

# Artefato destinado a reduzir o tempo de relato de evento adverso no desenvolvimento de vacinas

## Article to reduce the adverse event reporting time in the development of vaccines

**Aletheia Soares Sampaio<sup>1</sup>**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4032-9738>

**Celso Machado Júnior<sup>2</sup>**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3835-2979>

**Juliana Augusta Albieri Dominato<sup>3</sup>**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9967-6937>

**Luís Carlos Alves de Oliveira<sup>4</sup>**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8515-4049>

### Resumo

O desenvolvimento de vacinas envolve a necessidade de se controlar todos os eventos adversos, visando monitorar a segurança do produto sob investigação de forma ágil e acurada. **Objetivo:** Esta pesquisa desenvolve um artefato destinado a reduzir o tempo de relato dos Eventos Adversos em um ensaio clínico para desenvolvimento de vacinas. **Metodologia:** Utilizou-se o *Design Science Research* como técnica condutora da investigação, com a finalidade de estabelecer um artefato destinado a encontrar uma solução para o problema apresentado no objetivo. Utilizou-se técnicas do *Lean* e do *Six sigma* como ferramentas de melhoria no processo de relato de Eventos Adversos, em um ensaio clínico fase 3 para desenvolvimento de uma vacina. **Resultados:** Como resultado da pesquisa, o artefato proposto proporcionou uma redução do tempo médio do relato de Evento Adverso de 30 dias para 6 dias, e redução do desvio padrão de 33 dias para 6 dias. Desta forma, o tempo total no processo de relato do Evento Adverso passou a apresentar-se em conformidade com o protocolo do centro de pesquisas, proporcionando agilidade no processo, garantindo maior segurança, e qualidade de informação, aos colaboradores envolvidos. **Conclusão:** A combinação de ferramentas do *Lean* e *Six sigma* associado com ferramentas de controle como a carta controle, o *Kanban* e aplicação de formulário no padrão de *Check List* se apresentou como estratégia adequada para a gestão do tempo de relato de Evento Adverso, podendo ser um recurso satisfatório para otimização de processos em pesquisa clínica ou outros na área de saúde.

**Palavras-chave:** instituto de pesquisa; gestão da qualidade; confiabilidade dos dados.

### Abstract

The development of vaccines involves the need to control all adverse events, in order to monitor product safety under investigation in an agile and accurate manner. **Objective:** This research develops an artifact designed to reduce the reporting time of Adverse Events in a clinical trial for vaccine development. **Methodology:** Design Science Research was used as a conducting technique for the investigation, with the purpose of establishing an artifact designed to find a solution to the problem presented in the objective. Lean and Six sigma techniques were used as improvement tools in the Adverse Events reporting process in a phase 3 clinical trial for developing a vaccine. **Results:** As a result of the research, the proposed artifact reduced the average time of Adverse Event reporting from 30 days to 6 days and reduced the standard deviation from 33 days to 6 days. In this way, the total time in the Adverse Event reporting process started to be in compliance with the

<sup>1</sup> Instituição de atuação: IAM / FIOCRUZ-Pernambuco e UPE- Universidade de Pernambuco/ CISAM. Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros. Brasil. E-mail: [aletheiasampaio@gmail.com](mailto:aletheiasampaio@gmail.com)

<sup>2</sup> Professor do Programa de Mestrado Profissional em Inovação no Ensino Superior em Saúde - USCS. São Caetano do Sul, Brasil. E-mail: [celsomachado1@gmail.com](mailto:celsomachado1@gmail.com)

<sup>3</sup> Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil. E-mail: [julianadominato@haoc.com.br](mailto:julianadominato@haoc.com.br)

<sup>4</sup> Faculdade de Educação em Ciências da Saúde - FECS. Empresa - Ótima Estratégia e Gestão. São Paulo, Brasil. E-mail: [atendimento@otimaeg.com.br](mailto:atendimento@otimaeg.com.br)

research center protocol, providing agility in the process, ensuring greater security, and quality of information, for the employees involved. **Conclusion:** The combination of Lean and Six sigma tools associated with control tools such as the control chart, Kanban and application form in the Check List pattern presented itself as an adequate strategy for the management of the Adverse Event reporting time, which can be a satisfactory resource for process optimization in clinical research or others in the health field.

**Keywords:** research institute; quality management; data reliability.

## Introdução

O ensaio clínico se posiciona como uma investigação realizada nos seres humanos a fim de identificar o efeito clínico, farmacológico e/ ou farmacodinâmico de um produto, ou para identificar reações adversas relacionadas a um produto em análise, estabelecendo sua segurança e eficácia <sup>(1)</sup>. O desenvolvimento do ensaio clínico busca identificar eventuais Eventos Adversos (EA), e avaliar se os benefícios superam efeitos indesejáveis <sup>(2)</sup>.

A literatura apresenta pesquisas de EA abordando diferentes temáticas, tais como: introdução de novo medicamento para emagrecimento <sup>(3)</sup>, utilização de Placebos <sup>(4)</sup>, produtos com testosterona <sup>(5)</sup>, relevância da notificação do evento na segurança do paciente <sup>(6)</sup>, de infecção perinatal do 2019-nCoV <sup>(7)</sup>. Esta abrangência de temas pesquisados reflete a importância e a relevância de estudos, com foco de atenção nos protocolos de desenvolvimento de ensaios clínicos e seus Eventos Adversos. Como destacado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) o ensaio clínico se caracteriza como um estudo sistemático apoiado em métodos científicos, estabelecendo a importância de se associar o rigor científico, com a agilidade de se apresentar respostas para a sociedade.

O estudo clínico envolvido no processo de desenvolvimento de vacinas estabelece cuidados e demandas particulares, a fim de garantir alta probabilidade de imunização e baixa ocorrência de EA. Caso as taxas de EA no desenvolvimento de vacinas se

apresentem mais altas que o esperado se deve interromper e avaliar os dados do experimento, a fim de garantir a segurança de seus participantes <sup>(8)</sup>. Contexto este, que envolve a importância de se estabelecer protocolos indicando como se realizar a coleta e o registro dos dados, a fim de garantir a sua qualidade e confiabilidade <sup>(9)</sup>.

A importância e relevância do desenvolvimento do ensaio clínico e o registro em tempo hábil dos respectivos Eventos Adversos relacionados ao produto em estudo, deve estimular o contínuo avanço dos processos, a fim de agilizar a pontualidade da chegada das informações ao patrocinador do produto sob investigação e todas as partes interessadas, visando a segurança dos participantes voluntários da pesquisa e consequentemente, o tempo de resposta para a sociedade. Neste contexto, emana como objetivo desta pesquisa reduzir o tempo de relato dos Eventos Adversos em um ensaio clínico de desenvolvimento de vacinas.

## Materiais e Métodos

A fim de atender ao objetivo da pesquisa adotou-se o *Design Science Research* (DSR) como técnica condutora da investigação. O *Design Science Research* estabelece uma interessante relação entre o rigor da pesquisa científica, e o artefato resultante do estudo <sup>(10)</sup>. Apesar de ser uma técnica ainda em fase de expansão é possível identificar a sua utilização na área da saúde <sup>(11, 12, 13)</sup>.

