudo. A documentação deverá incluir a razão do desvio e todas as tentativas realizadas para evitar ou corrigir tal facto. Por exemplo, a documentação sobre a não comparência a uma consulta iria, provavelmente, consistir de uma nota explicativa da consulta não realizada e das tentativas do centro de localizar o participante no estudo para solicitar a comparência do mesmo na consulta em questão.</p> <p>O centro deverá preencher um Formulário de Desvio da DMID a documentar todos os desvios do Protocolo. O formulário preenchido deverá ser enviado à DMID, a menos que sejam fornecidas instruções específicas pela equipa responsável pelo estudo ou estejam incluídas no Protocolo ou Manual de Procedimentos. Nos casos em que o patrocinador do IND não é a DMID, o formulário também deverá ser enviado ao patrocinador de acordo com os respectivos requisitos.</p> <p>Os Formulários de Desvios do Protocolo deverão ser enviados ao IRB/IEC local, de acordo com as respectivas directrizes. Deverá manter-se uma cópia completa do Formulário de Desvio do Protocolo (PD) da DMID no Dossier Regulamentar, assim como na documentação de base do participante no estudo. As cópias da confirmação por fax ou impressão das mensagens de correio electrónico a comprovar que os Formulários de PD foram submetidos à DMID e ao patrocinador do IND, se aplicável, deverão ser incluídas no Dossier Regulamentar.</p> <p>Esquema de apresentação de relatórios ao IRB recomendado pela DMID:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os desvios do protocolo que resultam num risco elevado para o participante no estudo ou que afectam a elegibilidades do indivíduo para participar no estudo ou permanecer no estudo deverão ser reportados imediatamente ao IRB. • Os desvios do protocolo que afectam os direitos dos participantes (por exemplo, questões relativas ao consentimento informado) deverão ser reportados no prazo de 30 dias após o investigador ter tomado conhecimento. • Os desvios do protocolo que afectam o prazo de apresentação de relatórios relativos às informações de segurança ao patrocinador ou IRB deverão ser reportados no prazo de 30 dias após o investigador ter tomado conhecimento. • Os desvios do protocolo que envolvem a não observância das BPC ou dos procedimentos ou calendários do estudo, afectando de forma material os pontos finais primários do estudo deverão ser reportados no prazo de 60 dias após se ter tomado conhecimento, ou antes se tal for exigido pelo IRB. • Os desvios do protocolo que ocorrem persistentemente e/ou poderão influenciar a capacidade de analisar e interpretar de forma adequada os dados, deverão ser reportados num intervalo de, pelo menos, 90 dias. • Os desvios do protocolo que, segundo a opinião do investigador e patrocinador, não têm qualquer efeito material na integridade do estudo poderão ser reportados anualmente ao IRB, como parte integrante do processo de revisão e re-aprovação anual do IRB e com maior frequência conforme especificado nos procedimentos internos do IRB. 	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
Resumos sobre o Desempenho	Consultar Comunicações, escritas.	
Normas de Documentação	<p>Ponto sobre a Formação</p> <p>Todo o pessoal envolvido no processo de investigação deverá ter conhecimento e cumprir as normas aplicáveis à documentação médica, conforme determinado pela respectiva política institucional, Código Deontológico e autoridade licenciadora. As normas de carácter geral incluem: (1) manter os registos clínicos por ordem cronológica; (2) manter as notas manuscritas e assinaturas legíveis (caso seja necessário, escrever em letras de imprensa o nome em questão por debaixo da assinatura); (3) assinar, atestar e datar todas as entradas; (4) proceder às correcções dos erros utilizando os procedimentos aceites e óbvios; (5) nunca obliterar as entradas que necessitam de correcção; (6) nunca destruir os documentos originais caso estes contenham erros que necessitam de ser corrigidos; (7) manter os registos dos participantes no estudo num local seguro, mas acessível; e (8) não alterar as notas com datas anteriores (por exemplo, escrevendo à frente ou adicionando a entradas anteriores).</p> <p>O pessoal de investigação inclui o pessoal envolvido no estudo. Uma documentação de base inadequada pelo pessoal que não pertence à investigação poderá ser observada pelo monitor, não sendo normalmente observada na visita ao local excepto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se se verificar uma tendência (ou seja, vários casos de correcções de erros incorrectas). • Se um Gráfico de Observações/clínico não estiver assinado pelo médico, não é possível para o monitor verificar se se tratou de pessoal de investigação ou pessoal que não pertence à investigação que se descuidou com a assinatura das observações. 	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
