

**PLANO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA
CIP**

ISO 14155:2020

**VIGILÂNCIA CLÍNICA E IMUNOLÓGICA DE PACIENTES INTERNADOS COM COVID -19
NA MACRORREGIÃO NOROESTE DO ESTADO DO PARANÁ**

VALIDAÇÃO DE SOFTWARE PARA O APOIO AO DIAGNÓSTICO DA COVID-19

Tipo de investigação:	Investigação clínica sobre dispositivos médicos (MD).
Categorização:	ISO 14155:2020
Cadastro:	Parecer CEP nº 5.282.299
Identificador:	CAAE: 35504720.4.0000.0104
Investigador Principal e Patrocinador, ou Patrocinador Investigador:	Dr. Dennis Armando Bertolini. Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina da UEM. Conforme ISO 14155, itens E.1.14, E.1.15, E.1.16, E.1.17.
Representante do patrocinador	Departamento de Análises Clínicas da Universidade Estadual de Maringá.
Software:	SPECTROCHECK® BR512022000164-0
Versão e data do CIP:	Versão 003. 29/03/2022. CAAE: 35504720.4.0000.0104

CONFIDENCIAL

Este documento foi criado a partir do Guia de Boas Práticas Clínicas (versão Anvisa, Novembro de 2019) e pela ISO 14155. É protegido por direitos autorais, foi reproduzido, incorporado ao trabalho, adaptado e modificado pela empresa GlucoScanWatch®, segundo uma licença pública dos direitos autorais do ICH.

ÍNDICE

SINOPSE	7
ABREVIATURAS E SIGLAS	9
1. ESTRUTURA ADMINISTRATIVA DA INVESTIGAÇÃO	11
2. ASPECTOS ÉTICOS E REGULAMENTARES	11
2.1 REGISTRO DA INVESTIGAÇÃO	11
2.2 CONDUTA ÉTICA DA INVESTIGAÇÃO	11
2.3 DECLARAÇÃO DE INTERESSES	12
2.4 INFORMAÇÕES DO PACIENTE E CONSENTIMENTO INFORMADO	12
2.5 PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE DO ASSUNTO	13
2.6 RESCISÃO ANTECIPADA DA INVESTIGAÇÃO	13
2.7 ALTERAÇÕES DO PLANO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	13
2.8 DESVIO DO PLANO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	14
3. ANTECEDENTES E FUNDAMENTOS	14
3.1 ANTECEDENTE E JUSTIFICATIVA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	17
3.2 IDENTIFICAÇÃO E DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO MÉDICO INVESTIGACIONAL	17
3.3 EVIDÊNCIA PRÉ-CLÍNICA	18
3.4 JUSTIFICATIVA PARA O DESENHO DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	21
3.5 EXPLICAÇÃO PARA ESCOLHA DO COMPARADOR	22
3.6 AVALIAÇÃO DE RISCO (RISCO-BENEFÍCIO)	22
3.7 JUSTIFICATIVA DA ESCOLHA DA POPULAÇÃO INVESTIGADA	24
4. OBJETIVOS DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	24
4.1 OBJETIVO GERAL	25
4.2 OBJETIVOS DE SEGURANÇA	25
5. RESULTADOS DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	26
5.1 RESULTADOS DE INTERESSE	26
6. DESENHO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	26
6.1 MÉTODOS PARA MINIMIZAR O VIÉS	26
6.1.1 RANDOMIZAÇÃO	26
7. POPULAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	29
7.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	29
7.2 RECRUTAMENTO E TRIAGEM	29
7.3 CRITÉRIOS PARA RETIRADA/DESCONTINUAÇÃO DE SUJEITOS	29
8. IDENTIDADE DO DISPOSITIVO MÉDICO SOB INVESTIGAÇÃO	30
Software SpectroCheck®	30
8.1 ROTULAGEM E FORNECIMENTO (RE-ABASTECIMENTO)	30
8.2 INTERVENÇÕES CONCOMITANTES (TRATAMENTOS)	30
8.3 RESPONSABILIDADE DO DISPOSITIVO MÉDICO	30
9. AVALIAÇÕES DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	30

9.1 FLUXOGRAMA(S) DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA/TABELA DE PROCEDIMENTOS E AVALIAÇÕES DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	30
9.2 AVALIAÇÃO DE RESULTADOS	33
9.2.1 ACOMPANHAMENTO DOS SUJEITOS APÓS O TÉRMINO REGULAR DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	33
10. SEGURANÇA	33
10.1 DEFINIÇÃO E AVALIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS (SÉRIOS) E OUTROS EVENTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA	34
10.1.1 ERROS NO DIAGNÓSTICO / DETECÇÃO DO ANALITO DE INTERESSE	34
10.1.2 EVENTO ADVERSO GRAVE (SAE)	34
10.1.3 EFEITO ADVERSO DO DISPOSITIVO (ADE)	35
10.1.4 DEFICIÊNCIA DO DISPOSITIVO MÉDICO	35
10.1.5 EFEITO ADVERSO GRAVE DO DISPOSITIVO (SADE)	35
10.1.6 EFEITO ADVERSO INESPERADO GRAVE DO DISPOSITIVO (USADE):	35
10.1.7 RELAÇÃO CAUSAL DA SAE	35
10.2 DOCUMENTAÇÃO E RELATÓRIOS EM INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DE CATEGORIA C DE DISPOSITIVOS MÉDICOS	36
10.2.1 EVENTOS ADVERSOS PREVISÍVEIS E EFEITOS ADVERSOS PREVISTOS DO DISPOSITIVO	36
10.2.2 RELATO DE EVENTOS ADVERSOS (SÉRIOS), DEFICIÊNCIAS DO DISPOSITIVO E OUTROS EVENTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA	36
10.2.3 ACOMPANHAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS (SÉRIOS)	37
10.3 DOCUMENTAÇÃO E RELATÓRIOS EM INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DE CATEGORIA A DE DISPOSITIVOS MÉDICOS	37
10.3.1 EVENTOS ADVERSOS PREVISÍVEIS E EFEITOS ADVERSOS PREVISTOS DO DISPOSITIVO	37
10.3.2 RELATO DE EVENTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA	38
10.4 AVALIAÇÃO, NOTIFICAÇÃO E RELATÓRIO SOBRE O USO DE FONTES DE RADIAÇÃO	38
11. MÉTODOS ESTATÍSTICOS	38
11.1 JUSTIFICATIVA PARA DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA	38
11.2 CRITÉRIOS ESTATÍSTICOS DE ENCERRAMENTO DA INVESTIGAÇÃO	42
11.2.1 POPULAÇÕES DE ANÁLISE	42
11.2.2 ANÁLISE PRIMÁRIA	42
11.2.3 DESVIO(S) DO PLANO ESTATÍSTICO ORIGINAL	43
11.2.4 TRATAMENTO DE DADOS PERDIDOS E DESISTÊNCIAS	43
12. GARANTIA E CONTROLE DE QUALIDADE	43
12.1 MANUSEIO DE DADOS E MANUTENÇÃO/ARQUIVAMENTO DE REGISTROS	43
12.1.1 FORMULÁRIOS DE RELATÓRIO DE CASO	43
12.1.2 ARQUIVAMENTO DE DOCUMENTOS ESSENCIAIS DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	44
12.2 GERENCIAMENTO DE DADOS	44
12.2.1 SISTEMA DE GERENCIAMENTO DE DADOS	44
12.2.2 SEGURANÇA DE DADOS, ACESSO E BACKUP	44
12.2.3 ANÁLISE E ARQUIVAMENTO/VALIDAÇÃO DE DADOS ELETRÔNICOS E CENTRAIS	45
12.3 AUDITORIAS E INSPEÇÕES	45

12.4 CONFIDENCIALIDADE, PROTEÇÃO DE DADOS	45
13. FINANCIAMENTO E APOIO	46
14. CERTIFICADO DE SEGURO DOCUMENTOS	46
15. REFERÊNCIAS	47

RESUMO DO HISTÓRICO DE REVISÕES EM CASO DE ALTERAÇÕES

Versão nº, Data da versão	Capítulo	Descrição de Mudança	Motivo da mudança
Versão 001. 03/02/2022	-	-	-
Versão 002. 15/03/2022	Sinopse. Itens: 3,1; 3,2; 4; 6.1.1; 7.2; 10.1; 10.4; 11.1 e 11.2.1.	Descritos no Ofício nº 0832400220	Alterações conforme orientações do Parlatório realizado no dia 15/03/2022.
Versão 003. 29/03/2022	Itens:3.3, 3.6, 6.1.1 e 9.1	Descritos no Ofício nº 1380814221.	Solicitações citadas no Ofício nº 1380814221.

VALIDAÇÃO DE EQUIPAMENTO DE ESPECTROMETRIA PARA O DIAGNÓSTICO DA COVID-19

O Patrocinador, o Investigador Principal e o Estatístico aprovaram a versão CIP 003, datada em 29/03/2022, e confirmam a condução da investigação de acordo com as CIP, a versão atual da Declaração da Associação Médica Mundial de Helsinque, norma ISO 14155, ICH-GCP, na medida do aplicável, e os requisitos locais legalmente aplicáveis.

Declaramos que compreendemos que esta versão do CIP 003, datada em 29/03/2022, e concordamos em conduzir a investigação de acordo com o CIP, a versão atual do Declaração da Associação Médica Mundial de Helsinque, norma ISO 14155, ICH-GCP, na medida do aplicável, e os requisitos locais legalmente aplicáveis.

As PARTES se obrigam a manter o mais absoluto sigilo com relação a toda e qualquer informação, conforme abaixo definida, que venha a ser, a partir desta data.

Dr. DENNIS ARMANDO BERTOLINI
(Investigador Principal)

GlucoScanWatch®
CNPJ: 38.127.808/0001-07
(Patrocinador)

Dr^a. ENIUCE MENEZES DE SOUZA
(Estatístico)

CEDLAB NÚCLEO DE DIAGNÓSTICO
(Responsável pelo Local da Pesquisa)

<<<<<< assinado digitalmente>>>>>>

SINOPSE

Patrocinador:	GlucoScanWatch® CNPJ: 38.127.808/0001-07
Título:	<i>Vigilância Clínica e Imunológica de Pacientes Internados com COVID-19 na Macrorregião Noroeste do Estado do Paraná.</i>
Adendo:	VALIDAÇÃO DE SOFTWARE PARA O APOIO AO DIAGNÓSTICO DA COVID-19
CIP:	Versão 003. 29/03/2022. CAAE: 35504720.4.0000.0104
Cadastro:	Parecer CEP nº 5.282.299 CAAE: 35504720.4.0000.0104
Categoria e sua justificativa:	Propõe-se nesse plano de investigação clínica utilizar um software instalado em dispositivos de espectrofotometria de infravermelho, os quais ao dispararem seu feixe de luz sobre a amostra suspeita (esta que sobre a face da língua do participante) e/ou contida nos aerossóis que ficaram retidos na proteção para a face do participante da pesquisa (que consiste de um filme de acetato translúcido sobreposto, que servirá como barreira física para que as gotículas de aerossóis se solidifique e aumente o seu tamanho natural), podendo assim ser facilmente encontrada pela faixa de leitura do espectro visível.
Nome do MD:	SPECTROCHECK® - BR512022000164-0.
Objetivos:	Realizar a triagem futura de COVID-19 por meio de um software ligado ao espectrofotômetro de infravermelho para detecção qualitativa de traços, indicativos da infecção relacionadas ao vírus, e no momento testar a eficiência prática do mesmo, quanto a detecção dos elementos propostos.
Resultados:	Mostrar a capacidade de acerto do referido software em uso concomitante com hardware, estimando uma acurácia resultante, com intervalo de 80% a 90%.
Crítérios de inclusão/exclusão:	Participantes maiores de 18 anos e que desconhecem a infecção pela COVID-19 e que consentirem com o TCLE, conforme o item E.1.18.

Procedimento:	Os participantes que apresentarem os critérios de inclusão serão convidados a participarem do estudo de forma individual, será feita a leitura e explicações referentes ao TCLE e, após a respectiva assinatura e concordância, serão testados por uma equipe devidamente treinada.
Duração da investigação:	Duração <i>estimada</i> para o plano de investigação principal serão de 07 dias, tempo este referente a manifestação de sintomas de SARS-CoV-2 ou positividade do mesmo, dados oriundos de segurança do comparador.
Investigador(es):	Dr. Dennis <i>Armando</i> Bertolini. Departamento de <i>Análises</i> Clínicas e Biomedicina - UEM
Local da Investigação:	CEDLAB NUCLEO DE DIAGNOSTICO e LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ.
Considerações Estatísticas:	Tomando por base as seguintes variáveis coletadas durante a fase de investigação pré-clínica, valores de replicabilidade viral, tamanho da população do local da investigação em que se efetuará o ensaio clínico, o percentual da infecção, dados de sensibilidade, especificidade e acurácia anteriores, consideramos as tabelas matemáticas mínimas para ensaios nesta fase, baseadas na distribuição binomial exata e também em concordância com as tabelas e cálculos publicados por <i>Nunes (1998)</i> . Aplicando os valores à fórmula estimamos e validamos uma estimativa conforme descrito no item 11.1, onde os cálculos estão explicitados com clareza. A'Hern RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. Stat Med. 2001 Mar 30;20(6):859-66. doi: 10.1002/sim.721. PMID: 11252008. SILVA, Nilza Nunes da. Amostragem probabilística: um curso introdutório, 1998.
Declaração de Conformidade:	Esta investigação será conduzida em conformidade com o CIP, a versão atual da Declaração de Helsinque, ISO 14155, ICH-GCP (na medida do aplicável), bem como todos os requisitos legais e regulatórios nacionais, Hardware e demais comparadores, explicitados nos itens dos documentos essenciais E.1.31 e E.1.32.

ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla	Descrição
ASR	Relatório Anual de Segurança
ADE	Evento Adverso do Dispositivo
AE	Evento Adverso
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPX	Boas Práticas em Engenharia de Software
CEC	Comitê de Ética Competente
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CEI	Comitê de Ética Independente
CRF's	Formulário de Relato de Caso
CIP	Plano de Investigação Clínica
CA	Autoridade Competente
CV	Curriculum Vitae
DMC	Comitê de Monitoramento de Dados
DSMC	Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados
DD	Deficiência do Dispositivo
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
H0	Hipótese Nula
H1	Hipótese Alternativa
ICH	Conselho Internacional de Harmonização
IDMC	Comitê Independente de Monitoramento de Dados
IB	Brochura do Investigador

IC	Formulário de Consentimento Informado
ICH-GCP	International Council for Harmonization - diretrizes de Boas Práticas Clínicas
IFU	Instrução de Uso
ISF	Arquivo do Site do Computador
ISO	Organização Internacional para Padronização
ITT	Intenção de Tratar (Intention-to-treat)
MS	Ministério da Saúde
MDR	Regulamento de Dispositivos Médicos (UE) 2017/745 de 5 de abril de 2017
MD	Medical Device
NIR	Near Infra Red
ORPC	Organização Representativa de Pesquisa Clínica
POP's	Procedimento Operacional Padrão
PI	Investigador Principal
PCR	Polimerase Chain Reaction (Proteína C Reativa)
PP	Por Protocolo (Per-Protocolo)
SAMD	Software as a Medical Device
SADE	Evento Adverso Sério do Dispositivo
SAE	Evento Adverso Sério
SDV	Verificação de Dados de Origem
SNCTP	Swiss National Clinical Trials Portal
SOP	Procedimento Operacional Padrão
SPC	SpectroCheck
USADE	Efeito Adverso Grave Imprevisto do Dispositivo
VPN	Valor Preditivo Negativo

Espectroscopia

É um termo geral para a ciência que estuda a interação dos diferentes tipos de radiação com a matéria.

Espectrometria e os métodos espectrométricos

Referem-se às medidas das intensidades das radiações usando transdutores fotoelétricos ou outros tipos de dispositivos eletrônicos.

Espectrofotometria

É uma técnica utilizada para encontrar e mensurar os diversos elementos e materiais que compõem algum produto ou outra amostra qualquer.

1. ESTRUTURA ADMINISTRATIVA DA INVESTIGAÇÃO

A investigação clínica do software SpectroCheck está composta administrativamente por membros devidamente qualificados, conforme explicitados nos itens E 1.4, E 1.5, E 1.6 que qualificam e documentam os demais na sua integridade na pasta dos arquivos locais e também arquivos de posse do patrocinador.

2. ASPECTOS ÉTICOS E REGULAMENTARES

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa.

Parecer Nº: 5.282.299

Conforme ISO 14155, item E.1.9.

2.1 REGISTRO DA INVESTIGAÇÃO

Os Registros da Investigação Clínica e também os registros de remessa de materiais relacionados ao mesmo, formulário de consentimento, informações, manuais, procedimentos de decodificação, relatório de seleção, brochuras, cartas de acompanhamento, formulários de Reporter de Dados e Eventos Adversos, Formulários de Eficiência do dispositivo, Formulários de tentativas de contatos e registros de treinamento, ficarão armazenados em arquivo local, impresso e em formato digital, conforme ISO 14155 itens E 1.3, E 1.6, E 1.9, E 1.11, E 1.12, E 1.13, E 1.14, E 1.16, E 1.17, E 1.18, E 1.25 e E 1.28, contidos na pasta de boas práticas clínicas.

2.2 CONDUTA ÉTICA DA INVESTIGAÇÃO

A investigação será realizada de acordo com o CIP e com os princípios enunciados na versão atual da Declaração de Helsinque, o Regulamento Europeu sobre dispositivos médicos 2017/745 (MDR), as Normas ISO 14155 e ISO 14971, as diretrizes ICH de Good Clinical Practice (GCP) conforme aplicável, a Lei Suíça de Pesquisa em Seres Humanos (HRA) e suas portarias e os requisitos da autoridade reguladora suíça. O CEC e o CA receberão o Relatório Anual de Segurança (ASR) e relatórios provisórios e serão notificados sobre a

interrupção/término da investigação de acordo com os requisitos locais.

2.3 DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Todos os participantes dessa investigação clínica, lavram entre si, que demonstram a compreensão e responsabilidade de todas as partes que documentam e justificam conflitos de interesse científico, que compete às responsabilidades dos estabelecimentos e pessoas dos locais de pesquisa, de acordo com os itens da ISO 14155 e itens E 1.32, E 1.33, e 1.34, nas pastas de arquivos físicos e do patrocinador.

2.4 INFORMAÇÕES DO PACIENTE E CONSENTIMENTO INFORMADO

O PI explica a cada sujeito a natureza da investigação, seu objetivo, os procedimentos envolvidos, a duração prevista, os potenciais riscos e benefícios e qualquer desconforto que possa acarretar. Cada sujeito é informado de que a participação na investigação é voluntária e que ele pode desistir da investigação a qualquer momento e que a retirada do consentimento não afetará sua assistência médica e tratamento subsequentes. Os sujeitos são informados de que podem fazer qualquer pergunta e consultar.

Conforme ISO 14155, itens E 1.18 evidenciamos o conteúdo da pesquisa e o formulário de consentimento e as informações que serão fornecidas e capturadas durante a investigação do dispositivo médico.

Os sujeitos são informados de que indivíduos autorizados, além de seu médico assistente, podem examinar seus prontuários médicos.

Todos os participantes recebem uma folha de informações do sujeito e um formulário de consentimento descrevendo a investigação e fornecendo dados suficientes para que os mesmos tomem uma decisão ciente sobre sua participação na investigação.

O consentimento formal de um sujeito, usando o formulário de consentimento aprovado, é obtido antes que o sujeito seja submetido a qualquer procedimento de investigação.

O sujeito deve ler, entender e concordar voluntariamente antes de assinar e datar o termo de consentimento informado, e receberá uma cópia do documento assinado. O formulário de consentimento é assinado e datado pelo sujeito e pelo PI (ou seu representante). O formulário de consentimento assinado é retido como parte dos registros de investigação.

No caso de população vulnerável, os seguintes aspectos serão ser abordados:

- Explicar como o representante legal será informado sobre os procedimentos da investigação e como será obtido o seu consentimento;
- Caso o menor e/ou tutelado seja passível de julgamento, descreva como é coletado seu consentimento (ou anuência) além do consentimento de seu representante legal;
- No caso de um sujeito sem capacidade de julgamento, mencionar que sinais e sintomas que demonstrem que o sujeito não está disposto a participar da investigação, resultarão na exclusão

do sujeito da participação.

- Como a vontade do sujeito pode ser elucidada sem demora injustificada (por exemplo, provimento do paciente);
- Mencionar que sinais e sintomas que demonstrem que o sujeito não está disposto a participar da investigação, resultarão na exclusão do sujeito da participação;
- A garantia de que um médico não participando da investigação, resguarda o interesse do sujeito e assegura assistência médica adequada;
- Como obter um consentimento informado para o uso dos dados dos sujeitos, após a recuperação da capacidade de julgamento, e em caso de morte dos sujeitos antes que eles recuperem a capacidade de julgamento;
- Como obter o consentimento informado do representante legal de sujeitos, permanentemente incapazes de julgar, menores ou sujeitos sob tutela.

Conforme ISO 14155 item E.1.15 *evidenciar um seguro aplicável* à pesquisa que abrange ou contemple a situação de vulnerabilidade supracitada, senão o mesmo não caracteriza apto para a participação da pesquisa.

2.5 PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE DO ASSUNTO

O Patrocinador e o PI afirmam e defendem o princípio do direito dos sujeitos à privacidade e que devem cumprir as leis de privacidade aplicáveis. Especialmente, o anonimato dos sujeitos deve ser garantido ao apresentar os dados em reuniões científicas ou publicá-los em revistas científicas.

As informações médicas individuais obtidas como resultado desta investigação são consideradas confidenciais e a divulgação a terceiros é proibida.

Para fins de verificação de dados, representantes autorizados do Patrocinador, CA ou CEC podem exigir acesso direto a partes dos registros médicos relevantes para a investigação, incluindo o histórico médico dos participantes. Conforme ISO 14155 itens E 1.34, E 1.29.

2.6 RESCISÃO ANTECIPADA DA INVESTIGAÇÃO

O Patrocinador pode encerrar a investigação prematuramente de acordo com determinadas circunstâncias, por exemplo:

- preocupações éticas,
- recrutamento insuficiente de sujeitos,
- quando a segurança dos sujeitos é duvidosa ou em risco, respectivamente,
- alterações na prática clínica aceita que tornam imprudente a continuação da investigação,
- evidência precoce de benefício ou dano da intervenção experimental, caso trouxerem inconsistências, conforme ISO 14155 itens E.1.8, E.1.15, E.1.16, E.1.17 e E.1.19.

2.7 ALTERAÇÕES DO PLANO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Alterações substanciais só serão implementadas após aprovação pela CEC (Art. 15 ClinO-MD) e, para investigações de categoria C, após aprovação também pela CA (Art. 20 ClinO-MD). O uso de isenções do CIP é proibido (Anexo XV, Capítulo 2, Art. 3.10 MDR).

Em circunstâncias de emergência, desvios do CIP para proteger os direitos, segurança e bem-estar dos sujeitos podem ocorrer sem aprovação prévia do Patrocinador e do CEC (e para investigações de categoria C sem aprovação prévia do CA). Tais desvios devem ser documentados e relatados ao Patrocinador e ao CEC (e ao CA para investigações de categoria C) dentro de 2 dias (Art. 34 ClinO MD).

Todas as alterações não substanciais são comunicadas ao CEC juntamente com o Relatório Anual de Segurança (ASR) (Art. 15 ClinO-MD) e para investigações clínicas de categoria C à AC o mais rápido possível (Art. 20 ClinO-MD). O ASR deve incluir quaisquer desvios do CIP que possam ter afetado os direitos, a segurança ou o bem-estar do sujeito ou a integridade científica da investigação (ISO 14155).

2.8 DESVIO DO PLANO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Conforme orientado na ISO 14155, itens A.10, é vetado o desvio de qualquer pormenor relativo à investigação clínica do dispositivo médico, conforme lavrado no acordo nos documentos essenciais da ISO 14155 itens E 1.14, E 1.13, E 1.12 e E.1.34.

O uso de isenções do CIP é proibido (Anexo XV, Capítulo 2, Art. 3.10 MDR).

3. ANTECEDENTES E FUNDAMENTOS

Espectrofotometria é uma ferramenta importante e versátil amplamente utilizada para a análise em diversas áreas como química, física, biologia, bioquímica, materiais, engenharia química e aplicações clínicas e industriais.

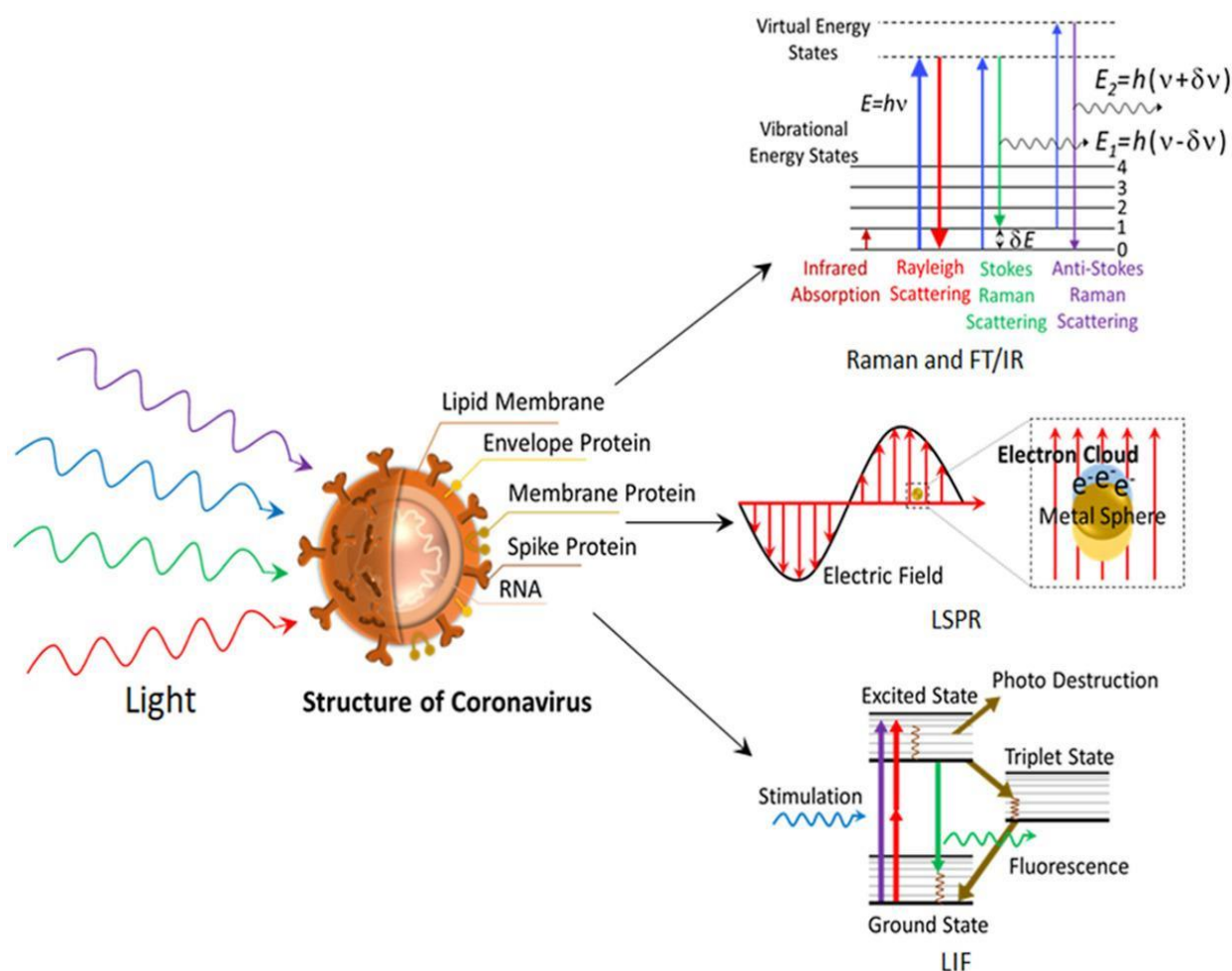
A espectroscopia no infravermelho é um tipo de espectroscopia de absorção, em que a energia absorvida se encontra na região do infravermelho do espectro. Como as demais técnicas espectroscópicas, ela pode ser usada para identificar um composto ou investigar a composição de uma amostra. Técnicas baseadas em amplificação isotérmica de ácidos nucleicos, como amplificação isotérmica mediada por loop de transcrição reversa (RT-LAMP) e Rolling Circle Amplification (RCA), vêm recebendo grande atenção devido às suas vantagens em relação ao teste RT-PCR convencional. Ao contrário do RT-PCR, o RT-LAMP não exige a necessidade de um termociclador para amplificação de ácido nucleico, uma vez que a amplificação isotérmica ocorre a uma temperatura constante de ~ 60–65 °C. O DNA amplificado nesta técnica é normalmente detectado pela avaliação da turbidimetria ou fluorescência/colorimetria. O LAMP permite uma detecção econômica, rápida e específica em relação à técnica de PCR. No entanto, a complexidade no projeto dos primers e as chances de resultados falso-positivos devido à amplificação não específica durante o uso de indicadores de pH são as limitações associadas (Feng et al., 2020). A RCA facilita a detecção viral sensível devido à sua capacidade de amplificar os sinais até 109 vezes em 90 minutos (Wang et al., 2005). Essa técnica