O DSR propõe o desenvolvimento do experimento em cinco fases, a saber: i) Identificação da necessidade; ii) Concepção lógica do artefato; iii) Desenvolvimento do artefato; iv) Testes iniciais do artefato e; v) Validação do artefato no contexto da área fim<sup>(14, 15, 16)</sup>. O desenvolvimento das fases do DSR foi suportado por um conjunto de ferramentas denominadas de *Six sigma* da qualidade, destinadas a investigação e resolução de problemas operacionais. Adicionalmente, se utilizou de forma consubstanciada as ferramentas referentes ao conceito *Lean* que busca mitigar as perdas e desperdícios dos processos realizados pelas instituições<sup>(17)</sup>.

O *Six sigma* incorpora um conjunto de técnicas de forma estruturada, que se destinam a estabelecer um alto nível de qualidade por meio de uma baixa variabilidade na execução dos processos<sup>(18)</sup> direcionado prioritariamente à redução de custos e padronização dos processos<sup>(19)</sup>. As técnicas empregadas nesta pesquisa são apresentadas de forma associada aos dados encontrados na seção de Resultados, que aparecem na sequência.

A utilização do *Six sigma* na saúde está associada ao trabalho seminal desenvolvido em um hospital americano, com a finalidade de reduzir o tempo de espera nas salas de urgência e emergência, e melhorar o preenchimento dos prontuários médicos<sup>(20)</sup>. No Brasil, a pesquisa começou a ser mais aplicada na área da saúde a partir de 2000<sup>(21)</sup>. O *Six sigma* e o *Lean* se posicionam como um relevante instrumental, empregado a fim de proporcionar a melhoria contínua no desempenho, e na qualidade dos serviços de saúde<sup>(22)</sup>.

O local em que se desenvolveu a pesquisa foi o do Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães, da Fundação Oswaldo Cruz de Pernambuco (IAM/Fiocruz PE), órgão vinculado ao Ministério da Saúde. As atividades foram desenvolvidas junto a uma

equipe de ensaio clínico multicêntrico fase 3 destinada a avaliação da eficácia e segurança de uma vacina. Dentre os produtos resultantes desta instituição, se destaca, a vacina com vírus atenuado contra febre amarela (que foi patenteada), e um estudo fase 3 para comprovação da eficácia e da segurança da vacina quadrivalente contra dengue. O desenvolvimento desta investigação não envolveu o contato com pacientes ou outros atores envolvidos no processo em análise, dispensando assim a necessidade do encaminhamento da pesquisa para aprovação em comitê de ética. Neste contexto, os nomes dos componentes responsáveis pelas ações a serem realizadas foram retirados das figuras.

## Resultados

Esta seção apresenta os dados obtidos no experimento, e as ferramentas utilizadas para coleta e tratamento das informações. Nesse sentido, os dados são apresentados no sequenciamento efetivamente implementado pela instituição pesquisada.

A primeira etapa destinada a identificação da necessidade do artefato analisou a documentação que aborda o fluxo dos relatos de EA não graves de um estudo de desenvolvimento de vacina pelo laboratório, no período de quatro meses (de dezembro de 2018 a março de 2019). Nesta fase do projeto, convencionou-se que os relatos de EA com prazo de mais de sete dias seriam considerados, como em atraso, já que sete dias era o prazo máximo estabelecido no protocolo de pesquisa e recomendado pelo patrocinador. No período de análise, se identificou 144 relatos de EA, sendo que destes 64 (44,4%) se posicionavam com atraso. A investigação sobre a origem do atraso identificou duas causas predominantes. A primeira

relacionada a dificuldade de estabelecer contato telefônico com o paciente (participantes voluntários da pesquisa que haviam sido vacinados com o produto sob investigação), e a segunda em decorrência da dificuldade da equipe médica em estabelecer o contato com o participante em tempo hábil (decorria da grande quantidade de atividades que necessitavam realizar).

A partir da identificação destas primeiras observações, se elaborou um

*Project Charter* destinado a estabelecer metas a serem alcançadas após a aplicação das alterações no processo. O *Project Charter* tem como finalidade gerenciar o escopo das alterações, as atividades a serem desenvolvidas pelos participantes, os recursos envolvidos e prever os prazos de conclusão <sup>(23)</sup>. A Figura 1 apresenta o *Project Charter* do projeto.

**Figura 1.** *Project Charter* para a implantação das melhorias visando redução de tempo de relato de eventos adversos

LEAN SIX SIGMA PROJECT CHARTER					
<b>TITULO DO PROJETO: Redução do tempo de relato de eventos adversos em um ensaio clínico utilizando Lean e Six Sigma</b>					
Processo	relato de EA		Data de Início	mar/19	Green Belt
Depart.	LAVITE - IAM/FIOCRUZ-PE		Data de Conclusão	dez/19	Yellow Belt
CANDIDATOS GREEN BELTS	EQUIPE DE APOIO (Nome, Área)		SPONSOR		
	E		PROJECT CHAMPION		
			DONO DO PROCESSO		
			REVISOR FINANCEIRO		
<b>Objetivos</b>		<b>Indicador</b>	<b>Atual</b>	<b>Meta</b>	<b>% Melhoria</b>
Reduzir o tempo de relato de EAs infor. em contatos com participantes de um ERCT		Número de dias	30 dias	9 dias	30%
Diminuir o tempo total de relato dos Eas ao CRF		N de Eas relatados	64 (61,5%)	45 (43,2%)	30%
Reduzir o número de EAs relatados com atraso (>7 dias)		com atraso			
Tipo de Projeto	Centro	Administrativo	Ganho Financeiro Esperado		
<b>Descrição Detalhada do Problema</b>			<b>Base de Deficiência do Processo</b>		
Atualmente, o relato dos EAs no CRF frequentemente tem sido realizados com atraso, contrariando o que está recomendado no protocolo do estudo, que é de até 7 dias corridos, contados a partir da data do conhecimento do EA pela equipe do centro. Inicialmente, os colaboradores da equipe recebem o comunicado do EA pelo participante, a partir dos contatos telefônicos de rotina ou por meio de whatsapp, fazem o registro do contato e separam os prontuários com EA. Os médicos posteriormente, entram em contato com o participante, para obter informações mais detalhadas e analisar possível diagnóstico e intensidade, além de medicações utilizadas, relação causal com o PI e desfecho do EA, registrando tais informações no formulário de EA. E por fim, essas informações são registradas pela digitadora no CRF, quando cabível (se relacionado ao PI ou até 21 dias pós vacina).			Dificuldade de conseguir contato telefônico com o participante para registro médico dos Eas; Dificuldade de estrutura física da sala onde são armazenados os prontuários; falta de padronização do arquivamento de prontuários pelo tempo de atraso; falta de monitoramento dos atrasos; existência de uma única pessoa para digitação dos dados no CRF.		
<b>Escopo do Processo:</b>			<b>Objetivos Estratégicos Associados</b>		
Início: recebimento da notificação do EA pelo participante.		Termino: registro do EA no CRF		Redução de desvios de protocolo notificados pelo estudo	
<b>Site Champion</b>		<b>Project Champion</b>		<b>Aprovação do Patrocinador</b>	
Aprovado por:		Aprovado por:		Aprovado por:	
Nome:		Nome:		Nome:	
Cargo: PI		Cargo: co-PI		Cargo:	
Data: 02/05/19		Data: 02/05/19		Data:	

**Notas.** Legenda: ERCT - Ensaio Clínico Randomizado; EA - Evento Adverso; CRF - *Case Report Forms*, PI - Investigador Principal e; Co-PI - Co-investigador principal.