Registos Médicos Electrónicos	<p>A utilização de registos médicos electrónicos é considerada aceitável nas instituições que adoptaram os sistemas electrónicos de registos médicos. Caso a instituição tenha considerado a prática aceitável, a DMID irá aceitar a sua utilização no suporte de documentação.</p> <p>Os centros podem imprimir uma cópia do registo médico para a análise do monitor ou providenciar o acesso do monitor a um computador da instituição para analisar os registos médicos on-line. Para as instituições que têm uma política que não permite o acesso do monitor a um computador da instituição para analisar os registos médicos on-line, o centro deverá providenciar uma cópia impressa do registo médico em formato electrónico conforme descrito em seguida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • As impressões dos Laboratórios Clínicos (“ecrãs impressos”) obtidas a partir do sistema informático de uma instituição são consideradas representações oficiais do documento fonte e NÃO necessitam de ser autenticadas, assinadas ou datadas. A DMID irá aceitar as impressões laboratoriais caso o nome do laboratório da instituição esteja contido na impressão e o nome do participante (ou PID do estudo ou elemento identificador do doente), data do teste e data da impressão estejam também incluídos. Se a impressão laboratorial não incluir o nome do laboratório da instituição e a data da impressão, o centro deverá documentar tais informações na impressão, e rubricar e datar a respectiva introdução. • As impressões de registos médicos electrónicos, obtidas a partir do sistema informático de uma instituição são consideradas representações oficiais do documento fonte e NÃO necessitam de ser autenticadas, assinadas ou datadas. A DMID irá aceitar as impressões de registos médicos electrónicos caso o nome da instituição esteja contido na impressão e o nome do participante (ou PID do estudo ou elemento identificador do doente), data do registo e data da impressão estejam também incluídos. Se a impressão dos registos médicos electrónicos não incluir o nome da instituição e a data da impressão, o centro deverá documentar tais informações na impressão, e rubricar e datar a respectiva introdução. • Nos casos em que o centro tem de documentar informações (nome da instituição e/ou data da impressão) na impressão do registo médico ou do laboratório e a impressão for composta por mais do que uma página, o pacote de impressões deverá ser mantido intacto no dossier. A primeira página da impressão deverá conter a introdução do centro das informações de identificação em falta e as iniciais do pessoal do centro e a data. Esta introdução deverá indicar o número de páginas incluídas na impressão. Cada página deverá conter as iniciais e a data para confirmar que é parte integrante do pacote. 	
Assinaturas Electrónicas	<p>A utilização de assinaturas electrónicas é considerada aceitável nas instituições que adoptaram os sistemas electrónicos de registos médicos. Caso a instituição tenha considerado a prática aceitável, a DMID irá aceitar a sua utilização no suporte de documentação de base.</p>	
Critérios de Elegibilidade	<p>Consultar o tópico Critérios para Inclusão.</p>	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
<p>Pontos finais, clínicos ou laboratoriais (caso seja exigido pelo Protocolo)</p> <p>Consultar também Registos Médicos Electrónicos.</p>	<p>Obrigatório (um dos seguintes, de acordo com o Protocolo ou CFR específico sobre os pontos finais):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações, • Nota de Referência, • CRF como DB, • Documentação sobre a ocorrência do Óbito, • Interpretação do diagnóstico radiológico, • Cópia em papel do relatório laboratorial com o(s) elemento(s) identificador(es) apropriado(s) dos participantes no estudo e data da colheita da amostra, ou • Cópia impressa do relatório laboratorial em formato electrónico com o(s) elemento(s) identificador(es) apropriado(s) dos participantes no estudo, data da colheita da amostra, nome do laboratório e data da impressão. • Cópia em papel do relatório laboratorial do laboratório de investigação/ comercial (externo) com o(s) elemento(s) identificador(es) apropriado(s) dos participantes no estudo e data da colheita da amostra, ou • Cópia em papel da correspondência (por exemplo, mensagem de correio electrónico do Gestor de Dados) a confirmar que o participante atingiu um ponto final definido pelo estudo em termos laboratoriais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relativamente aos pontos finais definidos pelo estudo em termos clínicos ou laboratoriais, a DB do participante no estudo deverá documentar os aspectos específicos do(s) evento(s)/teste(s) de acordo com o Protocolo, e/ou um CRF específico de pontos finais. Os resultados de todas as avaliações de diagnóstico necessárias para corroborar o diagnóstico deverão ser incluídos nos registos de DB do participante no estudo. • Os relatórios laboratoriais ou de diagnóstico deverão conter um título ou cabeçalho oficial a identificar o local onde o teste foi realizado. • As impressões laboratoriais (“ecrãs impressos”) obtidas a partir do sistema informático de uma instituição são consideradas representações oficiais do documento fonte, desde que o nome do laboratório da instituição esteja contido na impressão, e o nome do participante ou PID do estudo ou elemento identificador do doente, data do teste e data da impressão estejam também incluídos. Se a impressão laboratorial não incluir o nome do laboratório da instituição e a data da impressão, o centro deverá documentar tais informações na impressão, e rubricar e datar a respectiva introdução.