realizada com reagentes mínimos pode fornecer alta especificidade, pois minimiza os resultados falso-positivos. Os pesquisadores também incorporaram estratégias de amplificação isotérmica com ensaios baseados em Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) (SHERLOCK, DETECTR) para realizar detecção de vírus econômica, sensível e específica (Zhang et al., 2020a ; Broughton et al., 2020). Esta técnica não necessita de instrumentação complexa e pode ser realizada em <1 h de duração. A amplificação isotérmica separada e a necessidade de múltiplas operações manuais nessas técnicas podem complicar os procedimentos de detecção e elevar a probabilidade de contaminação por arraste (Kumar et al., 2020 ; Ding et al., 2020). Ensaio duplo CRISPR-Cas12a (AIOD-CRISPR) desenvolvido por Ding et al. minimizar as chances de tais contaminações realizando uma etapa e sistema de reação de um pote, apesar de sua tarefa desafiadora de otimização do experimento (Kumar et al., 2020). Embora os testes baseados em espectrometria de massa possam facilitar a detecção viral rápida, altamente sensível e específica, essa técnica sofre deficiências na forma do custo inicial do equipamento e da exigência de conhecimento técnico (Nachtigall et al., 2020 ; Mahmud et al., 2020). Os biossensores de transistor de efeito de campo (FET) baseados em grafeno também mostraram resultados promissores ao detectar a proteína spike do SARS-Cov-2 em amostras de swab nasofaríngeo com um limite de detecção até $2,42 \times 10^2$ cópias/mL (Seo et al., 2020). No entanto, os defeitos de semicondutores são motivo de preocupação nos biossensores FET (Menon et al., 2020). A síntese de grafeno de alta qualidade com parâmetros idênticos é difícil, e qualquer variação nos parâmetros pode alterar as características de resposta do sensor (Sengupta et al., 2020). O uso de biossensores eletroquímicos oferece os benefícios de menor necessidade de volume de amostra, detecção econômica e potencial translacional para desenvolver dispositivos miniaturizados de ponto de atendimento, mas também sofre com a menor vida útil e sua sensibilidade à matriz da amostra (Menon et al., 2020).

A espectroscopia não-invasiva de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) que se baseia na absorção da radiação infravermelha tem sido amplamente utilizada para a identificação de estruturas moleculares de proteínas e ácidos nucleicos. A região espectral de interesse para estudos de vírus inclui as vibrações fundamentais e sobretons da maioria dos bioquímicos, incluindo proteínas, ácidos nucleicos, fosfatos e lipídios (Vargas et al., 2009). Pizarro et al. utilizaram a técnica de FTIR em combinação com análise discriminante linear para investigar alterações do perfil metabólico no plasma sanguíneo de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e diferenciar entre indivíduos saudáveis e infectados e diferentes estágios do HIV (Pizarro et al., 2018). Um estudo FTIR em células de fibroblastos infectadas com o vírus do sarcoma murino de Moloney (MSV) mostrou uma alta razão RNA/DNA no caso de células malignas em comparação com células saudáveis (Huleihel et al., 2002). A técnica também é usada para diferenciar as células transformadas por retrovírus das normais e para monitorar o impacto de um medicamento antiviral (aciclovir) sobre as células Vero infectadas com o vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) (Erukhimovitch et al., 2006 ; Huleihel et al., 2001).

A técnica de reflexão total atenuada (ATR)-FTIR é uma variante da espectroscopia IR, onde a onda evanescente gerada pela reflexão interna total com a ajuda de um cristal de alto índice de refração foi usada

para sondar as assinaturas características da amostra na região do infravermelho médio. Santos et al. exploraram a técnica ATR-FTIR para a identificação e quantificação do vírus dengue sorotipo 3 (DENV-3) em sangue e soro. Em combinação com ferramentas analíticas multivariadas, como análise de componentes principais-LDA, algoritmo de projeções sucessivas - análise discriminante linear (SPA-LDA) e algoritmo genético - análise discriminante linear (GA-LDA), os pesquisadores conseguiram obter melhores resultados para sangue e amostras de soro infectadas com diferentes níveis de concentrações virais (Santos et al., 2017). A capacidade da análise ATR-FTIR para monitorar a progressão da doença em casos afetados por vírus (por exemplo, HIV), bem como a resposta ao tratamento, foi investigada em amostras de soro analisando as bandas espectrais correspondentes a lipídios/ácidos graxos, carboidratos, glicose e proteínas (Sitole et al., 2014). Um sistema ATR-FTIR portátil foi usado para diagnosticar hepatite viral a partir de soro sanguíneo, sondando a presença de sinal de imunoglobulina marcadora no caso de hepatite B (HBV) e hepatite C (casos de HCV) e também encontrou uma banda marcadora única em 1093 cm^{-1} para o antígeno de superfície da hepatite B (Roy et al., 2019). O potencial do ATR-FTIR para estudos virais também foi testado na detecção de vírus vivos atenuados em formulações de vacinas liofilizadas, investigando a região espectral da amida III ($1200\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$) e provou a eficiência na distinção de diferentes doses de vacina na formulação (Hansen et al., 2015). A imagem espectroscópica infravermelha em nanoescala foi usada para entender a química, bem como a modificação estrutural, ocorre antes da fusão da membrana no caso de um único vírus envelopado arquetípico (influenza X31) e em diferentes valores de pH (Fig. 1) (Gamage et al., 2018). Uma redução nas bandas amida I e amida II observada em pH ácido devido ao desdobramento da proteína.



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566321000403?via%3Dihub#appsec1>

3.1 ANTECEDENTE E JUSTIFICATIVA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

A rápida detecção e diagnóstico de vírus não só ajudam a mitigar a pandemia, mas também facilitam a descoberta de futuras vacinas. A *Nature Communications*, periódico da revista Nature uma das publicações científicas mais prestigiadas e relevantes do mundo publicou um artigo sobre o desenvolvimento do teste para detecção do novo Coronavírus (SARS-CoV-2) utilizando o método por proteômica direcionada por espectrometria de massas. O COVID19MS Intitulado ‘Establishing a mass spectrometry-based system for rapid detection of SARS-CoV-2 in large clinical sample cohorts’. A descoberta, agora ratificada pela comunidade científica, contribuirá para estudos de pesquisadores do mundo inteiro tanto sob o aspecto de desenvolvimento de técnicas bioanalíticas quanto do ponto de vista da fisiologia do vírus e seu potencial infectante como para entender melhor a dinâmica da doença no mundo, que neste momento enfrenta a outra onda em vários países.

3.2 IDENTIFICAÇÃO E DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO MÉDICO INVESTIGACIONAL

À medida que a tecnologia continua avançando em todas as facetas dos cuidados de saúde, o software tornou-se uma parte importante de todos os produtos, pois é amplamente integrado em plataformas que atendem a propósitos médicos e não médicos.

Software como um dispositivo de auxílio médico (SAMD), permite que um smartphone visualize imagens obtidas de um dispositivo de infravermelho por espectroscopia (NIR) para fins de apoio ao diagnóstico. O software de comunicação com espectrômetro de infravermelho próximo, realiza o processamento de imagens para ajudar a detectar assinaturas espectrais de traços ou partículas relacionadas ao SARS-CoV-2.

HARDWARES

Carregados com o software SpectroCheck emitiram um feixe de luz de infravermelho, num procedimento laboratorial na Universidade Federal do Paraná, que detinha as amostras estabilizadas do vírus SARS-CoV-2, possibilitando assim a criação da assinatura espectral do vírus em amostras salivares - criando a assinatura espectral de “presença” e “ausência” do referido vírus.

SOFTWARE SPECTROCHECK

Instalado no dispositivo/terminal este que baseado no sistema android fez com que **Software** expandisse as funções do equipamento possibilitando a análise visual de comprimento de onda e/ou alterações: *para amostras com carga “positiva” e “negativa”*.

Desenvolvido em linguagem de computador atualizada permitiu que o procedimento de *Deep Learnig* demonstrado no Manual de Boas Práticas e Engenharia de Software (BPX), aplicado na construção do mesmo.

SPECTROCHECK

Programado para responder as alterações na faixa do espectro visível, quando o analito for encontrado por HARDWARES nas amostras de salivas e/ou gotículas de aerossóis presas ao filme de acetato.

A **interferência química** é uma reação entre uma matriz concomitante com o elemento de interesse alterando uma taxa de formação de átomos no estado fundamental.

Sendo assim, quando o software encontra um interferente, este procedimento é tratado como “repetir” pois o software não obteve sucesso em processar o reconhecimento da assinatura espectral naquela amostra. Portanto, para o software o entendimento é inconclusivo.

3.3 EVIDÊNCIA PRÉ-CLÍNICA

Os vírus de tamanho submicrométrico, segundo pesquisas, esse vírus tem entre 50 nm a 200 nm (nanômetros), descritos como “organismos no limite da vida” foram responsáveis por algumas das piores epidemias humanas da história, como gripe (1918), varíola (1978), COVID-19. Em 17 de setembro de 2020, o COVID-19 causado pelo vírus SARS-CoV-2 afetou toda população e causou inúmeras mortes (OMS, 2020).

Percebe-se que as principais vias de transmissão são gotículas aerossolizadas, estas que contribuem para a disseminação da pandemia com um tempo de incubação viral de até 24 dias (Guan et al., 2020).

Essas gotículas carregam o coronavírus e infectam as pessoas a partir do contato com as mucosas, ou

seja, boca, nariz e, possivelmente, pelos olhos. É importante lembrar que a transmissão também pode ocorrer ao encostar a mão contaminada com essas gotículas nas mucosas (Guan et al., 2020).

Teste de RT- PCR:

O teste molecular, ele tem a função de detectar o material genético de um patógeno, no caso do coronavírus, a partir do DNA do paciente.

Teste Rápido Antígeno:

É um teste imunológico baseado no reconhecimento do antígeno (uma parte da estrutura do vírus), capaz de detectar a proteína do nucleocapsídeo viral do SARS-CoV-2.

No entanto, ambos, não conseguem distinguir entre a presença de vírus e seu estado inativado.

Raman Molecular Fingerprints da variante britânica SARS-CoV-2 e o conceito de código de barras Raman

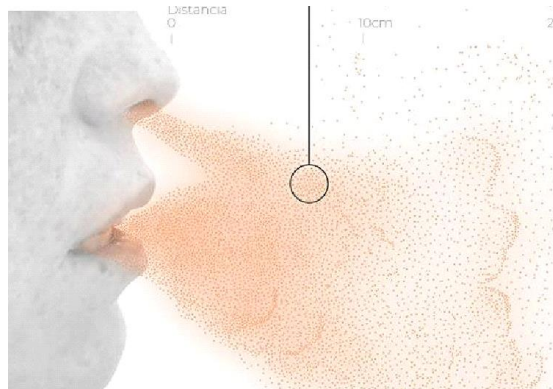
Giuseppe Pezzotti, Francesco Boschetto, Eriko Ohgitani, Yuki Fujita, Masaharu Shin-Ya, Tetsuya Adachi, Toshiro Yamamoto, Narisato Kanamura, Elia Marin, Wenliang Zhu, Ichiro Nishimura, Osam Mazda

Publicado pela primeira vez: 07 de dezembro de 2021 <https://doi.org/10.1002/advs.202103287>

Propõe-se neste plano de investigação clínica utilizar um software instalado em dispositivos de espectrofotometria de infravermelho, para detectar o vírus SARS-CoV-2, na faixa de leitura do espectro visível. Para isso, há um disparo do feixe de luz sobre a amostra suspeita (face da língua) e/ou nos aerossóis que ficaram retidos na proteção facial do participante da pesquisa (filme de acetato translúcido sobreposto, que servirá como barreira física, para que as gotículas de aerossóis se solidifiquem e aumentem o seu tamanho natural), tornando-se possível a realização do objetivo proposto.