Como proposição, o *Project Charter* forneceu informação fundamental para o desenvolvimento do projeto, o objetivo do projeto, a relação dos envolvidos (atores), a descrição do problema, o desempenho atual dos indicadores bem como os objetivos planejados, e prazo pretendido para conclusão.

Na sequência, optou-se pela utilização de outra ferramenta destinada a identificação do problema e escopo de solução, mas com o diferencial de explicitar os atores (clientes) internos e externos a serem atendidos com a melhoria implementada. A ferramenta em questão foi o *Supplier, Input, Process, Output e Client*

– SIPOC (traduzindo para o português: fornecedor, entrada, processo, saída e cliente) que possibilita organizar visualizar a relação com os clientes sob diferentes

abordagens <sup>(24)</sup>. A Figura 2 apresenta o SIPOC realizado para acompanhar o projeto.

**Figura 2.** SIPOC construído para definir escopo e fluxo de controle de entradas e saídas do processo de relato de Evento Adverso.

<b>S.I.P.O.C.</b>						
Nome do Processo: registro de EA Resp./Equipe:			Data emissão: Revisão:			
FORNECEDORES	ENTRADAS		PROCESSOS	SAÍDAS		CLIENTES
Provedores dos recursos	Recursos necessários ao processo	Requisitos numéricos das entradas	Descrição das atividades em nível macro	Fornecimentos do processo	Requisitos numéricos das saídas	Determinam os requisitos das saídas
<b>Método</b>			<p>Informação da ocorrência do EA pelo participante</p> <p>↓</p> <p>Contato do médico e registro no formulário de EA</p> <p>↓</p> <p>Registro do EA no CRF</p>	<p>EA relatado no prontuário</p> <p>EA relatado no CRF</p>	<p>Até 5 dias corridos</p> <p>Até 7 dias corridos, S/N</p>	<p>Digitadora</p> <p>Patrocinador</p> <p>Digitador espera que o médico registre no prontuário em até 6 dias corridos.</p> <p>Patrocinador: espera que o EA esteja no CRF em até 7 dias corridos, caso cabível.</p>
coordenador de campo	POPs disponíveis	2 POPs disponíveis				
<b>Máquina:</b>						
Suporte de TI do CRF	<b>Sistema CRF</b>	atualizado, disponível, em bom funcionamento				
<b>Matéria Prima</b>						
Coordenador de campo monitor	Formulário de EA	completo e correto				
<b>Meio Ambiente</b>						
Coordenador do estudo	sala de arquivo de prontuários e para realização dos contatos	organizada, limpa, iluminada, espaçosa, silenciosa (5S).				
<b>Mão de Obra:</b>						
coordenador do campo	equipe de contato	qualificados e treinados - função				
	médico	tempo para contato				
	digitador	tempo para digitação				
<b>Medição:</b>						
Monitor do estudo	Tempo do ciclo: 7 dias	atualizado e padronizado.				

**Notas.** Legenda: SIPOC - *Suppliers Input Process Outcomes Control*; CRF - *Case Report Forms*; EA - Eventos Adversos; POPs - Procedimentos Operacionais Padrão.

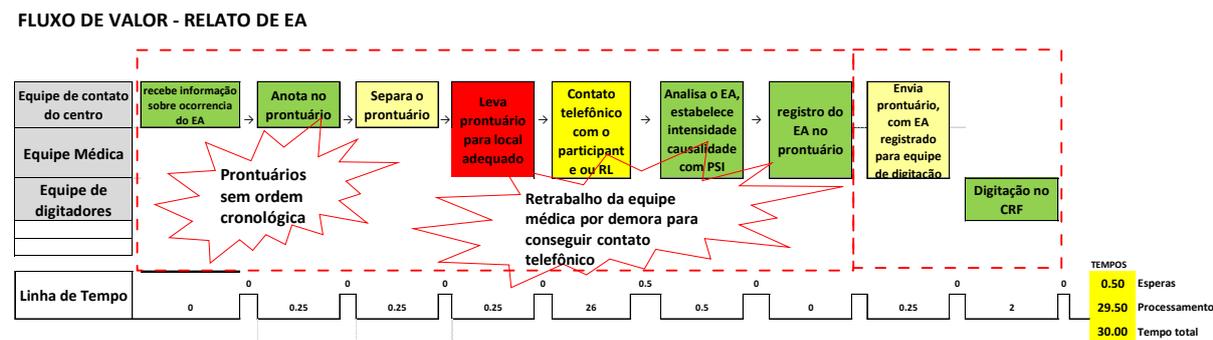
O SIPOC indica como principais clientes, o digitador que necessita receber da equipe médica os relatos de EA, para incluir no sistema, que inicia o desenvolvimento de todos os protocolos necessários, e informa o Patrocinador, que necessita que a informação esteja disponível no *Case Report Forms* - CRF para iniciar a análise da ocorrência. Desta forma, todo o ciclo do processo idealmente deveria ser concluído em 7 dias, tempo recomendado pelo protocolo do estudo.

Frente a identificação da necessidade de melhoria de resultados, se iniciou a fase de concepção do artefato. Neste sentido, buscou-se identificar o encadeamento das etapas do processo. Para atender a esta demanda se elaborou um *Value Stream Mapping* – VSM (traduzindo para o português Mapeamento do Fluxo de Valor), ferramenta do *Lean*, com a finalidade de representar o processo em seu estado atual (realidade do processo) e a perspectiva do futuro estado (meta), após a

eliminação dos pontos de desperdício <sup>(25)</sup>. Adicionalmente, o VSM permite identificar cada uma das etapas do processo estabelecendo o seu respectivo valor (identifica-se em muitos casos que aquela etapa não agregava valor, se posicionando

apenas como desperdício de recursos) e contribuição para o resultado <sup>(26)</sup>. A Figura 3 indica o VSM elaborado no início da pesquisa, a fim de possibilitar o entendimento das etapas do processo.

**Figura 3.** Mapeamento do fluxo de valor do projeto de redução do tempo de relato de evento adverso antes das melhorias.