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
<p>Critérios para Inclusão</p> <p>Consultar também Meio contraceptivo, método actual de contracepção, aconselhamento exigido pelo Protocolo; Excepções, aos critérios para inclusão; História Clínica e/ou Exame Físico, geral; Urinálise, Testes de Gravidez na Urina e Desvios do Protocolo.</p>	<p>Obrigatório (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações ou • Lista de Verificação de Elegibilidade (a lista de verificação utilizada para a randomização dos participantes no estudo) correspondente à versão do Protocolo correcta 	<p>Relativamente aos critérios de inclusão <u>específicos do Protocolo</u>, a DB deverá incluir um Gráfico de Observações ou uma Lista de Verificação de Elegibilidade preenchida que aborde todos os critérios específicos. A lista de verificação ou o gráfico deverá ser assinado, atestado e datado pelo médico responsável pela inscrição do participante no estudo.</p> <p>Aspectos negativos pertinentes: Os critérios de exclusão poderão requerer que o participante no estudo não tome nenhuma das medicações concomitantes apresentadas numa longa lista, ou não sofra de nenhuma das doenças. Para cada grupo de critérios de exclusão, basta incluir uma nota no gráfico do participante no estudo como, por exemplo: “Nenhuma das medicações concomitantes excluídas pelo Protocolo está a ser utilizada pelo participante no estudo”. Em alternativa, os centros poderão focar os grupos excluídos de medicações e/ou doenças na respectiva Lista de Verificação de Elegibilidade. No entanto, uma declaração inicial relativamente a <u>todos</u> os critérios de exclusão, como “O participante no estudo não satisfaz nenhum dos critérios de exclusão descritos no Protocolo,” será considerada inadequada.</p>
<p>Correcções de Erros</p>	<p>Obrigatório:</p> <p>As correcções de erros na DB deverão ser efectuadas da seguinte forma: fazer um único risco sobre a entrada incorrecta sem obliterar a entrada original. A correcção deverá ser, então, inserida e rubricada e datada pela pessoa que fez a alteração. Não se aceita a utilização de tinta correctora.</p>	<p>As correcções de erros que obliterarem as entradas originais, que não estiverem rubricadas ou datadas, ou nas quais tenha sido utilizada tinta correctora, não serão aceites, e a documentação de base poderá ser considerada inadequada.</p>
<p>Excepções, aos critérios para inclusão</p> <p>Consultar também Critérios para Inclusão e Desvios do Protocolo.</p>	<p>A DMID não permite qualquer tipo de excepções aos critérios para inclusão.</p>	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
Fluxogramas	<p>Opcional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluxogramas farmacocinéticos • Fluxogramas dos sinais vitais • Medições de peso/antropométricas 	<p>Obrigatórios, se utilizados como DB: Os fluxogramas que se destinam a ser utilizados como DB deverão ser rubricados (de preferência assinados) e datados pelo médico responsável pelas entradas nos fluxogramas. Se um fluxograma for utilizado apenas para registar as observações que estão resumidas noutra documento na DB (por exemplo, num Gráfico de Observações), não precisam de ser rubricados.</p> <p>Se a utilização do fluxograma passar de um prestador de cuidados de saúde para outro, ou se durar vários períodos de tempo (por exemplo, turnos ou dias), o fluxograma deverá ser rubricado e datado em cada ponto de tempo sequencial quando for efectuada uma entrada por um prestador de cuidados de saúde <u>diferente</u>, ou no início do período de tempo seguinte, conforme o que ocorrer em primeiro lugar.</p> <p>As entradas nos fluxogramas efectuadas para avaliações em série temporizadas (por exemplo, sinais vitais, farmacocinética) que ocorrem durante um longo período de tempo, embora sejam registadas pelo <u>mesmo</u> prestador de cuidados de saúde, não precisam de ser separadamente rubricadas. No entanto, as entradas individuais deverão ser temporizadas e datadas.</p>
Formulários, preenchidos pelos participantes no estudo	Consultar o tópico Questionários, preenchidos pelos participantes no estudo.	
Hematologia	Consultar Testes laboratoriais, Rotina, colheita de amostras e resultados.	