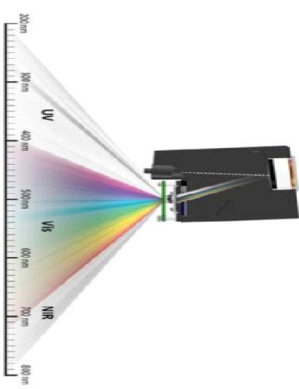
EXEMPLO DO USO DO ESPECTROFOTÔMETRO NA PESQUISA:

PARTÍCULAS DE AEROSSÓIS



(1)

ACETATO



(2)

ESPECTRO



(3)

1 - Participante da pesquisa respirando e exalando gotículas de aerossóis que podem conter ou não o elemento pesquisado.

2 - Filme de acetato utilizado como barreira protetora para o dispositivo espectrofotômetro e também utilizado como contenção das gotículas aerossóis.

3- O partícipe é orientado a segurar o filme de acetato, abrir a boca e expor a face superior da língua.

As técnicas de detecção atuais empregam coletas de amostras de secreções respiratórias do trato superior de swabs de nasofaringe e orofaringe. No caso da pesquisa não serão feitas coletas de secreções, apenas as gotículas que pararem no acetato, o qual será descartado de forma apropriada (em lixo denominado de “Lixo Contaminado”).

As abordagens atuais de diagnóstico clínico para a detecção de COVID-19 incluem a busca de manifestações clínicas, avaliação da história epidemiológica, imagem pulmonar, resposta do vírus ao anticorpo no soro sanguíneo e reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR) da amostra de swab de nasofaringe (Long et al., 2020).

A alta população de pacientes infectados assintomáticos e a alta necessidade de reagentes para o teste de PCR durante a pandemia, mostrou ao mundo a necessidade de criação de ferramentas alternativas de detecção/ diagnóstico.

Com o avanço na miniaturização de dispositivos de imagem e o desenvolvimento de fontes de laser que permitem gravação espectral altamente reprodutível e imagens para medições sensíveis e específicas, ferramentas baseadas em fotônica, estão se tornando cada vez mais populares na ciência clínica, particularmente para detecção de vírus (Wallace, 2020).

Neste contexto, a aplicabilidade de técnicas como espectroscopia de infravermelho próximo, espectroscopia de infravermelho com transformação de Fourier, espectroscopia Raman, técnicas baseadas em fluorescência, técnicas de microscopia de super resolução, detecção baseada em ressonância de plasmon de superfície, é utilizada para detecção de vírus, especialmente para o coronavírus.

Por fim, também é apresentada nossa perspectiva sobre as direções atuais e futuras no campo das tecnologias ópticas para a detecção de vírus como o SARS-CoV-2.

Recentemente, em uma interessante revisão, M. Soler et al. discutiram vários sensores nano fotônicos para a detecção de vírus como o COVID-19 (Soler et al., 2020a). Em outra revisão interessante, A. M Armani e seus colegas deram uma perspectiva de soluções fotônicas de engenharia emergentes para o COVID-19 (Soler et al. 2020b).

Para tanto, focamos nas técnicas ópticas que usam amplamente as ferramentas espectroscópicas para a detecção de vírus. Um grupo liderado por Wilfred Dore, do Samsung Strategy and Innovation Center, iniciou pesquisas sobre o desenvolvimento de tecnologia baseada em SERS, que pode permitir a detecção rápida de SARS-CoV-2 em um estágio anterior da saliva humana (Devpost, 2020). A Biomark Diagnostics e sua afiliada Bio-Stream também estão tentando desenvolver modalidades de detecção viral rápidas e econômicas usando técnicas ópticas. Seu objetivo final é fornecer os resultados do teste da saliva em 30 s, explorando a combinação de SERS e técnicas de aprendizado de máquina (Newsfile. 2020).

Cita-se também, a Advanced Nanotechnologies (Ant), Irlanda, em colaboração com Starna Scientific e Trinity College Schools of Chemistry and Engineering, que vem trabalhando no desenvolvimento de um

dispositivo de teste POIN2T para COVID-19 (Ant. 2020). Eles têm tentado estender sua tecnologia existente, o dispositivo ANT Raman Flipper para detecção viral da saliva dos passageiros em vários pontos de interações, como segurança do aeroporto, pontos de embarque de navios de cruzeiro, centros comunitários etc. Ponto de atendimento baseado em sensoriamento plataforma digital Laura para testes de COVID-19 (LambdaGen. 2020). A Creative Biostructure tem usado seus sistemas SPR comerciais para avaliar a afinidade de ligação entre a proteína SARS-CoV-2 S e os receptores ACE2 humanos (Creative Biostructure. 2020). A Xantec já desenvolveu um chip sensor RBD COVID-19 pronto para uso baseado na tecnologia SPR, que pode ser utilizado em plataformas SPR comerciais para detecção viral (Xantech. 2020). A ProMIS Neurosciences, Inc. também usou a tecnologia SPR para desenvolver testes de anticorpos altamente precisos para detecção de SARS-CoV-2 com o apoio colaborativo do BC Neuroimmunology Lab Inc. (BCNI) (ProMIS Neurosci ences. 2020). A Todos Medical Ltd tem sido eficaz em transformar a tecnologia FTIR em uma plataforma de detecção bem-sucedida de câncer e doenças neurodegenerativas. Atualmente, esforços vêm sendo realizados para traduzir o potencial dessa tecnologia para o diagnóstico de COVID-19.

Sendo assim, o aplicativo desenvolvido, para este ensaio clínico, foi batizado de Spectro Check, que é um software instalado em um aparelho portátil (“terminal” que conecta-se via bluetooth com o Software Spectro Check), a fim de detectar a presença ou a ausência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em humanos.

Contudo, durante o período de 12 a 29/05/2021, realizou-se uma triagem pelo Spectro Check, em 947 pacientes e o nível de confiança (acurácia) foi de 90% em testes pré-clínicos. A tecnologia é capaz de muito em breve ser acessível como ferramenta de triagem em massa da doença para a população de todo o planeta, contribuindo para a saúde pública. Os pesquisadores alcançaram, no Spectro Check, 83,87% de sensibilidade (capacidade de acertar o resultado positivo) e 91,07% de especificidade (capacidade de acertar o resultado negativo).

Por fim, os dados pré-clínicos, dados científicos que mostraram-se bastante promissores para o auxílio ao combate à pandemia da Covid-19, foram apresentados à imprensa durante entrevista coletiva realizada no campus sede da UEM, em Maringá, com presença do reitor, Júlio César Damasceno, e do vice-reitor, Ricardo Dias Silva.

3.4 JUSTIFICATIVA PARA O DESENHO DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

A Justificativa é avaliar a eficácia de um software desenvolvido para scanners moleculares portáteis com capacidade de aplicação diretamente na língua, ou sobre um filme de acetato translúcido a qual contém a saliva humana, em forma de apoio a detecção da COVID-19, por espectrofotometria de infravermelho usada na detecção qualitativa de traços, indicativos da infecção ou presença de SARS-CoV-2, detectando variáveis de componentes espectrais ligados à assinatura molecular do vírus, exibindo uma sensibilidade mínima para detecção de amostras positivas (detectada) ou negativas (não detectada).

É um teste qualitativo de partículas e variáveis relacionadas a SARS-CoV-2 encontradas na saliva, confirmando a presença de partículas virais na fase assintomática ou inicial da doença, não relacionado com

sintomas descritos em anamnese outrora aplicada.

O resultado deste ensaio clínico será submetido à ANVISA para aprovação como ferramenta de apoio ao diagnóstico através da exibição de indicativos ou traços de SARS-CoV-2 em amostras de saliva. Em virtude da emergência da saúde pública internacional do Coronavírus, diante da disponibilização dos estudos adicionais inerentes à sensibilidade e especificidade.

O ensaio clínico não exige que o participante apresente sintomas relacionados ao COVID-19 ou uma quantidade mínima de dias para sua execução, bem como, não apresentar resultado específico quantitativo sobre anticorpos relacionados ao mesmo, ou percentual quantitativo de carga viral positiva em pacientes contaminados.

Os resultados serão interpretados pelo investigador principal que, considerando informações obtidas através do espectrofotômetro e dos dados de PCR e documentos auxiliares, redigirá um relatório sobre o acompanhamento total.

A ausência de detecção de traços ou indicativos virais de SARS-CoV-2 na amostra de saliva capturadas pelo feixe de luz, indica resultado negativo (não detectado) para a presença do vírus.

A presença de detecção de traços ou indicativos virais de SARS-CoV-2 na amostra de saliva capturadas pelo feixe de luz, indica resultado positivo (detectado) para presença do vírus.

Portanto, pretende-se com este Ensaio o fortalecimento da vigilância epidemiológica em COVID-19 ao compará-lo com dados obtidos através do Padrão OURO (PCR).

3.5 EXPLICAÇÃO PARA ESCOLHA DO COMPARADOR

O PCR é um exame genético para detecção da Covid-19 desde os primeiros dias de infecção. O método PCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real) consiste na coleta de secreções do nariz e garganta, permitindo detectar o vírus com altíssima precisão nos primeiros dias dos sintomas graves. Não é necessário pedido médico para a realização do exame.

O PCR é considerado um teste mais preciso na hora do diagnóstico do novo coronavírus. O ideal é realizar o exame de 3 a 7 dias após o primeiro sintoma de Covid-19. Este exame detecta o material genético do vírus.

Por isso, durante a fase que ocorrerá em 07 dias os participantes serão acompanhados diariamente efetuando novamente os testes (de SPC e PCR) e corroborando a informação.

Conforme ISO 14155 item: E1.32. optou-se por acreditação da técnica comparativa como padrão.

3.6 AVALIAÇÃO DE RISCO (RISCO-BENEFÍCIO)

Conforme ISO 14155 seguiu-se a estrutura geral para gerenciamento dos riscos associados ao uso de dispositivos médicos, para que assim os perigos ou situações perigosas associados ao dispositivo sob investigação sejam identificados.

Um filme plástico do Acetato protege o equipamento hardware de contaminação durante o processo de coleta dos espectros via dispositivo e este material é descartado seguindo as normas de segurança. Entre as medidas indicadas pelo MS, estão as não farmacológicas, como distanciamento social, etiqueta respiratória, higienização das mãos, uso de máscaras, limpeza e desinfecção de ambientes, isolamento de casos suspeitos e confirmados e quarentena dos contatos dos casos de Covid-19, conforme orientações médicas.

Além disso, tem-se o descrito no item 10.1.3 (Efeito Adverso do Dispositivo), em que o Evento Adverso relacionado ao uso do dispositivo médico em investigação, incluirá, qualquer evento adverso resultante de insuficiências ou deficiências nas instruções de uso, no posicionamento, na implantação, na instalação, na operação, ou por qualquer mau funcionamento do dispositivo médico em investigação. Abrangerá também, qualquer evento que seja resultante de um erro de uso ou uso indevido intencional.

Com relação aos erros no diagnóstico / detecção do analito de interesse (citado no item 10.1.1), os resultados negativos podem indicar “falso-negativo”, pois o paciente está infectado, mas pode estar em janela imunológica quando ainda não produziu carga viral em níveis detectáveis. Havendo sintomatologia ou suspeita de infecção, recomenda-se que o teste seja repetido no dia seguinte e realizar a confirmação através do teste de PCR.

3.7 JUSTIFICATIVA DA ESCOLHA DA POPULAÇÃO INVESTIGADA

A pesquisa clínica depende da participação de pessoas dispostas a se submeterem aos testes que precisam ser realizados durante o processo de desenvolvimento de determinado medicamento e ou dispositivo médico, e a escolha desses indivíduos se baseia em alguns critérios descritos nos termos de Inclusão e Exclusão.

Quando caracterizado estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral saudáveis, que após serem informadas do conteúdo e entender os critérios, possam estar de acordo com o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a fase pré-clínica apresentaremos um protocolo para os primeiros estudos em participantes, para demonstrar efetividade potencial do SOFTWARE PARA O APOIO AO DIAGNÓSTICO DA COVID-19 SPECTROCHECK, e em conformidade com RESOLUÇÃO Nº 251, DE 07 DE AGOSTO DE 1997, no item II a.

4. OBJETIVOS DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Realizar estudo clínico (ECR), desenvolvido com seres humanos e que visa o conhecimento do uso de espectrofotometria como técnica de encontrar traços, indicativos da infecção ou presença de SARS-CoV-2 em amostras suspeitas. Pois este pode ser considerado como uma das ferramentas de apoio para a obtenção de evidências clínicas. A triagem de COVID-19 por espectrofotômetro infravermelho é usada para detecção de partículas e afins relacionadas ao vírus e para testar a eficiência prática dos dispositivos quanto a detecção dos elementos propostos.

Estudos preliminares, que foram realizados em bancada, onde o Software passou por um processo de deep learning (técnica de learning machine), e passou a reconhecer a assinatura espectral da estrutura do RNA do vírus SARS-CoV-2, empregando-se a espectroscopia.

Nesse processo a amostra analisada era a saliva humana, a qual continha o vírus puro (vírus inteiro inativado por radiação).

Assim sendo, o processo de espectroscopia permitiu que o feixe de luz atravessasse a amostra, emitindo uma luz e, conseqüentemente, contendo a assinatura espectral do vírus SARS-CoV-2, que era devidamente registrada num gráfico, na interface do Software, numa faixa de onda de 300 nm.

Contudo, o Software tem a capacidade de diferenciar a assinatura espectral do vírus SARS-CoV-2, exibindo a faixa espectral num gráfico e de acordo com o gráfico exibido, a pessoa devidamente capacitada, consegue interpretar os resultados, através de uma triagem.

4.1 OBJETIVO GERAL

A investigação clínica tem como objetivo fazer a avaliação de segurança e funcionalidade de um Software compatível com dispositivos portáteis (espectrofotômetro de infravermelho) usado para apoio ao diagnóstico do COVID-19, no formato de triagem. Com isso, espera-se contribuir para o fortalecimento da vigilância epidemiológica do COVID-19, por meio da cooperação entre a comunidade científica e o serviço público de saúde.