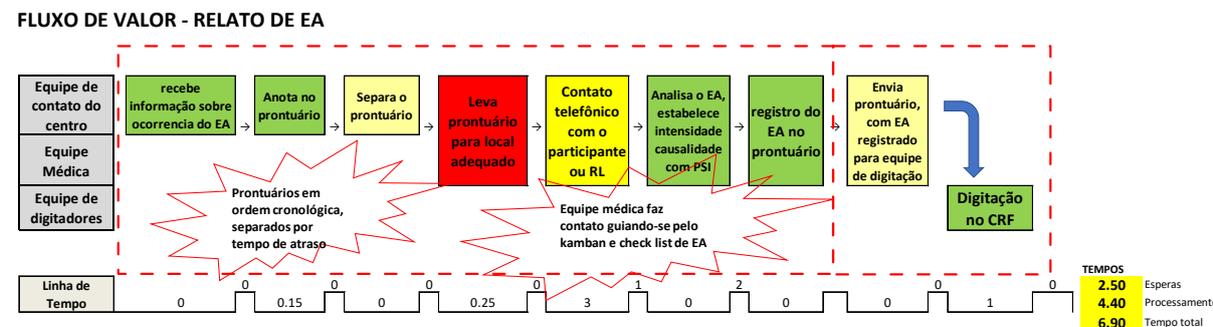


**Notas.** Legenda: CRF - Case Report Forms; EA - Evento Adverso; PSI - Produto Sob Investigação; VSM - Mapeamento de Fluxo de Valor.

Uma das características do VSM é de também estabelecer a situação futura a ser alcançada, ou seja, a meta do processo.

Neste sentido, a Figura 4 apresenta a expectativa de como seria o processo após a implantação das melhorias.

**Figura 4.** Mapeamento do fluxo de valor (VSM) do projeto de redução do tempo de relato de evento adversos após as melhorias.



**Notas.** Legenda: CRF - Case Report Forms; PSI - Produto Sob Investigação; RL - Representante Legal.

A realização do VSM possibilitou identificar que um dos “gargalos” existente no processo de registro da EA estava relacionado à necessidade dos profissionais da equipe médica terem que levar os prontuários para um local adequado para estabelecer o contato com os clientes, esta dinâmica foi interpretada como desperdício de tempo, haja vista que o contato poderia ser realizado no próprio local de trabalho.

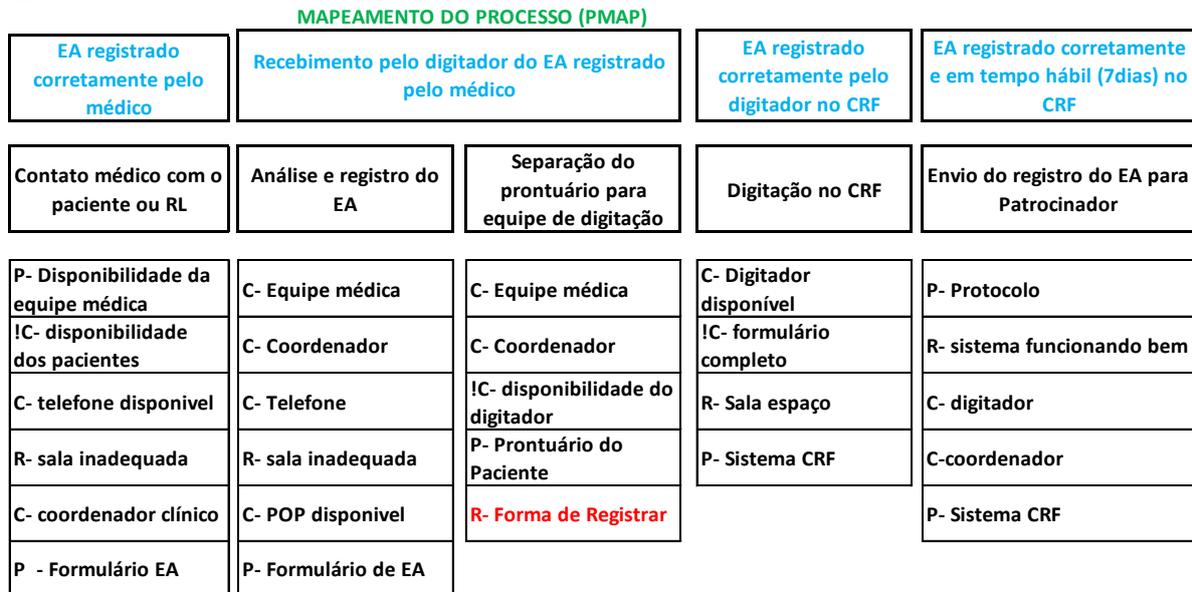
Outro aspecto identificado como ineficiente foi o longo tempo de espera observado na tentativa de contatos telefônico (sem sucesso) entre os profissionais com os participantes envolvidos.

Com o intuito de ampliar o conhecimento do processo realizado, adotou-se também o *Process Map* - PMAP (traduzindo para o português Mapeamento do Fluxo de Processo) com a finalidade de

identificar o fluxo organizacional, e as atividades que estão funcionando de forma adequada, ou não, facilitando assim a implementação do processo de melhoria<sup>(27)</sup>. Destaca-se que, o PMAP também possui

um relevante papel de conhecimento e de implementação de ajustes no processo e de treinamento de pessoal<sup>(28)</sup>. A Figura 5 apresenta o PMAP do processo em análise.

**Figura 5.** Mapeamento do Processo (PMAP) do relato de evento adverso



**Nota.** Legenda: C - Controlável; !C - crítico; EA - Evento Adverso; R - Ruído; P - Procedimentos Padrão de Operação; POP - Procedimento Operacional Padronizado; RL - Representante Legal.

Como resultado da realização do PMAP evidenciou-se inicialmente que o ponto crítico na primeira etapa do processo de registro de EA estava relacionado à baixa disponibilidade dos pacientes envolvidos, a atender a equipe médica na tentativa do contato por telefone. O segundo ponto crítico identificado no processo foi a existência de apenas um digitador para registrar os relatos de EA, fato este que em determinadas ocasiões retardava em até dois dias a introdução da informação no sistema. O terceiro ponto crítico identificado foi a ausência de informações essenciais no formulário preenchido pelos médicos. Esta falta de informação demandava a necessidade de retorno do documento para a equipe médica, que necessitava estabelecer novo contato com os pacientes. Neste quesito em particular, uma medida implementada de forma

diligente foi a alteração do formulário, com a introdução de um novo documento elaborado na forma de *Check List*. A introdução deste novo formulário além de mitigar as possibilidades de não responder a questões relevantes do EA, também estabeleceu o controle (histórico) das tentativas de contato com os pacientes, conduta esta que agilizou o processo de realizar visitas domiciliares para a coleta das informações necessárias, bem como esclarecer aos envolvidos a importância de realizar a resposta. Vale destacar, que a proposição deste novo formulário incorpora a fase de desenvolvimento do artefato inserida na metodologia do *Design Science Research*.