Documentação de Base Inadequada	<p>Obrigatório: Todo o tipo de documentação de base disponível relativamente aos dados exigidos pelo Protocolo deverá ser fornecido ao monitor na altura em que os apontamentos de CRF do participante no estudo são revistos. Não é da responsabilidade do monitor a pesquisa dos documentos fonte nem a deslocação a outro centro para obter acesso à DB. Quando um documento fonte ocasional não se encontra entre os registos da investigação (por exemplo, uma ficha laboratorial em falta ou um documento que está temporariamente noutra departamento do hospital), o monitor irá solicitar ao pessoal do centro para fornecer o documento o mais rapidamente possível, no decorrer da visita ao centro. O registo não será citado como Documentação de Fonte Inadequada se o documento em falta for apresentado ao monitor para revisão antes da conclusão da visita ao centro e caso seja considerado adequado.</p> <p>De acordo com as práticas de auditoria normalizadas da FDA, os registos de investigação (formulários de consentimento, documentos fonte, CRFs, etc.) deverão ser inspeccionados no local pelo monitor. É completamente inaceitável que o pessoal do estudo submeta DB em falta ENTRE as visitas ao centro, a menos que tenham sido especificamente instruídos para esse efeito pela DMID.</p>	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
	<p>Ponto sobre a Formação</p> <p>O monitor da DMID será responsável pela avaliação da adequação da DB de acordo com as normas em matéria de Boas Práticas Clínicas (BPC). O princípio global em relação à plenitude das informações reside no seguinte facto: se a DB for abrangente e completa, será possível utilizar a DB para reproduzir todos os dados do estudo do participante para o caso dos CRFs se terem perdido ou terem ficado destruídos. O princípio global em relação à exactidão das informações reside no seguinte facto: se a DB for factual, a mesma deverá ser internamente consistente assim como verificável contra documentação médica externa. Os princípios jurídicos e éticos que dizem respeito à documentação médica também se aplicam à DB. Consultar também o tópico Normas de Documentação.</p> <p>Se um CRF utilizado num estudo específico requerer informações que não são explicita nem implicitamente exigidas pelo Protocolo e se a DB para corroborar tais informações for inadequada ou incompleta, esta questão não será considerada como Documentação de Base Inadequada. No entanto, o monitor irá reportar este facto ao Gestor de Projecto Clínico, que irá determinar a necessidade de obter mais clarificações junto da DMID.</p>	
<p>Consentimento Informado</p> <p>Consultar também Requisitos de Consentimento Informado antes da inscrição no estudo.</p>	<p>Obrigatório:</p> <p>Os documentos relativos ao consentimento informado deverão ser assinados e datados com tinta pelo participante no estudo, familiar/tutor, ou representante legal autorizado. O consentimento deverá ser assinado/datado antes de ter início o processo de rastreio do Protocolo. O documento de consentimento utilizado deverá consistir numa versão aprovada pelo IRB correspondente à versão do Protocolo aprovada pelo IRB que era a actual quando o rastreio foi iniciado.</p> <p>Caso o participante no estudo, familiar/tutor ou representante legal autorizado não souber ler (analfabeto), exige-se a presença de uma testemunha imparcial durante toda a fase de abordagem ao consentimento informado. O documento escrito de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas aos participantes deverão ser lidos e explicados ao participante, respectivo familiar/tutor ou representante legal autorizado. Depois de dada a oportunidade de tirar quaisquer dúvidas existentes, o participante ou o respectivo representante legal autorizado deverá assinar e datar pessoalmente o formulário de consentimento. Ao assinar o Formulário de Consentimento Informado, a testemunha atesta que as informações contidas no formulário de consentimento e noutras informações por escrito foram explicadas de forma precisa ao participante ou representante legal autorizado e que o consentimento informado foi concedido de livre vontade pelo participante ou respectivo representante legal autorizado.</p>	<p>Os critérios seguintes da DMID serão aplicados para avaliar os Formulários de Consentimento quanto a desvios reportáveis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A assinatura do participante no estudo (ou familiar/tutor) não consta no consentimento; • A assinatura do participante no estudo (ou familiar/tutor) não tem a data; • A assinatura do participante no estudo (ou familiar/tutor) tem uma data <u>posterior</u> ao início do rastreio do Protocolo;¹ • É utilizada uma versão incorrecta do Formulário de Consentimento, em comparação com o Protocolo/consentimento aprovado pelo IRB numa determinada altura; • São utilizadas as iniciais do participante em vez de uma assinatura; • A assinatura e a data não estão escritas a tinta permanente; • A assinatura do participante no estudo (ou familiar/tutor) é forjada ou falsificada; • O Formulário de Consentimento Informado não está disponível durante uma visita de monitorização. • Não foi obtido qualquer tipo de documentação sobre o CRF ou DB para demonstrar que o consentimento foi obtido antes do início dos procedimentos de rastreio/estudo.

¹ Se um centro utilizar normalmente os consentimentos de rastreio aprovados pelo IRB para todos os participantes no estudo, ou para todos os participantes no estudo examinados para determinados Protocolos, o consentimento de rastreio deverá ser assinado/datado antes do processo de rastreio do Protocolo E o consentimento do Protocolo deverá ser assinado/datado antes da randomização.