A utilização do equipamento - Software Classe I ou II (o equipamento portátil contém um software de espectrometria de infravermelho, denominado de SpectroCheck (SPC)), que consiste em um aplicativo instalado em um dispositivo e um espectrofotômetro de infravermelho compatível com conexão bluetooth, oferece risco mínimo, uma vez que o equipamento é direcionado para a língua do paciente, sem a necessidade de tocá-la, a uma distância de até 10 cm, utilizando-se uma proteção de plástico transparente descartável, capturando as imagens espectrais por intermédio de um detector em uma faixa de comprimento de onda de 330 nm (atingindo também a parte visível do espectro eletromagnético). Os vírus de tamanho submicrométrico, como o SARS-CoV-2 segundo pesquisas, têm entre 50 nm a 200 nm.

Os dados coletados serão tratados observando todos os compromissos quanto ao sigilo e confidencialidade das informações pessoais, de modo que nenhum participante da pesquisa seja identificado, durante a execução do estudo ou por ocasião da divulgação científica do mesmo.

Os dados serão utilizados exclusivamente para os fins estabelecidos na presente pesquisa, e após a análise e conclusão final, os registros efetuados para o estudo serão devidamente armazenados pelo tempo determinado pela legislação brasileira em conformidade com ISO 14155 item E.1.21.

4.2 OBJETIVOS DE SEGURANÇA

A investigação clínica visa melhorar as diversas estatísticas e curvas de estudo, colocando-as mais próximas da realidade evitando erros ou interpretações parciais, além de definir dados que permitam recuperar

atividade humana e econômica, minimizando riscos de contágio.

5. RESULTADOS DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

5.1 RESULTADOS DE INTERESSE

Estima-se como resultado de interesse a obtenção dos valores de:

- A sensibilidade representada pela capacidade de reação do teste SPC em um indivíduo doente, ou seja, a probabilidade condicional do teste dar positivo (detectado), considerando que o indivíduo está doente. Esta medida é equivalente à proporção dos indivíduos que estão contaminados com a COVID-19 (resultado positivo no teste PCR) e apresentam resultado positivo (detectado) no teste SPC.
- A especificidade: representada pela capacidade de reação do teste SPC em um indivíduo sadio, ou seja, a probabilidade condicional do teste dar negativo (não detectado), considerando que o indivíduo está sadio. Esta medida é equivalente à proporção de indivíduos que não estão contaminados com a COVID-19 (resultado negativo no teste PCR) e também apresentam resultado negativo (não detectado) no teste SPC.
- Por fim, a acurácia é a proporção de acertos do teste SPC (verdadeiros positivos / verdadeiros detectados e verdadeiros negativos / verdadeiros não detectados) em relação a todos os resultados, conforme ISO 14155 item E.1.20, E.1.30 e E.1.32.

6. DESENHO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

6.1 MÉTODOS PARA MINIMIZAR O VIÉS

O PCR é considerado um teste mais preciso na hora do diagnóstico do novo coronavírus. O ideal é realizar o exame de 3 a 7 dias após os primeiros sintomas de Covid-19.

Seguiremos as orientações do comparador para garantir uma eficiência comparativa.

Vide item E.1.1 Brochura do Investigador em documentos essenciais.

6.1.1 RANDOMIZAÇÃO

O Software tem como função auxiliar no apoio ao diagnóstico do SARS-CoV-2, como principal função de exibir espectros obtidos por um espectrofotômetro molecular portátil. Este Software foi desenvolvido em linguagem Java através da ferramenta Android Studio e a sua construção é voltada para dispositivos celulares, possibilitando a comunicação via Bluetooth 4.0, permitindo a exibição de gráficos quer pela detecção de elementos, quer pela detecção de substâncias vinculadas às doenças, através do resultado da conexão com

espectrofotômetros de infravermelho próximo portáteis.

Os resultados dos escaneamentos dos espectrofotômetros estão integrados diretamente ao Software e permitirá, neste momento, a exibição de gráficos da assinatura espectral molecular encontrada em cada tipo de amostra, possibilitando através das imagens e grafismos a diferenciação de detectado e não detectado (ou seja, presença ou ausência) de partículas virais.

No momento do estudo clínico, os participantes serão alocados para um dos dois grupos, após o resultado do exame de PCR e SPC, sendo classificados entre DETECTADOS E NÃO DETECTADOS (em PCR), sem escolha prévia, portanto este estudo não é randomizado.

Neste ensaio clínico o partícipe que após apresentado ao TCLE e recrutamento tendo ciência que após o primeiro resultado será assistido por mais 07 dias a partir da data da primeira coleta, método aplicado para minimizar vieses de exames de PCR. *“O PCR é considerado um teste mais preciso na hora do diagnóstico do novo coronavírus. O ideal é realizar o exame de 3 a 7 dias após o primeiro sintoma de Covid-19. seguiremos as orientações do comparador para garantir uma eficiência comparativa.”*

O princípio lógico deste ensaio clínico é saber a incidência da doença e acompanhá-los no período de incubação viral ou ausência de vírus, comparar os resultados e sintomas dos participantes que foram vacinados e os não vacinados, bem como ampliar a capacidade da leitura do equipamento frente às variantes descobertas até o momento.

Noutro aspecto mais amplo e lúdico da explicação que acontece da seguinte forma: o partícipe que no primeiro dia efetuou o exame do PCR (coleta de esfregaço e/ou raspagem de nasofaringe) e apresentou resultado “NEGATIVO (NÃO DETECTADO)” na coleta de ambas as ferramentas, então, no primeiro momento ou dia: este será caracterizado como NÃO DETECTADO em AMBOS.

Esta caracterização de como NÃO DETECTADO qualificará para receber acompanhamento ou visitas no período subsequente de 07 dias, realizando ambos os testes, para então considerar o resultado “falso negativo” em ambas as tecnologias.

O partícipe que no primeiro dia efetuou o exame do PCR (coleta de esfregaço e/ou raspagem de nasofaringe) e apresentou resultado “POSITIVO (DETECTADO)”, na coleta de ambas as ferramentas, então, no primeiro momento ou dia: este será caracterizado como DETECTADO em AMBOS.

Esta caracterização como DETECTADO qualificará para receber acompanhamento ou visitas no período subsequente de 07 dias.

Os Acompanhamentos se darão da seguinte forma:

- a) No 2º dia, após 24 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- b) No 3º dia, após 48 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- c) No 4º dia, após 72 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes

(PCR e SPC).

d) E assim, sucessivamente, repete-se os testes até o 7º dia, ou dar resultado negativo em ambos os testes.

Em face das inconsistências e/ou erros:

O indivíduo que apresentou resultado NÃO DETECTADO (Ausência de Partículas) no “SPC” e POSITIVO no “PCR”:

- a) No 2º dia, após 24 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- b) No 3º dia, após 48 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- c) No 4º dia, após 72 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- d) E assim, sucessivamente, repete-se os testes até o 7º dia, ou dar resultado negativo no teste de PCR.

Qualificando e possibilitando a identificação de erros e apresentando resultados mais precisos, gerando informação para estratificação posterior.

Em face das inconsistências e/ou erros:

O indivíduo que apresentou resultado DETECTADO (Presença de Partículas) no “SPC” e NEGATIVO no “PCR”:

- a) No 2º dia, após 24 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- b) No 3º dia, após 48 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- c) No 4º dia, após 72 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- d) E assim, sucessivamente, repete-se os testes até o 7º dia, ou dar resultado igual em ambos os testes.

Em face de considerar o resultado “Falso Negativo”:

O indivíduo que apresentou resultado NÃO DETECTADO (Ausência de Partículas) no “SPC” e NEGATIVO no “PCR”:

- e) No 2º dia, após 24 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- f) No 3º dia, após 48 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes (PCR e SPC).
- g) No 4º dia, após 72 horas: repete-se o exame e verifica-se como manteve-se o resultado dos dois testes

(PCR e SPC).

h) E assim, sucessivamente, repete-se os testes até o 7º dia, ou dar resultado igual em ambos os testes.

Qualificando e possibilitando a identificação de erros e apresentando resultados mais precisos, gerando informação para estratificação posterior.

Para os grupos que receberem qualificação para monitoramento após o primeiro dia, serão lavrados registros de acompanhamento conforme itens: E.1.7, E.1.9, E.1.17, E.1.18, E.1.19, E.1.24, E.1.25, E.1.26, E.1.27, E.1.28, E.1.30, E.2.7, E.2.9, E.2.17, E.2.18, E.2.19, E.2.24, E.2.25, E.2.26, E.2.27, E.2.28 e E.2.30.

O paciente positivo, que estiver participando do processo de teste clínico, entrará no critério de exclusão, caso haja agravamento do quadro da doença (por exemplo, internação em UTI, intubação ou outro fator que vier a ocorrer, que impossibilite a continuação do processo de estratificação), ou no caso de óbito.

7. POPULAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

7.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Indivíduos que preencham todos os seguintes critérios de inclusão serão elegíveis para a investigação clínica:

- a) Sujeitos com idade igual ou superior a 18 anos e que desconhecem a infecção pela COVID-19.
- b) Estiver de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- c) Ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

7.2 RECRUTAMENTO E TRIAGEM

Pessoas que por livre vontade adentrar-se ao Laboratório de Análises Clínicas CEDLAB CENTRO DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL LTDA. e o LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ, para efetuar exames de PCR serão convidados a participarem do estudo de forma individual. Posteriormente, será realizada a leitura e explicações referentes ao TCLE e, após a respectiva concordância e assinatura, serão acometidos ao teste de SPC, por uma equipe devidamente qualificada.

7.3 CRITÉRIOS PARA RETIRADA/DESCONTINUAÇÃO DE SUJEITOS

O paciente positivo, que estiver participando do processo de teste clínico, entrará no critério de exclusão, caso haja agravamento do quadro da doença (por exemplo, internação em UTI, intubação ou outro fator que vier a ocorrer, que impossibilite a continuação do processo de estratificação), ou no caso de óbito.

8. IDENTIDADE DO DISPOSITIVO MÉDICO SOB INVESTIGAÇÃO

Software SpectroCheck®

8.1 ROTULAGEM E FORNECIMENTO (RE-ABASTECIMENTO)

A rotulagem apropriada, especificando-se o rótulo e as instruções de uso, estão explicitadas de acordo com a ISO 14155, itens E.1.3 e E.1.23.

8.2 INTERVENÇÕES CONCOMITANTES (TRATAMENTOS)

O paciente positivo, que estiver participando do processo de teste clínico, entrará no critério de exclusão, caso haja agravamento do quadro da doença (por exemplo, internação em UTI, intubação ou outro fator que vier a ocorrer, que impossibilite a continuação do processo de estratificação), ou no caso de óbito.

8.3 RESPONSABILIDADE DO DISPOSITIVO MÉDICO

Conforme item E.1.16 os registros de envio e remessa de dispositivo ficarão anexados na pasta de documentos essenciais.

9. AVALIAÇÕES DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

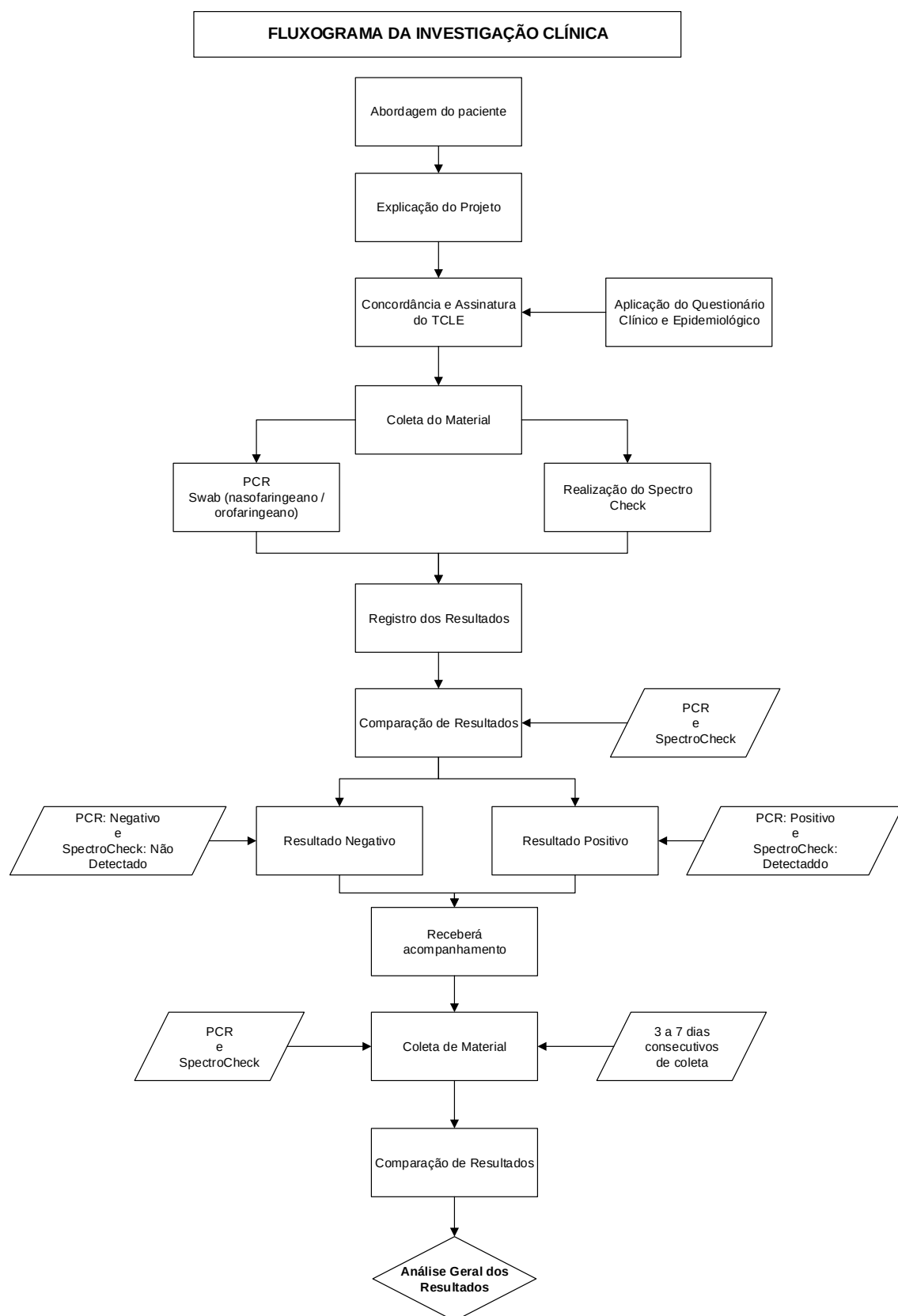
Conforme item E.1.16 os registros e avaliações ficarão anexados na pasta de documentos essenciais estão disponíveis para consultas e avaliações de todo o procedimento executado conforme ISO 14155 E.2 - documentos essenciais durante o processo de investigação clínica, dos itens E.2.5, E.2.8, E.2.9, E.2.10, E.2.11, E.2.12, E.2.13, E.2.14, E.2.15, E.2.16, E.2.17, E.2.19, E.2.20, E.2.21, E.2.22, E.2.23, E.2.24 e E.2.25.