A fim de identificar as possíveis falhas atuais ou futuras que ocorrem no relato de EA aplicou-se a ferramenta *Failure Mode and Effects Analysis – FMEA*

(traduzindo para o português: Análise do Modo de Falha e seus Efeitos), ferramenta analítica do *Six sigma*. Por meio do FMEA é possível identificar os riscos envolvidos em um processo, em um ponto (momento) mais próximo da sua fonte de ocorrência. Esta brevidade na identificar eventual falha, possibilita estabelecer ações destinadas a prevenir ou mitigar os efeitos decorrentes de eventual falha, dinâmica esta realizada

por meio de pontuação atribuída a aspectos relacionados à severidade, frequência de ocorrência e detecção da falha (29). A utilização do FMEA também se posiciona como um elemento importante no desenvolvimento do artefato, pois indica pontos a serem acrescentados na proposta em execução. A Figura 6 apresenta o FMEA elaborado neste estudo.

Figura 6. FMEA elaborado para identificar os modos de falha no relato dos Eventos Adversos.

FMEA DE PROCESSO																		
Nº Peça (Cliente)		Rev./Data do Desenho		Nome da Peça			Número da FMEA			Página								
Preparado Por		Responsável pelo Processo -			Cliente			1 de 1										
Organização		Identificação do Produto			Número/Rev. Peça (Organização)													
Equipe		Relato de EA			Aprovado Por			Data										
Observações		Data Início			Data Rev.			Data Chave										
		30/04/2019			30/05/2019			30/05/2019										
Função & Requisitos do Processo	Modo de falha Potencial	Efeito Potencial da Falha	Severidade	Causa / Mecanismo Potencial da Falha	Ocorr.	Controles Atuais do Processo	Controles Atuais do Processo Detecção	Detecc.	NPR	Ações Recomendadas	Responsável e Prazo	Resultado das Ações Tomadas						
												Severidade	Ocorr.	Detecc.	NPR			
Informa o EA à equipe	Não conseguir contato	Atraso do primeiro contato	7	Dificuldade financeira	5	Ligações periódicas pela equipe	Visita domiciliar	3	105	Elaborar uma planilha para controle de visitas domiciliares (VD)	C	1	Identificados casos com necessidade de VD e realizadas as VD pela equipe	7	2	1	14	
	Informações incompletas ou incorretas	Atraso no registro do EA pelo médico	5	Dificuldade da equipe em colher as informações	5	Não tem	Não tem	10	250	Elaborar formulário tipo <i>check list</i> com informações de EA para a equipe de contato utilizar	?		Facilitou e padronizou as informações permitindo identificar EAs atrasadas e aquelas necessitando	5	1	1	5	
Separar e organizar o prontuário	Prontuários desorganizados	Não possibilita identificar os mais atrasados	8	Falta método para organizar prontuários por atraso	10	Não tem	Não tem	10	800	Desenvolver padrão de organização dos prontuários por tempo de atraso (caixas com divisórias)	?		Permitiu identificar EAs mais atrasados e tentativas de contato focada nos mais atrasados	8	2	2	32	
	Não há identificação por tempo de atraso	Não possibilita identificar os mais atrasados	8	Falta método para alertar sobre os maiores atrasos	10	Não tem	Não tem	10	800	Desenvolver padrão de organização com alertas (post it ou lembretes) identificando os com maior atraso para passarem para caixa de visita domiciliar	?		Equipe de contato e equipe médica: prazo: 10 dias	Identificar os EAs mais atrasados e realizar VD entre esses	8	2	2	32
	Não há espaço suficiente na sala	Dificulta a separação adequada de prontuários	8	Dificulta ordenar para alertar a equipe médica de por onde começar as tentativas de contato	10	Não tem	Não tem	10	800	Reorganizar as pastas para deixar sempre as caixas com divisórias disponíveis para serem colocadas no ambulatório daquela dos prontuários mais atrasados.	?		Identificar os EAs mais atrasados, permitindo que a equipe médica priorizasse tais contatos nos	8	5	1	40	
Contato do médico com Pcte	Não conseguir contato	Atraso para registro médico do EA	10	Tentativas sucessivas do médico para obter os dados	7	Não tem	Não tem	10	700	Fazer um mutirão para tentar reduzir pendências com maior atraso, com ligações e visitas domiciliares	?		Permitiu "zerar" as pendências dos meses anteriores à aplicação do plano de ação	?	1	1	10	
	Não conseguir contato	Atraso para registro médico do EA	10	Tentativas sucessivas do médico de obter os dados	7	Não tem	Não tem	10	700	Após os primeiros 5 dias sem conseguir contato por telefone, separar o prontuário para colocar na lista de possível necessidade de visita domiciliar e monitorar quantidades de tentativas utilizando a ferramenta kanban	E		Identificados casos com necessidade de VD e realizadas as VD pela equipe médica	?	2	1	20	
	Não ter local adequado para realizar tentativa de contato	Atraso para registro médico do EA	3	Aumento do tempo gasto pelo médico no registro	5	Não tem	Não tem	10	150	Disponibilizar celular do recrutamento para o médico usar e descer diariamente para o ambulatório as pastas com maior atraso (caixa exclusiva)	?		Toda a equipe	Identificar os EAs mais atrasados, permitindo que a equipe médica priorizasse tais contatos nos intervalos de atendimento e de	3	2	2	12
Registra no formulário de EA	Dados incompletos para preencher o log de EA	Não consegue concluir o registro de EA e estabelecer a causalidade com o PI e ocasiona mais atraso	10	Dificuldade de obter informações completas no contato inicial (não médico)	7	Não tem	Não tem	10	700	Elaborar um formulário para contato inicial e gerenciamento de tentativas	?		Facilitou e padronizou as informações colhidas e permitindo identificar EAs com maior atraso e aquelas necessitando	?	1	1	10	
Recebimento pela digitadora e devido registro no CRF quando cabível	Informações incompletas ou incorretas	Atraso do registro no CRF	10	Dificuldade do médico obter contato com pcte	7	Não tem	Não tem	10	700	Elaborar formulário com informações de EA para a equipe de contato utilizar padronizando assim as informações coletadas.	?		Facilitou e padronizou as informações colhidas e permitindo identificar EAs com maior atraso e aquelas necessitando	?	5	2	100	
	Excesso de prontuários para digitação	Atraso nas digitações	5	Existir apenas uma pessoa responsável pela digitação no CRF	7	Não tem	Não tem	10	350	Treinamento de mais digitadores.	P (c)		Facilitou e gerou agilidade na digitação, reduzindo atrasos	5	2	2	20	

A Figura 6 apresenta os pontos analisados, dentre os quais identificou-se como os mais críticos os que apresentaram maior pontuação na escala NPR (escala NPR - Número de Prioridade de Risco, que combina: Severidade, Ocorrências e

Detecção). Neste estudo, as atividades que se apresentaram mais críticas foram: - prontuários armazenados de forma desorganizada; - falta de organização dos prontuários por tempo de atraso; - falta de espaço na sala de monitoramento dos

contatos; - dificuldade de identificar os prontuários com relatos de EA mais atrasados; - dificuldade da equipe médica contactar os participantes; - prontuários com informações incompletas ou incorretas obtidas pela equipe de contato e; - excesso de prontuários com dados incompletos para digitação.