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
	<p>O participante ou o representante do mesmo pode assinar com uma marca pessoal em vez do nome. Outros indicadores de identificação culturalmente aceites como, por exemplo, a impressão digital do polegar, poderão servir de substituição mas a sua utilização deverá ser analisada e revista numa base de caso para caso de acordo com os regulamentos da DMID. Quando se utiliza uma marca ou outro indicador é necessário obter a assinatura de uma testemunha, para atestar a identidade da pessoa que fez a marca.</p> <p>Os documentos relativos ao consentimento informado deverão ser fornecidos num idioma compreensível para o participante prospectivo ou representante autorizado legal do participante. As traduções deverão ser feitas por indivíduos que não sejam de língua inglesa. Para os casos em que existe um participante para o qual não está disponível um documento traduzido de consentimento, o método resumido acima descrito poderá ser utilizado com a ajuda de um tradutor qualificado.</p> <p>Ponto sobre a Formação Segundo o “Code of Federal Regulations”, 45 CFR 46 e a secção E6 da ICH, os participantes no estudo ou respectivos tutores têm de assinar um documento de consentimento informado antes de participarem num estudo de investigação. Os indivíduos que participam em ensaios clínicos da DMID (ou respectivos familiares/tutores) deverão assinar e colocar a data num Consentimento Informado para todos os estudos clínicos da DMID nos quais o indivíduo está inscrito. (Os IRBs locais poderão possuir requisitos adicionais, por exemplo, a assinatura de uma testemunha, tradutor ou Investigador Principal.)</p> <p>Os métodos de apresentação e documentação dos consentimentos informados de populações analfabetas são focados no “Code of Federal Regulations”, (45CFR46.117; 21CFR50.27 (b) (2) e Orientações E6 da FDA, (ICH) de Boas Práticas Clínicas, secção 4.8.9. A DMID terá de analisar a adequação dos procedimentos por estudo, antes do início dos mesmos.</p> <p>Considera-se aceitável que os centros mantenham os Consentimentos num dossier separado de um dossier de DB do participante no estudo, desde que o centro efectue este procedimento de forma consistente para todos os participantes inscritos no estudo e mantenha, igualmente, versões actualizadas dos Consentimentos.</p>	<p>Os critérios seguintes da DMID serão aplicados relativamente aos desvios reportáveis para avaliar os Formulários de Consentimento para os participantes ou seus representantes legais que não saibam ler (analfabetos):</p> <ul style="list-style-type: none"> • A assinatura da testemunha imparcial não consta do consentimento; • A assinatura da testemunha imparcial não está datada; • A assinatura da testemunha imparcial tem uma data <u>posterior</u> ao início do processo de rastreio do Protocolo; • É utilizada uma versão incorrecta do Formulário de Consentimento, em comparação com o Protocolo/consentimento aprovado pelo IRB numa determinada altura; • São utilizadas as iniciais da testemunha imparcial em vez de uma assinatura; • A assinatura e a data não estão escritas a tinta permanente; • A assinatura da testemunha imparcial é forjada ou falsificada; • O Formulário de Consentimento Informado não está disponível durante uma visita de monitorização; • Não foi obtido qualquer tipo de documentação sobre o CRF ou DB para demonstrar que o consentimento foi obtido antes do início dos procedimentos de rastreio/estudo

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
<p>Requisitos de Consentimento Informado antes da inscrição no estudo</p>	<p>Ponto sobre a Formação As Folhas de Informação do IRB da FDA e de Investigação Clínica² emitidas em Outubro de 1995 fornecem linhas de orientação relativamente aos requisitos de consentimento informado em relação ao prazo dos testes de rastreio específicos da investigação: “...Embora um investigador possa debater a disponibilidade dos estudos e a possibilidade de entrar num estudo com um participante prospectivo no estudo sem obter primeiro o seu consentimento, o consentimento informado deve ser obtido antes de se iniciarem quaisquer procedimentos de rastreio que são realizados unicamente com o objectivo de determinar a elegibilidade para a investigação” “Os procedimentos efectuados como parte da prática de medicina e que seriam efectuados quer a inclusão no estudo fosse ou não contemplada como, por exemplo, o diagnóstico ou tratamento de uma doença ou estado clínico, podem ser efectuados e os resultados podem ser posteriormente utilizados para determinar a elegibilidade, sem obter primeiro o consentimento. Por outro lado, o consentimento informado deverá ser obtido antes de se iniciarem quaisquer procedimentos de rastreio que são realizados unicamente com o objectivo de determinar a elegibilidade para a investigação.”</p>	
<p>Iniciais, utilização de</p>	<p>Opcional:</p> <ul style="list-style-type: none"> Folha de assinaturas, mantida no Dossier Regulamentar específico do Protocolo 	<p>Podem ser utilizadas iniciais em vez da assinatura dos médicos investigadores ou outro pessoal responsável, desde que seja mantida uma legenda das assinaturas, incluindo as seguintes, no Dossier Regulamentar específico do Protocolo: assinatura, credenciais (se aplicável) e iniciais correspondentes feitas à mão.</p>