9.1 FLUXOGRAMA(S) DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA/TABELA DE PROCEDIMENTOS E AVALIAÇÕES DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

O procedimento durante o acompanhamento da Investigação Clínica se dará da seguinte forma, conforme demonstrado na tabela abaixo, utilizando-se de tais critérios durante cada dia do período da investigação:

1. Repetir o teste.
2. Realizar perguntas sobre como foi o dia anterior (alimentação, uso de medicamentos, sintomas).
3. E descrever se o paciente observou algum outro fator que acha conveniente relatar.
4. Tais resultados serão descritos na tabela abaixo.

Data	Resultado do Teste		Alimentação	Uso de Medicamento	Sintomas	Outros Fatores
	SPC	PCR				
Dia 1 xx/xx/xxxx						
Dia 2 xx/xx/xxxx						
Dia 3 xx/xx/xxxx						
Dia 4 xx/xx/xxxx						
Dia 5 xx/xx/xxxx						
Dia 6 xx/xx/xxxx						
Dia 7 xx/xx/xxxx						



9.2 AVALIAÇÃO DE RESULTADOS

9.2.1 ACOMPANHAMENTO DOS SUJEITOS APÓS O TÉRMINO REGULAR DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Não será feito acompanhamento do sujeito após o término da Investigação Clínica, por não se tratar de princípio aplicável à ISO 14155.

10. SEGURANÇA

O Software avaliado conta com recurso de segurança nativo, pois vem pré-instalado em um terminal que efetua a conexão via Bluetooth com Espectrofotômetro infravermelho.

Com recursos para aquisição de dados, calibração e desenvolvimento de métodos, gerenciamento de usuários e previsão em tempo real. podendo processar dados e construir modelos quimiométricos completos usando algoritmos de regressão e classificação, incluindo PCA, PLS, Spectral Match Value e análises de bloco móvel. As previsões do modo de lote em dados armazenados também são suportadas.



Tamanho: Terminal: 21,1cm(L)*83cm(W)*54cm(H).

O Hardware não é o espectrômetro, apenas uma plataforma para manter o software Spectro Check II instalado e controlado.

Especificações:

Sistema Operacional: Android 6.0;

CPU: mali 400;

Processador: 1.3GHZ Quad-Core;
Memória RAM: 1GB LPDDR3;
Rede Móvel: GSM 850/900/1800/1900, 3G(WCDMA) 850/900/1900/2100;
WI-FI: 802.11b/g/n(2.4G);
Bluetooth: Bluetooth3.0/4.0 IBeacon.
1-MicroUSB (Suporta OTG & Carregador);
1-SIM card slot;
Bateria: 3.6V/5200mAh;
Impressora: 58mm;
Alimentação: Carregador: DC5V/2A (acompanha).
01 - Impressora
01 - Adaptador de Energia, Padrão Brasileiro;
01 - Cabo USB.

10.1 DEFINIÇÃO E AVALIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS (SÉRIOS) E OUTROS EVENTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA

10.1.1 ERROS NO DIAGNÓSTICO / DETECÇÃO DO ANALITO DE INTERESSE

Resultados negativos podem indicar “falso-negativo”, pois o paciente está infectado, mas pode estar em janela imunológica quando ainda não produziu carga viral em níveis detectáveis. Havendo sintomatologia ou suspeita de infecção, recomenda-se que o teste seja repetido no dia seguinte e realizar a confirmação através do teste de PCR.

10.1.2 EVENTO ADVERSO GRAVE (SAE)

Qualquer evento adverso que levar a qualquer um dos seguintes fatores:

- a) um óbito.
- b) deterioração grave na saúde do sujeito que resultou em qualquer um dos seguintes: doença ou lesão com risco de vida.
- c) comprometimento permanente de uma estrutura corporal ou de uma função corporal.
- d) hospitalização ou prolongamento da hospitalização do paciente.
- e) intervenção médica ou cirúrgica para prevenir doenças ou lesões com risco de vida ou comprometimento permanente de uma estrutura ou função do corpo.
- f) doença crônica.
- g) sofrimento fetal, morte fetal ou deficiência física ou mental congênita ou defeito de nascença.

Nota: a internação planejada por condição preexistente, ou procedimento exigido pela CIP, sem grave

deterioração do estado de saúde do sujeito, não é considerada SAE.

10.1.3 EFEITO ADVERSO DO DISPOSITIVO (ADE) (ISO14155)

O Evento Adverso relacionado ao uso do dispositivo médico em investigação, incluirá: Qualquer evento adverso resultante de insuficiências ou deficiências nas instruções de uso, no posicionamento, na implantação, na instalação, na operação, ou por qualquer mau funcionamento do dispositivo médico em investigação.

Incluirá também, qualquer evento que seja resultante de um erro de uso ou uso indevido intencional.

Verificar nos documentos essenciais do Anexo E.1.27 denominado FMEA ESPECTRO, conforme ISO 14155. A empresa mantém e disponibiliza os formulários durante todo o processo de pesquisa.

10.1.4 DEFICIÊNCIA DO DISPOSITIVO MÉDICO (Art. 2 Abs 59 MDR)

A deficiência ou inadequação do dispositivo médico estará relacionado com a sua identidade, qualidade, durabilidade, confiabilidade, segurança ou desempenho, tais como, mau funcionamento, mau uso ou erros de utilização e rotulagem inadequada.

Verificar nos documentos essenciais do Anexo E.1.27 denominado FMEA ESPECTRO, conforme ISO 14155. A empresa mantém e disponibiliza os formulários durante todo o processo de pesquisa.

10.1.5 EFEITO ADVERSO GRAVE DO DISPOSITIVO (SADE) (ISO14155)

Efeito adverso relacionado ao dispositivo que resultar em qualquer uma das consequências características de um evento adverso grave.

Verificar nos documentos essenciais do Anexo E.1.27 denominado FMEA ESPECTRO, conforme ISO 14155. A empresa mantém e disponibiliza os formulários durante todo o processo de pesquisa.

10.1.6 EFEITO ADVERSO INESPERADO GRAVE DO DISPOSITIVO (USADE):

Efeito adverso grave do dispositivo que, pela sua natureza, incidência, gravidade ou consequências não for identificado na versão mais atual do relatório de análise de risco.

Nota: “esperado ou antecipado” é caracterizado como um efeito que, pela sua natureza, incidência, gravidade ou consequências foi previamente identificado no relatório de análise de risco.

Verificar nos documentos essenciais do Anexo E.1.27 denominado FMEA ESPECTRO, conforme ISO 14155. A empresa mantém e disponibiliza os formulários durante todo o processo de pesquisa.

10.1.7 RELAÇÃO CAUSAL DA SAE (MDCG 2020-10/1)

Uma relação causal em relação ao dispositivo médico ou ao procedimento da investigação deve ser classificada pelo PI e pelo Patrocinador da seguinte forma:

- **Não relacionado:** A relação com o dispositivo ou procedimentos pode ser excluída.

- **Possível:** A relação com o uso do dispositivo investigacional é fraca, mas não pode ser descartada completamente. Causas alternativas também são possíveis.
- **Provável:** A relação com o uso do dispositivo investigacional parece relevante e/ou o evento não pode ser razoavelmente explicado por outra causa.
- **Relação causal:** O evento grave está associado ao dispositivo investigacional ou a procedimentos além de qualquer dúvida razoável.

10.2 DOCUMENTAÇÃO E RELATÓRIOS EM INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DE CATEGORIA C DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

As **deficiências do dispositivo** e todos os **eventos adversos (AE)**, incluindo todos os **eventos adversos graves (SAE)**, são coletados, totalmente investigados e documentados no documento de origem e CRF apropriado durante todo o período de investigação, ou seja, desde o consentimento informado do paciente até o último procedimento específico de CIP, incluindo um período de acompanhamento de segurança.

- A documentação de EAs (incluindo SAEs) pelo PI inclui diagnóstico ou sintomas, datas de início e término do evento, tratamento do evento, resolução do evento, avaliação da gravidade e relação causal com o MD e/ou procedimento de investigação (Art. 32 ClinO-MD, ISO14155).
- A documentação dos DDs pelo PI inclui a descrição do evento, data de início, informações do dispositivo de investigação, ação tomada em relação ao dispositivo de investigação e se o DD levou a um EA.

10.2.1 EVENTOS ADVERSOS PREVISÍVEIS E EFEITOS ADVERSOS PREVISTOS DO DISPOSITIVO

Verificar nos documentos essenciais do Anexo E.1.27 denominado FMEA ESPECTRO, conforme ISO 14155.

10.2.2 RELATO DE EVENTOS ADVERSOS (SÉRIOS), DEFICIÊNCIAS DO DISPOSITIVO E OUTROS EVENTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA

Verificar nos documentos essenciais do Anexo E.1.27. denominado FMEA ESPECTRO, conforme ISO 14155.

A empresa mantém e disponibiliza os formulários durante todo o processo de pesquisa.

Reporte ao Patrocinador:

Os seguintes eventos devem ser relatados ao Patrocinador pelo PI (ou representante autorizado) dentro de 24 horas após tomar conhecimento do evento:

- Todos os SAEs.

- Perigos para a saúde que requerem medidas.
- Deficiências do dispositivo.

O Patrocinador avaliará os SAEs quanto à causalidade e gravidade. As deficiências do dispositivo também são avaliadas quanto ao seu potencial para levar a um SAE (DD com potencial SADE).

10.2.3 ACOMPANHAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS (SÉRIOS)

Na ocorrência médica desfavorável em um paciente ou participante de investigação clínica a quem um produto farmacêutico foi administrado e/ou um dispositivo médico testado, que não tenha necessariamente uma relação causal com tal tratamento, é caracterizado um evento adverso (EA), que pode ser qualquer sinal desfavorável e indesejado (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um medicamento e/ou dispositivo médico (experimental), seja relacionada ou não com o medicamento e/ou dispositivo médico (experimental), será devidamente anotado no Formulário de Notificação de Eventos Adversos, disponibilizado pelo órgão regulatório Sanitário Anvisa e também contido conforme ISO 14155 nos itens E.125 e E.1.26.

10.3 DOCUMENTAÇÃO E RELATÓRIOS EM INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DE CATEGORIA A DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

As deficiências do dispositivo (DD) e todos **os eventos adversos (AE)**, incluindo todos **os eventos adversos graves (SAE)**, são coletados, totalmente investigados e documentados no documento de origem e no formulário de relatório de caso apropriado (CRF) durante todo o período de investigação, ou seja, a partir do consentimento informado do paciente até o último procedimento específico de CIP, incluindo um período de acompanhamento de segurança.

- A documentação de EAs (incluindo SAEs) pelo PI inclui diagnóstico ou sintomas, datas de início e término do evento, tratamento do evento, resolução do evento, avaliação da gravidade e relação causal com o MD e/ou procedimento de investigação (Art. 32 ClinO-MD, ISO 14155).
- A documentação dos DDs pelo PI inclui a descrição do evento, data de início, informações do dispositivo de investigação, ação tomada em relação ao dispositivo de investigação e se o DD levou a um EA. O Patrocinador deve revisar todos os DDs e determinar e documentar por escrito se eles poderiam ter levado a um SAE (DD com potencial SADE) (Art 32. ClinO-MD, ISO 14155).

10.3.1 EVENTOS ADVERSOS PREVISÍVEIS E EFEITOS ADVERSOS PREVISTOS DO DISPOSITIVO

Verificar nos documentos essenciais do Anexo E.1.27. denominado FMEA ESPECTRO, conforme ISO 14155.

10.3.2 RELATO DE EVENTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA

Reporte ao Patrocinador:

Todos os SAEs, deficiências do dispositivo e riscos à saúde que exigem medidas são relatadas ao Patrocinador pelo PI (ou representante autorizado) dentro de 24 horas após tomar conhecimento do evento. As deficiências do dispositivo são avaliadas quanto ao seu potencial para levar a um SAE. DD são avaliados quanto ao seu potencial para levar a uma SAE.

Reporte ao Comitê de Ética Competente:

O Patrocinador relata imediatamente ao CEC qualquer evento adverso grave que tenha uma relação causal com o MD, comparador ou procedimento/método de teste ou onde uma relação causal pareça ser possível (Art. 33 ClinO-MD).

A fim de garantir a notificação imediata, o Patrocinador pode enviar inicialmente uma notificação incompleta, se os perigos de segurança e saúde exigirem medidas a serem tomadas imediatamente durante a condução do procedimento.