As atividades identificadas como críticas foram objeto de análise e proposição de plano de ação, no qual constavam as ações recomendadas, os responsáveis pela implementação e os respectivos prazos. Este plano de ação foi elaborado na perspectiva do *Kaizen* que se posiciona como uma ferramenta destinada a proporcionar a melhoria contínua aos

processos em análise <sup>(30)</sup>. O *kaizen* apresenta a qualidade de se posicionar como um planejamento focado nos atores e recursos envolvidos <sup>(31)</sup>. Para execução deste projeto foi montada uma equipe para o desenvolvimento do *kaizen*, composta por dez profissionais, sendo: 1 coordenadora (médica da instituição); 2 médicas subinvestigadoras do ensaio clínico; 2 membros da equipe de contato do ensaio clínico; 1 digitadora de ensaio clínico; 2 enfermeiras do ensaio clínico; 2 profissionais de saúde de outro departamento da instituição e não envolvidos no processo. A Figura 7 apresenta o plano adotado pela equipe do *Kaizen*.

**Figura 7.** Plano de ação elaborado a partir do *Kaizen* para redução do tempo de relato de Eventos Adversos (EA) em um ensaio clínico.

<b><i>Kaizen – Plano de Ação</i></b>				
	<b>Ação</b>	<b>Data</b>	<b>Responsável</b>	<b>Status</b>
1	Elaborar formulário com informações de EA para a equipe de contato utilizar.	15/05/19		
2	Desenvolver padrão de organização dos prontuários por tempo de atraso.	10/05/19		
3	Desenvolver padrão de organização com alertas ( <i>post it</i> ou lembretes) identificando os prontuários com maior atraso para passarem para caixa de visita domiciliar.	07/05/19		
4	Elaborar Planilha para controle de visitas familiares.	02/05/19		
5	Reorganizar as pastas para deixar sempre as caixas com divisórias disponíveis para serem colocadas no ambulatório as que os prontuários estão com maior atraso.	07/05/19		
6	Fazer mutirão para reduzir pendências com maior atraso, com ligações e visitas domiciliares.	20/05/19	Equipe médica.	
7	Após os primeiros 5 dias sem conseguir contato por telefone, separar o prontuário para colocar na lista de visita domiciliar.	10/05/19	Equipe médica.	
8	Disponibilizar celular do recrutamento para o médico utilizar e descer diariamente as pastas com maior atraso (caixa exclusiva).	02/05/19	Equipe de contato.	
9	Elaborar formulário para contato inicial.	10/05/19		
10	Treinamento de mais digitadores.	11/05/19		
<b>Ações Implementadas</b>				
0 – Não requer conhecimento.				
1 – Em treinamento 25%.				
2 – Capaz de executar a tarefa 50%				
3 – Conhece a fundo 75%				
4 – Especialista pode treinar outros				

O ponto focal do projeto foi a perspectiva de padronizar as atividades, dividindo os relatos de EA por tempo de atraso. Introduziu-se caixas destinadas a

conter os relatos de EA por tempo de atraso, possibilitando assim aos envolvidos identificar os casos mais críticos.

A introdução dessa modificação marca o início da fase de testes iniciais do artefato proposto pelo *Design Science Research*. Como medida inicial, foi estabelecida uma força tarefa para tratar os casos mais antigos, a fim de possibilitar um padrão adequado, para o início das atividades adotando a nova metodologia. Adicionalmente, foi adicionado um *Kanban* destinado a identificar visualmente, e monitorar em categorias o andamento dos relatos de EA. Com esse monitoramento das tarefas, foi possível a toda a equipe visualizar e sinalizar, desde os relatos mais recentes, até os mais atrasados e que necessitavam de visita domiciliar. O termo *Kanban* em japonês significa “tabuleiro” e originalmente se posicionava como um mecanismo destinado a controlar o reabastecimento de itens em processos produtivos, eliminando desperdícios, sendo

uma ferramenta da filosofia *Lean* <sup>(32)</sup>, mas que também vem sendo utilizado na área médica <sup>(33)</sup>, em função da sua característica de perpassar todo o processo independentemente das estruturas organizacionais existentes <sup>(34)</sup>. O *Kanban* adotado possui uma estrutura simples, composta por um quadro que divide o relato de EA em cinco categorias temporais: i) entre zero e três dias; ii) entre quatro e seis dias; iii) com mais de sete dias; iv) necessita visita domiciliar e; v) casos resolvidos. Nessas colunas são apresentados os números do relato de EA por meio de um *Post-it* (por questões de privacidade, a indicação do relato de EA é realizada por meio de numeração e não o nome do paciente, para preservar o sigilo da identidade dos participantes do estudo). A Figura 8 expressa o modelo de *Kanban* adotado.

**Figura 8.** *Kanban* de controle temporal dos relatos de EA.



As medidas adotadas foram analisadas nos três meses subsequentes com a finalidade de identificar as melhorias ocorridas no processo. As melhorias foram evidenciadas por meio da comparação dos NPRs levantados no desenvolvimento do FMEA (Figura 6).

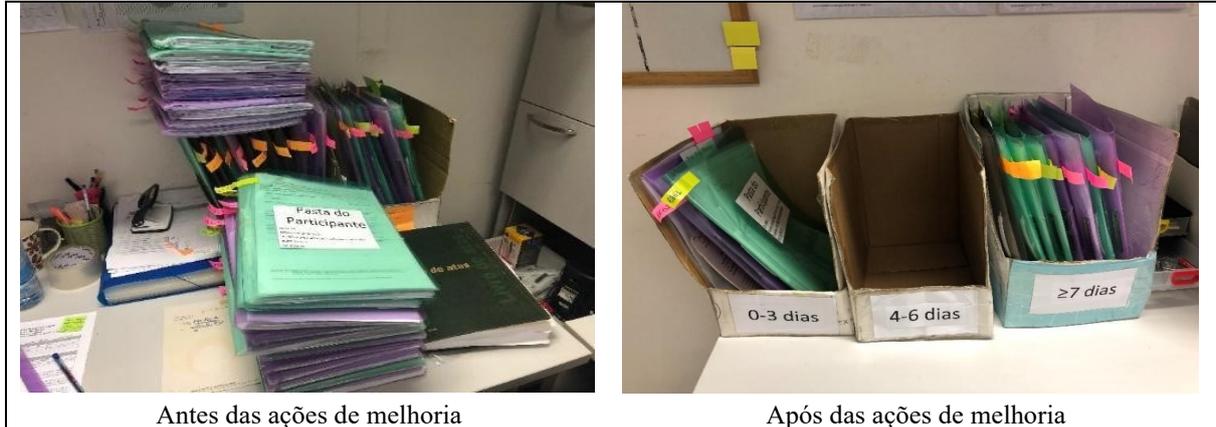
Os resultados das medidas adotadas apresentaram significativa melhora nos itens: - prontuários armazenados de forma desorganizada; - falta de organização dos prontuários por tempo de atraso; -

dificuldade de identificar os prontuários com relatos de EA mais atrasados. Assim, as medidas apresentaram uma redução de 97% na análise de risco elaborada pelo FMEA (inicialmente era de 800 pontos de PRN, e após as modificações caiu para 24 pontos). Para os itens: - dificuldade de a equipe médica contatar os participantes; - prontuários com informações incompletas ou incorretas obtidas pela equipe de contato e; - excesso de prontuários com dados incompletos para digitação; contemplados

pela elaboração de novo formulário que padroniza a coleta de dados e o acompanhamento dos pacientes, a melhora foi de 87% (inicialmente era de 700 pontos de PRN, e após as modificações caiu para 90 pontos). A organização das pastas de

acompanhamento de relatos de EA, como apresentado na Figura 9, também estabeleceu melhora visual no local de trabalho, valorizando as atividades dos profissionais da área.