<p>Testes laboratoriais, Investigação, colheita de amostras e resultados</p> <p>Consultar Formulários de Notificação de Casos, utilizados como Documentação de Base.</p> <p>Consultar Pontos finais, clínicos ou laboratoriais (caso seja exigido pelo Protocolo) e Registos Médicos Electrónicos.</p>	<p>Recomenda-se para a Colheita de Amostras (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de Observações ou Introdução num Fluxograma CRF utilizado como DB <p>Obrigatório para os Resultados, se disponíveis (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> Cópia em papel do relatório laboratorial com o(s) elemento(s) identificador(es) apropriado(s) dos participantes no estudo e data da colheita da amostra, ou Cópia impressa do relatório laboratorial em formato electrónico com os elementos identificadores apropriados dos participantes no estudo, nome do laboratório, data da impressão e data da colheita da amostra <p>NOTA: Para as análises laboratoriais de investigação em lote e/ou “cegas”, não é necessário qualquer tipo de documentação dos resultados na DB do participante no estudo, <u>excepto</u> nos casos em que os resultados revelados foram divulgados ao centro para fins de gestão dos participantes, conclusão do estudo ou re-randomização/atribuição faseada.</p>	<p>Relativamente à Documentação da Colheita de Amostras: A manutenção de documentação relativamente aos procedimentos apropriados de colheita e envio das amostras do Protocolo é consistente com as BPC. As entradas nos Gráficos de Observações/fluxogramas deverão ser assinadas e datadas para documentar que determinadas amostras foram colhidas e enviadas de acordo com os requisitos do Protocolo. No entanto, se só estiver disponível para revisão uma cópia em papel impressa do relatório laboratorial, o monitor não irá citar tal facto como <i>Documentação de Base Inadequada</i> desde que o relatório contenha elementos identificadores apropriados dos participantes e a data da colheita das amostras.</p> <p>Os relatórios laboratoriais deverão conter um título ou cabeçalho oficial a identificar o local onde o teste foi realizado e ainda um elemento identificador dos participantes no estudo.</p> <p>As impressões laboratoriais (“ecrãs impressos”) obtidas a partir do sistema informático de uma instituição são consideradas representações oficiais do</p>

² FDA Information Sheet, "Screening Tests Prior to Study Enrollment," Food and Drug Administration, October 1995.

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
		<p>documento fonte, desde que o nome do laboratório da instituição esteja contido na impressão e o nome do participante, PID do estudo ou elemento identificador do doente, data do teste e data da impressão estejam também incluídos. Se a impressão laboratorial não incluir o nome do laboratório da instituição e a data da impressão, o centro deverá documentar tais informações na impressão, e rubricar e datar a respectiva introdução.</p>
<p>Testes laboratoriais, Rotina, colheita de amostras e resultados</p> <p>Consultar Toxicidades e Registos Médicos Electrónicos.</p>	<p>Recomenda-se para a Colheita de Amostras (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações, • Introdução num Fluxograma, ou • CRF utilizado como DB <p>Obrigatório para os Resultados (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cópia em papel do relatório laboratorial com o(s) elemento(s) identificador(es) apropriado(s) dos participantes no estudo e data da colheita da amostra, ou • Cópia impressa do relatório laboratorial em formato electrónico com os elementos identificadores apropriados dos participantes no estudo, nome do laboratório, data da impressão e data da colheita da amostra 	<p>Relativamente à Documentação da Colheita de Amostras:</p> <p>A manutenção de documentação relativamente aos procedimentos apropriados de colheita e envio das amostras do Protocolo é consistente com as BPC. As entradas nos Gráficos de Observações/fluxogramas deverão ser assinadas e datadas para documentar que determinadas amostras foram colhidas e enviadas de acordo com os requisitos do Protocolo. No entanto, se só estiver disponível para revisão uma cópia em papel impressa do relatório laboratorial, o monitor não irá citar tal facto como <i>Documentação de Base Inadequada</i> desde que o relatório contenha elementos identificadores apropriados dos participantes e a data da colheita das amostras.</p> <p>Os relatórios laboratoriais deverão conter um título ou cabeçalho oficial a identificar o local onde o teste foi realizado e ainda um elemento identificador dos participantes no estudo.</p> <p>As impressões laboratoriais (“ecrãs impressos”) obtidas a partir do sistema informático de uma instituição são consideradas representações oficiais do documento fonte, desde que o nome do laboratório da instituição esteja contido na impressão e o nome do participante (ou PID do estudo ou elemento identificador do doente), data do teste e data da impressão estejam também incluídos. Se a impressão laboratorial não incluir o nome do laboratório da instituição e a data da impressão, o centro deverá documentar tais informações na impressão, e rubricar e datar a respectiva introdução.</p>

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
História Clínica e/ou Exame Físico, geral	<p>Obrigatório por Protocolo (um ou mais dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações, • Historial e formulário de Exame Físico, • CRF utilizado como DB, • Notas de Referência, • Cópia em papel do relatório laboratorial com o(s) elemento(s) identificador(es) apropriado(s) dos participantes no estudo e data da colheita da amostra, e/ou • Cópia impressa do relatório laboratorial em formato electrónico com o(s) elemento(s) identificador(es) apropriado(s) dos participantes no estudo e data da colheita da amostra 	<p>Documentação da História Clínica e/ou Exame Físico se exigido pelo Protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • É possível aceitar um historial verbal documentado do participante com base no Protocolo. • Se a história clínica for documentada pelo participante no estudo, a mesma deverá ser revista e assinada, datada e atestada pelo médico. • O exame físico deverá ser preenchido e assinado, datado e atestado pelo médico. <p>Outros requisitos irão depender do historial específico exigido pelo Protocolo.</p>
Microbiologia	Consultar os requisitos no tópico Testes laboratoriais, Rotina ou Testes laboratoriais, Investigação.	