O Patrocinador notifica a CEC no prazo de 2 dias sobre essas medidas e as circunstâncias que as tornaram necessárias (Art. 34 ClinO-MD).

10.4 AVALIAÇÃO, NOTIFICAÇÃO E RELATÓRIO SOBRE O USO DE FONTES DE RADIAÇÃO

O item E.1.31 explicita a conformidade do aparelho utilizado pelo laboratório CEDLAB CENTRO DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL LTDA. e o Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual de Maringá.

11. MÉTODOS ESTATÍSTICOS

11.1 JUSTIFICATIVA PARA DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Para determinação do tamanho da amostra, pode-se considerar o estudo de A'Hern (2001), o qual apresenta tabelas para o tamanho mínimo para ensaios nesta fase, baseadas na distribuição binomial exata, ao invés de aproximações pela normal.

Neste cálculo, o tamanho da amostra é dado por:

$$\text{Tamanho da amostra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

Durante a fase pré-clínica buscamos definir alguns dados que serão aplicados como estimativa do tamanho ideal da amostra. Sendo assim utilizaremos as constantes obtidas:

Desenvolvendo os cálculos, tem-se que:

Incógnita	Descrição	Valor numérico
N	Número de Amostras	Infinito ou desconhecido
z	Escore	1,960
e	Margem de erro	0,058
p	Proposição	0,90

Ou seja, para um intervalo de 95% e confiança de [87,6; 91,5], obtemos um escore z de 1,960, de acordo com a tabela abaixo:

Graus de liberdade	DISTRIBUIÇÃO DE STUDENT: St(n) VALORES CRÍTICOS DE t tais que $P(-t_c < t < t_c) = 1 - p$															Graus de liberdade
	p = 90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	5%	4%	2%	1%	0,2%	0,1%	
1	0,158	0,325	0,510	0,727	1,000	1,376	1,963	3,078	6,314	12,706	15,894	31,821	63,657	318,309	636,619	1
2	0,142	0,289	0,445	0,617	0,816	1,061	1,386	1,886	2,920	4,303	4,849	9,925	22,327	31,598	63,657	2
3	0,137	0,277	0,424	0,584	0,765	0,978	1,250	1,638	2,353	3,182	3,482	4,541	5,841	10,214	12,924	3
4	0,134	0,271	0,414	0,569	0,741	0,941	1,180	1,533	2,132	2,776	2,998	3,747	4,604	7,173	8,610	4
5	0,132	0,267	0,408	0,559	0,727	0,920	1,156	1,476	2,015	2,571	2,756	3,365	4,032	5,893	6,869	5
6	0,131	0,265	0,404	0,553	0,718	0,906	1,134	1,440	1,943	2,447	2,612	3,143	3,707	5,208	5,959	6
7	0,130	0,263	0,402	0,549	0,711	0,896	1,119	1,415	1,895	2,365	2,517	2,998	3,499	4,785	5,408	7
8	0,130	0,262	0,399	0,546	0,706	0,889	1,108	1,397	1,860	2,306	2,449	2,896	3,365	4,501	5,041	8
9	0,129	0,261	0,398	0,543	0,703	0,883	1,100	1,383	1,833	2,262	2,398	2,821	3,250	4,297	4,781	9
10	0,129	0,260	0,397	0,542	0,700	0,879	1,093	1,372	1,812	2,228	2,359	2,764	3,169	4,144	4,587	10
11	0,129	0,260	0,396	0,540	0,697	0,876	1,088	1,363	1,796	2,201	2,328	2,718	3,106	3,025	4,437	11
12	0,128	0,259	0,395	0,539	0,695	0,873	1,083	1,356	1,782	2,179	2,303	2,681	3,055	2,930	4,318	12
13	0,128	0,259	0,394	0,538	0,694	0,870	1,079	1,350	1,771	2,160	2,282	2,650	3,012	2,852	4,221	13
14	0,128	0,258	0,393	0,537	0,692	0,868	1,076	1,345	1,761	2,145	2,264	2,624	2,977	2,787	4,140	14
15	0,128	0,258	0,393	0,536	0,691	0,866	1,074	1,341	1,753	2,131	2,248	2,602	2,947	2,733	4,073	15
16	0,128	0,258	0,392	0,535	0,690	0,865	1,071	1,337	1,746	2,120	2,235	2,583	2,921	2,686	4,015	16
17	0,128	0,257	0,392	0,534	0,689	0,863	1,069	1,333	1,740	2,110	2,224	2,567	2,898	2,646	3,965	17
18	0,127	0,257	0,392	0,534	0,688	0,862	1,067	1,330	1,734	2,101	2,214	2,552	2,878	2,610	3,922	18
19	0,127	0,257	0,391	0,533	0,688	0,861	1,066	1,328	1,729	2,093	2,205	2,539	2,861	2,579	3,883	19
20	0,127	0,257	0,391	0,533	0,687	0,860	1,064	1,325	1,725	2,086	2,197	2,528	2,845	2,552	3,850	20
21	0,127	0,257	0,391	0,532	0,686	0,859	1,063	1,323	1,721	2,080	2,189	2,518	2,831	2,527	3,819	21
22	0,127	0,256	0,390	0,532	0,686	0,858	1,061	1,321	1,717	2,074	2,183	2,508	2,819	2,505	3,785	22
23	0,127	0,256	0,390	0,532	0,685	0,858	1,060	1,319	1,714	2,069	2,177	2,500	2,807	2,485	3,752	23
24	0,127	0,256	0,390	0,531	0,685	0,857	1,059	1,318	1,711	2,064	2,172	2,492	2,797	2,467	3,719	24
25	0,127	0,256	0,390	0,531	0,684	0,856	1,058	1,316	1,708	2,060	2,166	2,485	2,787	2,450	3,686	25
26	0,127	0,256	0,390	0,531	0,684	0,856	1,058	1,315	1,706	2,056	2,162	2,479	2,779	2,435	3,653	26
27	0,127	0,256	0,389	0,531	0,684	0,855	1,057	1,314	1,703	2,052	2,158	2,473	2,771	2,421	3,620	27
28	0,127	0,256	0,389	0,530	0,684	0,855	1,056	1,313	1,701	2,048	2,154	2,467	2,763	2,408	3,588	28
29	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,854	1,055	1,311	1,699	2,045	2,150	2,462	2,756	2,396	3,556	29
30	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,854	1,055	1,310	1,697	2,042	2,147	2,457	2,750	2,385	3,525	30
35	0,126	0,255	0,388	0,529	0,682	0,852	1,052	1,306	1,690	2,030	2,133	2,438	2,724	2,340	3,490	35
40	0,126	0,255	0,388	0,529	0,681	0,851	1,050	1,303	1,684	2,021	2,123	2,423	2,704	2,307	3,450	40
50	0,126	0,254	0,387	0,528	0,679	0,849	1,047	1,299	1,676	2,009	2,109	2,403	2,678	2,261	3,404	50
60	0,126	0,254	0,387	0,527	0,679	0,848	1,045	1,296	1,671	2,000	2,099	2,390	2,660	2,232	3,369	60
120	0,126	0,254	0,386	0,526	0,677	0,845	1,041	1,289	1,658	1,980	2,078	2,358	2,617	2,160	3,326	120
=	0,126	0,253	0,524	0,674	0,842	0,842	1,036	1,282	1,645	1,960	2,054	2,326	2,578	2,090	3,291	=
	p = 90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	5%	4%	2%	1%	0,2%	0,1%	

Fonte: Azedo, Paulo Roberto Medeiros de. *Introdução à Estatística [recurso eletrônico]*. 3ª edição – Natal, RN: EDUFERN, 2016.

ESTIMANDO-SE:

SENSIBILIDADE IGUAL A 83,87%

ESPECIFICIDADE DE 91,07%

ACURÁCIA FOI DE 90%

Contudo,

$$\text{Tamanho da Amostra} = z^2 \cdot p(1-p) / e^2$$

$$\text{Tamanho da Amostra} = (1,96)^2 \cdot 0,90(1-0,90) / (0,058)^2$$

$$\text{Tamanho da Amostra} = 102,78$$

Ou seja, para a coleta final estima-se 103 participantes

Confirmando-se os cálculos acima, o **tamanho ideal de amostra para uma população desconhecida** é confirmado na figura a seguir com um print do Software Statdisk (figuras 01 e 02), que realiza exatamente o cálculo apresentado na equação anterior (Nunes, 1998).


Statdisk Online
Triola Statistics Series

Analysis ▾
Resampling ▾
Data ▾
Data Sets ▾

Home

Sample Size Determination: Estimate Proportion

Confidence Level:

Margin of Error, E:

Estimate of p:

Population Size, N:

Evaluate

Figura 01.

Sample Editor
Results

Copy
Download

Required Sample Size is: 103

Assumed either infinite population or the population was sampled with replacement.

Figura 02.

Assim, o tamanho da amostra será de 103 indivíduos, uma vez que é suficiente para determinar uma *acurácia* de 90%, considerando um nível de confiança de 95% e poder de 90%. Este resultado também está de acordo com Nunes (1998) considerando uma margem de erro, *e*, de aproximadamente 5%.

Justificativas Explicitadas:

Sobre a determinação do tamanho de amostra para o ensaio clínico, será considerado o mínimo de 20% de partícipes, ou seja, dos 103 participantes, caso o número de pessoas qualificadas para receber o acompanhamento seja menor que 20%, o número de participantes será gradativamente ampliado, para que se atinja o mínimo desejado.

Baseada na resposta esperada, nos dados pré-clínicos, o ideal quando realizado o exame de PCR é que seja feito de 3 a 7 dias após o primeiro sintoma de Covid-19. Por isso, durante a fase que ocorrerá em 7 dias, os participantes serão acompanhados diariamente efetuando novamente o teste e corroborando a informação.

11.2 CRITÉRIOS ESTATÍSTICOS DE ENCERRAMENTO DA INVESTIGAÇÃO

Os critérios estatísticos para o encerramento da investigação tendo em vista o princípio lógico deste ensaio clínico é saber a incidência de complicações da doença e acompanhá-los no período de incubação viral ou ausência de vírus.

Serão caracterizados critérios estatísticos para o encerramento da investigação:

- Perfazer os dias previstos para a coleta de dados até o término do acompanhamento.
- Acompanhamento dos casos positivos (detectados) o valor de incidência % da infecção para Oclusão dos Grupos.
- Para o estudo geral a consecução de % dos participantes.

11.2.1 POPULAÇÕES DE ANÁLISE

Todas as pessoas que por livre vontade adentrar-se ao Laboratório de Análises Clínicas CEDLAB CENTRO DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL LTDA. e o Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual de Maringá, para efetuar exames de PCR serão convidados a participarem do estudo de forma individual.

Todos os indivíduos que preencham os critérios de inclusão serão elegíveis para a investigação clínica:

- a) Sujeitos com idade igual ou superior a 18 anos e que desconhecem a infecção pela COVID-19.
- b) Estiver de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- c) Ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os resultados dos estudos clínicos serão analisados considerando-se dois possíveis conjuntos de dados. O primeiro conjunto, definido pela intenção de tratar, referido pela sigla ITT (intention-to-treat), incluirá toda a população randomizada independente de desistências, perdas ou falta de adesão ao tratamento.

O segundo conjunto incluirá somente os pacientes que completarem o tratamento e que não cometerem nenhuma violação de protocolo, ou seja, é um sub-conjunto do anterior, referido pela sigla PP (per-protocolol). Assim, a análise estatística será realizada pelos dois métodos para obter resultados robustos e consistentes.

11.2.2 ANÁLISE PRIMÁRIA

A análise primária se dará da seguinte forma, durante os sete dias da investigação, após o primeiro teste PCR e SPC forem Positivo e Detectado, respectivamente, utilizando-se os critérios abaixo nos dias 1 a 7 ou até o término do acompanhamento:

1. Repetir o teste.

2. Realizar perguntas sobre como foi o dia anterior (alimentação, uso de medicamentos, sintomas).
3. E descrever se o paciente observou algum outro fator que acha conveniente relatar.
4. Tais resultados serão devidamente planilhados, avaliados e arquivados.

11.2.3 DESVIO(S) DO PLANO ESTATÍSTICO ORIGINAL

Não serão aceitos desvios no Plano de Investigação Clínica.

11.2.4 TRATAMENTO DE DADOS PERDIDOS E DESISTÊNCIAS

Os pacientes desistentes, segundo os critérios descritos no item 8.2 INTERVENÇÕES CONCOMITANTES (TRATAMENTOS), forem desligados da investigação clínica, terão os documentos devidamente arquivados conforme ISO 14155 itens E.2.10, E.2.13, E.2.19, E.2.20, E.2.21 e E.2.26.

12. GARANTIA E CONTROLE DE QUALIDADE

O Software Avaliado conta com recurso de segurança nativo, pois vem pré-instalado em um terminal que efetua a conexão via Bluetooth com Espectrofotômetro infravermelho.

Com recursos para aquisição de dados, calibração e desenvolvimento de métodos, gerenciamento de usuários e previsão em tempo real. podendo processar dados e construir modelos quimiométricos completos usando algoritmos de regressão e classificação, incluindo PCA, PLS, Spectral Match Value e análises de bloco móvel. As previsões do modo de lote em dados armazenados também são suportadas. Todos os documentos correspondentes à empresa, bem como os envolvidos no processo de Investigação Clínica, encontram-se armazenados em arquivo online, bem como uma cópia física no armário da sala do Administrativo, conforme descrito no Manual da Qualidade (BPF-05).

Conforme item E.1.16 os registros e avaliações ficarão anexados na pasta de documentos essenciais estão disponíveis para consultas e avaliações de todo o procedimento executado de acordo com a ISO 14155, E.2 - documentos essenciais durante o processo de investigação clínica, dos itens E.2.5, E.2.8, E.2.9, E.2.10, E.2.11, E.2.12, E.2.13, E.2.14, E.2.15, E.2.16, E.2.17, E.2.19, E.2.20, E.2.21, E.2.22, E.2.23, E.2.24 e E.2.25.