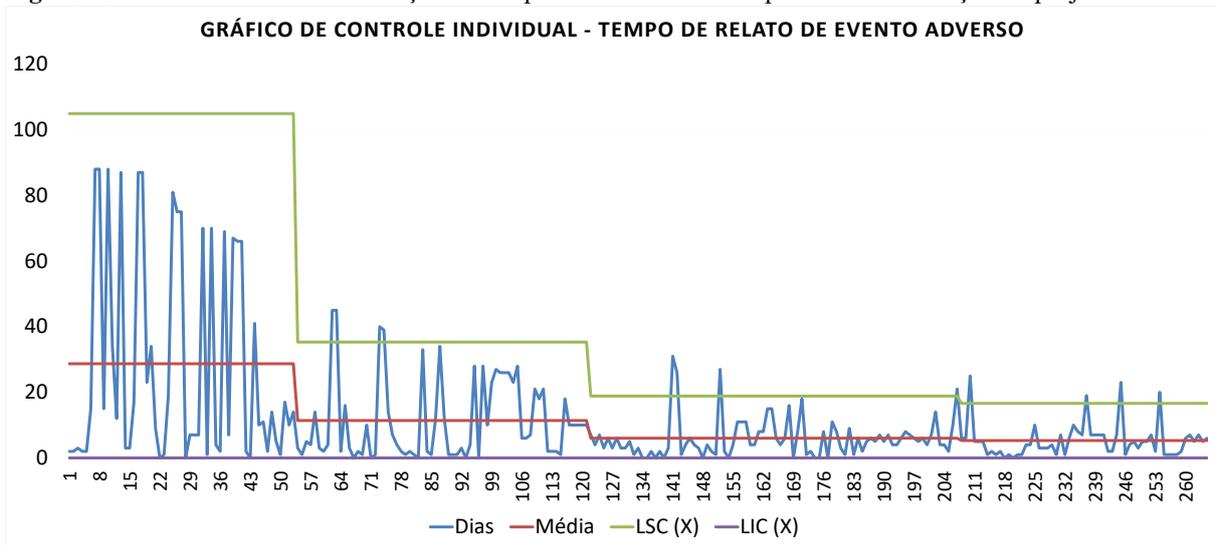
**Figura 9.** Organização das pastas dos participantes antes e após a implantação do plano de ação.



Na última etapa *Design Science Research* destinada a validação do artefato no contexto da área fim apresentou-se os resultados obtidos por meio das ações desenvolvidas, com o auxílio de uma carta

de controle do tempo médio envolvido no relato do EA. O desempenho obtido ao longo da realização do projeto pode ser visualizado na Figura 10.

**Figura 10.** Carta de controle da variação do tempo de relato de EA no período de realização do projeto.



A melhora obtida no desenvolvimento do projeto foi identificada por meio da redução do tempo envolvido na atividade de relato de EA. Considerando a variabilidade do processo, a partir das cartas

de controle (Figura 10) antes da implantação das melhorias, o processo possuía uma alta variabilidade, com uma média inicial em torno de 30 dias e limite superior acima de 100 dias. Observa-se que no primeiro mês

após as melhorias, a média caiu para em torno de 7 dias, com um limite superior inferior a 40 dias. No segundo mês a média ficou próxima a 6 dias, com limite superior abaixo de 20 dias. No terceiro e último mês de análise, houve uma pequena queda da média e do limite superior, indicando a melhoria contínua do processo, no entanto o estabelecimento de um padrão para o processo. O desvio padrão apresentou uma redução de valor progressiva, pois antes das melhorias identificava-se um desvio padrão de 33 dias, passando-se para 13,3 dias no primeiro mês, depois para 6,66 dias no segundo mês, e finalmente para 6 dias no terceiro mês. A carta de controle de controle se destina a analisar a centralidade e o perfil da dispersão das variáveis em análise, possibilitando o entendimento do processo<sup>(35)</sup>. Neste estudo a variável em análise foi o tempo envolvido no relato de Evento Adverso.

Frente aos resultados encontrados é possível afirmar que a introdução do artefato que consubstancia o *Kanban*, com um formulário no padrão *Check List*, na gestão do relato de Eventos Adversos em atividades de análises de ensaios clínicos direcionados ao desenvolvimento de vacinas proporciona melhor gestão da qualidade do processo, redução do tempo envolvido no processo, diminuição no desperdício do processo e melhor acuidade das informações.

A próxima seção discute os resultados encontrados e as ferramentas utilizadas neste estudo.

## Discussão

Esta seção discute os dados obtidos, as ferramentas empregadas e o artefato desenvolvido. As ferramentas utilizadas dentro do contexto do *Design Science Research* demonstraram neste estudo serem adequadas para a obtenção do artefato

desejado<sup>(10)</sup> se posicionando como uma técnica efetiva para o desenvolvimento de pesquisas na área da saúde<sup>(11, 12, 13)</sup>. A incorporação do *Six sigma* e do *Lean* se mostrou satisfatória dentro do contexto da investigação na área de saúde, e de forma associada ao *Design Science Research*.

O instrumental utilizado também se apresentou apropriado para a investigação na área da saúde. O *Project Charter* se posicionou de forma adequada no gerenciamento do projeto<sup>(23)</sup> e beneficiou-se do SIPOC no levantamento do fluxo do processo<sup>(31)</sup>, e do PMAP que descreveu o processo em detalhes<sup>(31)</sup>, obtendo resultados positivos como os observados em ensaios clínicos<sup>(36)</sup>. A utilização do VSM foi fundamental para identificar o fluxo de valor do processo, por meio da interpretação do estado atual, e projeção da condição pretendida ao final da implantação das melhorias<sup>(25, 26)</sup>, assim este estudo obtém os mesmos resultados positivos percebidos na área da saúde<sup>(26)</sup>.

A utilização do FMEA se apresentou adequada para a finalidade de identificar os pontos críticos, e as potenciais falhas, do processo<sup>(29)</sup>, possibilitando o desenvolvimento de ações que mitigaram a ocorrência dos problemas. A adequação de se utilizar o FMEA nesta pesquisa se apresenta alinhada a resultados semelhantes em atividade de serviço de quimioterapia<sup>(37)</sup>.