Exames Neurológicos	<p>Exemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EEG, nota de referência interpretativa • EMG, nota de referência interpretativa • Neuropatia periférica, avaliação detalhada direccionada para CRF 	Consultar gráficos de Observações, médico; Notas de Referência; ou Formulários de Notificação de Casos, utilizados como Documentação de Base.
Exames Neuropsicológicos	<p>Obrigatório (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações ou • Avaliação detalhada direccionada para CRF 	Consultar gráfico de Observações, médico; Notas de Referência; ou Formulários de Notificação de Casos, utilizados como Documentação de Base.
Observações sobre a Evolução, médico	Consultar Gráfico de Observações, médico.	
Qualidade de Vida (QDV), relatórios dos participantes no estudo	Consultar o tópico Questionários, preenchidos pelos participantes no estudo.	
Questionários, preenchidos pelos participantes no estudo	<p>Obrigatório por Protocolo (um dos seguintes): Documentar que o participante no estudo preencheu o formulário de acordo com o esquema de avaliação do Protocolo. Isto pode ser obtido da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Introduzindo uma nota no gráfico ou CRF utilizado como DB do participante no estudo, a indicar o formulário específico que foi preenchido numa data especificada; ou, • Indicando numa lista de verificação qual o formulário que foi preenchido pelos participantes no estudo numa data especificada; ou, • Incluindo na DB uma cópia do formulário que foi preenchido pelos participantes no estudo assinada/datada na margem pelo pessoal do estudo. <p>Ponto sobre a Formação Os dados nos CRFs (questionário de estado de saúde ou QDV) preenchidos pelos participantes no estudo são considerados subjectivos quanto ao estudo e não necessitam de uma DB.</p>	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
Radiologia, diagnóstico	<p>Obrigatório (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nota de referência interpretativa ou impressão computadorizada relativamente a Raio X, tomografia computadorizada, imagiologia por ressonância magnética, assinada, atestada e datada pelo radiologista responsável • Nota de interpretação de um médico que não seja radiologista (por exemplo, para um Raio X ao tórax de rotina), assinada, atestada e datada pelo médico responsável 	As notas de referência deverão incluir o(s) elemento(s) identificador(es) apropriado(s) dos participantes no estudo e deverão ser assinadas e datadas pelo médico responsável pela nota. Consultar também Notas de Referência.
Registos de Investigação	<p>Ponto sobre a Formação</p> <p>Todos os documentos correspondentes a uma determinada participação do indivíduo no estudo numa investigação clínica constituem um registo de investigação. Estes documentos consistem em: Consentimento Informado assinado pelo participante no estudo, documentação de base (relatos dos casos), prescrições de estudo, registos farmacêuticos da investigação e Formulários de Notificação de Casos (CRF). O Monitor do Centro Clínico responsável pela "revisão dos registos" poderá solicitar a inspeção de qualquer um ou de todos os documentos acima referidos. Os investigadores são responsáveis pela manutenção de registos de investigação precisos e completos [designados por "case histories" (relatos dos casos) nos regulamentos da FDA]. Os centros deverão ter capacidade para produzir qualquer tipo de registos de investigação na íntegra para a eventualidade de uma inspeção da FDA.</p>	
Serologia	Consultar os requisitos no tópico Testes laboratoriais, Rotina ou Testes laboratoriais, Investigação.	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
<p>Ficheiros “Sombra”</p> <p>Consultar também: Autenticadas: Cópias Normas de Documentação Registos de Investigação</p>	<p>Os ficheiros “sombra” consistem em cópias autenticadas dos relatórios laboratoriais dos participantes no estudo, registos médicos ou gráficos clínicos.</p> <p>Estes ficheiros, compostos por cópias dos documentos fonte, destinam-se a reflectir um registo completo específico do estudo de um participante. Os ficheiros “sombra” poderão ser úteis nos seguintes casos: quando o participante ainda está a receber cuidados de saúde e o registo médico ainda não está disponível; quando os registos são provenientes de várias instituições; para estabelecer um dossier completo sobre o estudo quando um livro-guia ou CRFs de base não são fornecidos para os ensaios de tratamento para a introdução de dados remota; ou em estudos de vacinas em que são necessárias informações adicionais do registo médico relativamente a efeitos adversos. Exemplos de secções de registos médicos que podem ser incluídas num ficheiro “sombra”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documentação do processo de consentimento • Resultados do rastreio • Eventos na linha basal, incluindo a história clínica e o exame físico • Estado vital • Achados clínicos e laboratoriais • Gestão dos fármacos/agentes e toxicidades do estudo • Medicações concomitantes <p>Os monitores e auditores da FDA poderão solicitar a consulta dos documentos originais para verificar a validade dos dados para fins de monitorização relacionada com o ensaio ou para detectar efeitos adversos não reportados. Se o centro não tiver capacidade para produzir os documentos fonte originais ou as cópias autenticadas durante uma revisão de monitorização, irá considerar-se que os dados apresentam uma documentação fonte inadequada.