12.1 MANUSEIO DE DADOS E MANUTENÇÃO/ARQUIVAMENTO DE REGISTROS

12.1.1 FORMULÁRIOS DE RELATÓRIO DE CASO

Os formulários relativos ao MANUSEIO DE DADOS E MANUTENÇÃO/ARQUIVAMENTO DE REGISTROS foram delegados atributos de responsabilidade em conformidade com a ISO 14155 A(s) pessoa(s) autorizada(s) pelo PI a inserir os dados no CRF deve(m) estar listada(s) no log de delegação para ter acesso aos dados dos relatórios de casos mantidos na parte física e anexado nos itens digitais em conformidade com a ISO 14155, no item E.1.25.

Dos documentos essenciais que contém os formulários:

Vital Sign Measurements Form Template_2019.10.30.docx

Telephone-Contact-Form- Template_2019.10.30.docx

Subject-Off- Study-Form-Template_2019.10.30.docx

Serious Adverse Event (SAE) Tracking Log_10.31.2019

Physical-Examination-Form-Template_2019.10.28.docx

Inclusion-Exclusion Checklist_2016.10.20.docx

Informed- Consent- Process-Document- Form-Template_2019.10.28.docx

Medical- History- General- Form- Template_2019.10.28.docx

Note-To- File- Form-Template_2019.10.30.docx

Adverse Event Tracking Log_10.31.2019

Drug Dispensation & Accountability Log_10.28.2019

Electrocardiogram-Results-Form-Template_2019.10.28.docx

Concomitant Medication Log_10.28.2019

Device Accountability Log

Subject Deviation/Unanticipated Problem Tracking Log

Dermographics-Source-Document-Form-Template_2019.10.28.docx

12.1.2 ARQUIVAMENTO DE DOCUMENTOS ESSENCIAIS DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Todos os documentos correspondentes à empresa, bem como os envolvidos no processo de Investigação Clínica, encontram-se armazenados em arquivo online, bem como uma cópia física no armário da sala do Administrativo, conforme descrito no POP-05.

12.2 GERENCIAMENTO DE DADOS

12.2.1 SISTEMA DE GERENCIAMENTO DE DADOS

O Software Avaliado conta com recurso de segurança nativo, pois vem pré-instalado em um terminal que efetua a conexão via Bluetooth com Espectrofotômetro Infravermelho, com recursos para aquisição de dados, calibração e desenvolvimento de métodos, gerenciamento de usuários e previsão em tempo real, podendo processar dados e construir modelos quimiométricos completos usando algoritmos de regressão e classificação, incluindo PCA, PLS, Spectral Match Value e análises de bloco móvel. As previsões do modo de lote em dados armazenados também são suportadas.

12.2.2 SEGURANÇA DE DADOS, ACESSO E BACKUP

Os backups dos dados armazenados são suportados. Todos os documentos correspondentes à empresa, bem como os envolvidos no processo de Investigação Clínica, encontram-se armazenados em arquivo on line,

bem como uma cópia física no armário da sala do Administrativo, conforme descrito no Manual da Qualidade (BPF-05).

Conforme item E.1.16 os registros e avaliações ficarão anexados na pasta de documentos essenciais estão disponíveis para consultas e avaliações de todo o procedimento executado de acordo com a ISO 14155, E.2 - documentos essenciais durante o processo de investigação clínica, dos itens E.2.5, E.2.8, E.2.9, E.2.10, E.2.11, E.2.12, E.2.13, E.2.14, E.2.15, E.2.16, E.2.17, E.2.19, E.2.20, E.2.21, E.2.22, E.2.23, E.2.24 e E.2.25.

12.2.3 ANÁLISE E ARQUIVAMENTO/VALIDAÇÃO DE DADOS ELETRÔNICOS E CENTRAIS

Todos os documentos correspondentes à coleta e a análise Espectral, bem como os envolvidos no processo de Investigação Clínica, encontram-se armazenados em arquivo online, bem como uma cópia física no armário da sala do Administrativo, conforme descrito no Manual da Qualidade (BPF-05).

Conforme item E.1.16 os registros e avaliações ficarão anexados na pasta de documentos essenciais estão disponíveis para consultas e avaliações de todo o procedimento executado de acordo com a ISO 14155, E.2 - documentos essenciais durante o processo de investigação clínica, dos itens E.2.5, E.2.8, E.2.9, E.2.10, E.2.11, E.2.12, E.2.13, E.2.14, E.2.15, E.2.16, E.2.17, E.2.19, E.2.20, E.2.21, E.2.22, E.2.23, E.2.24 e E.2.25.

12.3 AUDITORIAS E INSPEÇÕES

Todos os documentos correspondentes à empresa, bem como os envolvidos no processo de Investigação Clínica, encontram-se armazenados em arquivo online, bem como uma cópia física no armário da sala do Administrativo, conforme descrito no Manual da Qualidade (BPF-05) e Procedimento Operacional Padrão POP-18.

Além dos documentos correspondentes à coleta e a análise Espectral, bem como os envolvidos no processo de Investigação Clínica, encontram-se armazenados em arquivo online, bem como uma cópia física no armário da sala do Administrativo, conforme descrito no Manual da Qualidade (BPF-05).

Conforme item E.1.16 os registros e avaliações ficarão anexados na pasta de documentos essenciais estão disponíveis para consultas e avaliações de todo o procedimento executado de acordo com a ISO 14155, E.2 - documentos essenciais durante o processo de investigação clínica, dos itens E.2.5, E.2.8, E.2.9, E.2.10, E.2.11, E.2.12, E.2.13, E.2.14, E.2.15, E.2.16, E.2.17, E.2.19, E.2.20, E.2.21, E.2.22, E.2.23, E.2.24 e E.2.25. Encontram-se a disposição para devidas auditorias.

12.4 CONFIDENCIALIDADE, PROTEÇÃO DE DADOS

Estando em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), Lei nº 13.709/2018, foi promulgada para proteger os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade e a livre formação da personalidade de cada indivíduo. e mantendo as Boas Práticas de Fabricação e Engenharia de Software (BPX) revisão 03.

Os dados da investigação ficaram armazenados em um registro de dados:

- Na nuvem de TheLabconsumerphysic com as STRINGS e Assinaturas Espectrais das coletas de cada indivíduo criptografado e gerenciado por login e senha.
- Na nuvem de drive.google com as STRINGS e Assinaturas Espectrais das coletas de cada indivíduo criptografado e gerenciado por login e senha.
- No arquivo físico da empresa GlucoScanWatch® com as STRINGS e Assinaturas Espectrais das coletas de cada indivíduo criptografado e gerenciado por login e senha.

Somente os dados físicos de papéis tais como, termos de consentimento CRF e demais formulários, também dados do comparador, não sendo ou ficando amostras físicas das coletas com compostos orgânicos e ou genéticos coletados, pelo período de 1 ano.

13. FINANCIAMENTO E APOIO

O financiamento é garantido pelo patrocinador denominado GlucoScanWatch®, devidamente inscrita no CNPJ: 38.127.808/0001-07, que disponibilizou em conta bancária o montante suficiente para execução do ensaio. Conforme explicitado em itens E.1.34 E.1.32 E.1.14 dos documentos essenciais.

14. CERTIFICADO DE SEGURO DOCUMENTOS

Mantido na parte física e anexado nos itens digitais em conformidade com a ISO 14155, no item E.1.1. dos documentos essenciais sob Apólice: 15414.002527/2008-40.

15. REFERÊNCIAS

ABNT NBR ISO 14155:2020. Investigação clínica de dispositivos médicos para seres humanos — Boas Práticas Clínicas.

ABNT NBR ISO 15223:2012. Dispositivos médicos — Símbolos a serem usados com rótulos de dispositivos médicos, rotulagem e informações a serem fornecidas.

ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1): GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6(R2). Versão vigente do Passo 4 de 9 de novembro de 2016. Anvisa.

Resolução - RDC nº 69 de 8 de dezembro de 2014.

Resolução - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019.

Instrução Normativa - IN nº 43, de 21 de agosto de 2019.

Instrução Normativa - IN nº 47, de 21 de agosto de 2019.

GAMP 5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems.

PIC/S Guidance on Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments (PI 011- 3) -September 2007 (disponível no sítio <http://www.picscheme.org>).

FDA Guidance for Industry Part 11, Electronic Records/Electronic Signatures-Scope and Application (August 2003).

Dicionário Prático de Informática, Microsoft, 2000.

Resolução - RDC nº 69 de 08 de dezembro de 2014 - que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

Resolução - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019 - que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Instrução Normativa - IN nº 43, de 21 de agosto de 2019 - que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos.

Instrução Normativa - IN nº 47, de 21 de agosto de 2019 - que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação.

Resolução - RDC no 27 de 2011 da Anvisa.

Resolução - RDC no 349 de 2020 da Anvisa.

Resolução - RDC no 356 de 2020 da Anvisa.

Instrução - Portaria no 54 de 2016 do Inmetro.

Instrução - Guia 33 2020 versão I.

ABNT NBR ISO 14971:2020 Aplicação de Gerenciamento de Risco a dispositivos Médicos.

ABNT NBR IEC 60601-1:2016.

OCP 0120 Certificação de Produtos.

Almeida Junior, J.N. *et al.* 2014. "Aplicação da Tecnologia de Espectrometria de Massa Maldi-Tof em Laboratórios de Microbiologia Clínica". *SBM in Foco-Revista da Sociedade Brasileira de Microbiologia* Ano 5, nº 23. São Paulo: SBM: 10-16.

CHEN, JUN *et al.* Respostas imunes celulares à infecção grave por Coronavírus da síndrome respiratória aguda (SARS-CoV) em camundongos senescentes BALB / c: células T CD4⁺ são importantes no controle da infecção por SARS-CoV. *Journal of Virology*, Feb. 2010, p. 1289–1301 Vol. 84, No. 3.

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 2020. "The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming It SARS-CoV-2". *Nature Microbiology* 5 (4): 536–44.

Guarner, Jeannette. 2020. "Three Emerging Coronaviruses in Two Decades". *American Journal of Clinical Pathology* 153 (4): 420–21.

Ksiazek, Thomas G., Dean Erdman, Cynthia S. Goldsmith, Sherif R. Zaki, Teresa Peret, Shannon Emery, Suxiang Tong, *et al.* 2003. "A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome". *The New England Journal of Medicine* 348 (20): 1953–66.

METTER TOLEDO, Espectrofotômetros UV/VIS de Cubetas. Instrumentos UV/VIS Robustos para

Resultados Precisos. Disponível em:

<https://www.mt.com/br/pt/home/products/Laboratory_Analytics_Browse/uv-vis-spectrometers/cuvette-uv-vis-spectrometers.html?cmp=sea_68010904&SE=GOOGL&Campaign=MT_ANA-UV/VIS_PT_BR&Adgroup=Spectrophotometer_Broad&bookedkeyword=%2Bespectrofot%C3%B4metro&matchtype=b&adtext=241556995633&placement=&network=g&kclid=_k_Cj0KCQjw2PP1BRCiARIsAEqv-pQZaiZa4dq2P_QS8DGEI_gp-K11ZojfPb3vs7jinxobZfy3fLW4locaAtsuEALw_wcB_k_&gclid=Cj0KCQjw2PP1BRCiARIsAEqv-pQZaiZa4dq2P_QS8DGEI_gp-K11ZojfPb3vs7jinxobZfy3fLW4locaAtsuEALw_wcB>. Acesso em: 02/06/2020.

Ministério da Saúde- Coronavírus Brasil. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 02/06/2020.

PFARMA, Confira os testes rápidos para Coronavírus aprovados pela Anvisa [Pfarma.com.br](https://pfarma.com.br) em 02/06/2020. Disponível em:

<<https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/legislacao-farmaceutica/5295-teste-rapido-coronavirus-anvisa.html>>. Acesso em: 02/06/2020.

Richardson, Safiya, Jamie S. Hirsch, MangalaNarasimhan, James M. Crawford, Thomas McGinn, Karina W. Davidson, and the Northwell COVID-19 Research Consortium, *et al.* 2020. "Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, abril. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>>.

Siddiqi, Hasan K., e Mandeep R. Mehra. 2020. "COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal". *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*.

WHO, 2020a. WHO. Situation report - 133 Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Acessado 02 de junho de 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10>.

WHO, 2020b. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Acessado 5 de maio de 2020. <[https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)>.

William G Glass *et al.* Mecanismos de defesa do hospedeiro após infecção pulmonar por síndrome respiratória aguda por coronavírus (SARS-CoV) em ratos. *J Immunol*. 15 de setembro de 2004; 173 (6): 4030-9. doi: 10.4049 / jimmunol.173.6.4030.

Wu, Zunyou, e Jennifer M. McGoogan. 2020. "CharacteristicsofandImportantLessonsfromtheCoronavirusDisease 2019 (COVID-19) Outbreak in China". *JAMA*. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>>. Acesso em: 03/06/2020.

Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, GuohuiFan, Ying Liu, Zhibo Liu, JieXiang, *et al.* 2020. "ClinicalCourseandRiskFactors for MortalityofAdult inpatientswith COVID-19 in Wuhan, China: A RetrospectiveCohortStudy". *The Lancet* 395 (10229):10, 54–62.

Zhou, Peng, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao-Rui Si, *et al.* 2020. "A Pneumonia Outbreak Associated with a New CoronavirusofProbableBatOrigin". *Nature*579 (7798): 270–73.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378969/>

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.analchem.0c04608#>

<file:///C:/Users/User/Desktop/ESPECTROSCOPIA%20OPTICA%20CONCEITO%20COVID.pdf>

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-08926-3>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566321000403?via%3Dihub#appsec1>