</p> <p>Ponto sobre a Formação:</p> <p>Os registos originais são o ideal mas também se aceitam ficheiros “sombra”. Ocasionalmente, os monitores poderão solicitar a consulta dos documentos originais durante o processo de monitorização de rotina para confirmar a sua existência, mas tal não significa a existência de suspeitas relativamente a alterações ou fraude.</p> <p>Os registos hospitalares utilizados para corroborar os dados deverão estar em conformidade com a política da instituição e não serão monitorizados quanto à observância das normas de BPC que é obrigatória para os registos específicos da investigação.</p>	
<p>Sinais/Sintomas, observados pelo médico</p>	<p>Consultar Gráfico de Observações, médico; Fluxogramas e Toxicidades.</p>	
<p>Sinais/Sintomas, referidos pelos participantes no estudo</p>	<p>Consultar o tópico Questionários, preenchidos pelos participantes no estudo e Toxicidades.</p>	
<p>Conservação, dos documentos fonte</p>	<p>Ponto sobre a Formação</p> <p>Os documentos fonte deverão ser mantidos no centro. Se a DB estiver arquivada, é da responsabilidade do centro recolher e organizar todos os documentos fonte para a visita de monitorização ao centro clínico.</p>	
<p>Elementos Identificadores dos participantes no estudo</p>	<p>Consultar o tópico Confidencialidade, participante no estudo</p>	
<p>Informações Específicas sobre os Participantes</p>	<p>Contém informações pessoais como, por exemplo, o nome, informação de contacto, data de nascimento, números de registo hospitalar, informações necessárias para compensação e PID. Este documento não equivale a um Formulário de Notificação de Casos e está associado ao mesmo apenas pelo PID. As Informações Específicas dos Participantes são propriedade do centro. O monitor deverá ter acesso a este documento, mediante pedido.</p>	

Tópico	Métodos/Procedimentos de Documentação de Base	Critérios de Adequação
Toxicidades, análise de (efeitos adversos, sinais e sintomas ou resultados laboratoriais anormais)	<p>Obrigatório (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações, • Fluxograma, • Lista de Verificação de Efeitos Adversos/Sintomas, • CRF utilizado como DB, ou • Ficha de laboratório anotada, assinada e datada pelo médico responsável 	<p>Todos os efeitos adversos analisados e/ou sinais e sintomas deverão ser documentados no CRF ou numa DB adicional. Relativamente aos valores laboratoriais fora do intervalo normal, o respectivo significado clínico deverá ser documentado pelo médico responsável; este processo pode ser documentado no CRF, DB adicional ou ficha de laboratório anotada.</p> <p>Relativamente aos efeitos adversos graves e reportáveis de acordo com o Protocolo, os centros deverão incluir no CRF/DB a opinião do médico relativamente à relação do efeito com a medicação de estudo.</p>
<p>Urinálise, Testes de Gravidez na Urina</p> <p>Consultar também Testes laboratoriais, rotina, colheita de amostras e resultados.</p>	<p>Obrigatório para tiras de análise de urina e testes de gravidez na urina derrogados pela CLIA realizados no centro:</p> <p>É necessário documentar os resultados dos testes incluindo a altura em que o teste foi efectuado, os resultados dos testes e quem realizou ou interpretou os resultados sob a forma de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formato de registo, • CRF utilizado como DB, ou • Gráfico de Observações <p>Recomenda-se o seguinte para testes de gravidez na urina derrogados pela CLIA realizados no centro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documentar na DB a data da última menstruação. 	<p>A documentação das tiras de análise de urina e testes de gravidez na urina derrogados pela CLIA realizados no centro deverá conter as seguintes informações: a altura em que o teste foi efectuado, os resultados dos testes e quem realizou ou interpretou os resultados.</p> <p>Um registo de gravidez detectada na urina pode servir de documentação de base.</p> <p>Relativamente à urinálise e testes de urina enviados para laboratórios com certificação CLIA, é necessário seguir os métodos/procedimentos de DB e critérios de adequação para os testes laboratoriais.</p> <p>Nota: A urinálise por tira de análise e gravidez na urina (e não soro) é elegível para derrogação da CLIA. O site www.cms.gov fornece mais informações sobre as derrogações</p>
Virologia	Consultar os requisitos no tópico Testes laboratoriais, Rotina ou Testes laboratoriais, Investigação.	
Sinais Vitais	<p>Obrigatório por Protocolo (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações, • Fluxogramas, ou • CRF utilizado como DB 	Consultar Gráficos de Observações, médico; Fluxogramas e Formulários de Notificação de Casos, utilizados como Documentação de Base.
Peso/Altura	<p>Obrigatório por Protocolo (um dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de Observações ou • Fluxograma, ou • CRF utilizado como DB 	Consultar Gráficos de Observações, médico; Fluxogramas e Formulários de Notificação de Casos, utilizados como Documentação de Base.