A adoção do *kanban* como artefato destinado a gerenciar o relato do Evento Adverso se mostrou oportuna para a realidade do ensaio clínico em que foi aplicado, podendo ser ampliado para outros ensaios clínicos ou outros processos, seja no desenvolvimento de vacinas, ou de outros produtos farmacêuticos, bem como nos demais setores da área da saúde<sup>(32, 33)</sup>. Os benefícios da introdução do artefato foram evidenciados por meio da carta de controle<sup>(35)</sup> que comparou o desempenho inicial do

processo com a condição final alcançada. Neste contexto, este estudo corrobora com outros que indicaram a adequação de se utilizar o *Lean* e o *Six Sigma* no processo de melhorias de processos na área da saúde<sup>(38, 39, 40)</sup>.

Os resultados obtidos com a introdução do artefato *kanban* e Protocolo no modelo de *Check List* são relevantes na redução do tempo envolvido no relato de Evento Adverso, no processo de desenvolvimento de vacinas, a partir de ensaios clínicos. A redução deste tempo apresenta benefícios para agilizar o processo, e para garantia da segurança e bem estar dos participantes envolvidos, conforme recomendado pelos preceitos das boas práticas em pesquisas clínicas.

## Conclusão

O artefato que combina o controle pela metodologia *Kanban*, com o formulário no padrão de *Check List*, se apresentou como um recurso adequado para a gestão do relato de Evento Adverso. O artefato desenvolvido se mostra adequado para ser utilizado em outras atividades da área da saúde. O estabelecimento de grupo de trabalho utilizando os recursos do *Lean* e do *Six Sigma*, evidencia a viabilidade de se utilizar instrumental originário de outras áreas do conhecimento, na área da saúde.

Como resultado da pesquisa o artefato proposto proporcionou uma redução do tempo médio de desenvolvimento do relato de Evento Adverso de 30 dias, para 6 dias, e redução do desvio padrão de 33 dias, para

6 dias. O tempo envolvido no processo de relato do Evento Adverso apresenta-se em conformidade com o protocolo do estudo analisado, e do centro de desenvolvimento de vacinas, proporcionando agilidade no processo, e garantindo maior segurança e qualidade de informação aos colaboradores envolvidos.

Os resultados obtidos apresentam um processo de melhoria contínua significativo, para o instituto de pesquisas que desenvolve vacinas. Neste sentido, se estabelece como oportuna a aplicação do artefato desenvolvido em outras atividades da área da saúde, tanto da sistemática, bem como a utilização da abordagem empregada neste estudo, em outros processos da área da saúde, com a finalidade de estabelecer processos de melhoria constante.

## Agradecimentos

O desenvolvimento deste estudo contou com a colaboração das seguintes instituições: Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães, da Fundação Oswaldo Cruz de Pernambuco (IAM/Fiocruz PE), Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Programa de Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) e Ministério da Saúde.

Agradecimento especial à equipe do estudo analisado, e todos os profissionais envolvidos, que contribuíram com sua participação nos grupos *kaizen* e na elaboração do plano de ação e sua implantação no serviço.

## Referências

1. International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). ICH Harmonised Guideline. Integrated Addendum to ICH (2): Guideline for Good Clinical Practice. Current Step 4 version, 9 november 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>. Acesso em: 20 de novembro de 2019.

2. Hulley SB, Newman TB, Cummings SB. Introdução: anatomia e fisiologia da pesquisa clínica. In: Hulley SB; Cummings SB; Browner WS; Grady DG; Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2008. p. 22-33.
3. Schroll JB, Elisabeth IP, Peter CG. Assessment of adverse events in protocols, clinical study reports, and published papers of trials of orlistat: a document analysis. *PLoS medicine*. 2016;13(8):e1002101.
4. Mahr A, Golmard C, Pham E, Iordache L, Deville L, Faure, P. Types, frequencies, and burden of nonspecific adverse events of drugs: Analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017;26(7):731-41.
5. Mohammadi-Shemirani, P., Chong, M., Pigeyre, M., Morton, R. W., Gerstein, H. C., & Pare, G. (2019). Clinical benefits and adverse effects of genetically elevated free testosterone levels: a Mendelian randomization analysis. *medRxiv*, 19005132.
6. Ribas MA, Almeida PHRF, Chaves GA, Silveira Lemos G. Eventos adversos e queixas técnicas notificados a um núcleo de segurança do paciente. *Ver. de Atenção à Saúde*. 2020; 17(62):71-80.
7. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational pediatrics*, 2020;9(1):51-60.
8. World Health Organization. WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance center. Geneva, World Health Organization, 2014. Disponível em: <http://who-umc.org/graphics/24749.pdf>. Acesso em 30 setembro de 2019.
9. Bonhoeffer J, Imoukhuede EB, Aldrovandi G et al. Template protocol for clinical trials investigating vaccines- focus on safety. *Vaccine*. 2013;31:5602-20.
10. Baskerville R, Baiyere A, Gregor S, Hevner A, Rossi M. Design science research contributions: Finding a balance between artifact and theory. *Jour. of the Assoc. for Infor. Syst.* 2018;19(5):358-376.
11. Kao HY, Yu MC, Masud M, Wu WH, Chen LJ, Wu YCJ. Design and evaluation of hospital-based business intelligence system (HBIS): A foundation for design science research methodology. *Computers in Human Behavior*. 2016;62:495-505.
12. Keijzer-Broers, WJ, Reuver M. Applying agile design sprint methods in action design research: prototyping a health and wellbeing platform. In *International Conference on Design Science Research in Information System and Technology* (pp. 68-80). Springer, Cham. (2016, May).
13. Lapão LV, Silva MM, Gregório J. Implementing an online pharmaceutical service using design science research. *BMC Med. Infor. and decision making*. 2017;17(31):2-14.
14. De Sordi JO, Azevedo MC, Meireles M. A Pesquisa Design Science no Brasil segundo as Publicações em Administração da Informação. *Ver. de Gestão da Tecn. e Sist. de Infor.* 2015;12:165-86.
15. De Sordi, JO, Azevedo MC, Meireles M, Pinochet LHC, Jorge CFB. Design Science Research in Practice: What Can We Learn from a Longitudinal Analysis of the Development of Published Artifacts? *Informing Science: The Inter. Jour. of an Emerg. Transd.* 2020;23:1-23.
16. Sturm B, Sunyaev A. Design principles for systematic search systems: a holistic synthesis of a rigorous multi-cycle design science research journey. *Bus & Infor Syst Eng*. 2019;61(1): 91-111.

17. Koning HD, De-Mast J. A rational reconstruction of Six-Sigma's breakthrough cookbook. *Inter. Jour. of Qual. & Reliab. Manag.* 2016;23(7):766787.
18. Ahmed S. Integration of *Lean* and *Six Sigma* methodology to improve quality performance in healthcare organizations. In: Kadry S. *Understanding Six Sigma: concepts, applications and challenges*. New York: Nova Science Publishers Inc. 2018. p. 100-122.
19. Bisgaard S, Freiesleben J. *Six Sigma* and the Bottom Line. *Qual. Prog.* 2004;37:57-62.
20. Antony J, Downey-Ennis K, Antony F, Seow C. Can *Six Sigma* be the cure for our ailing NHS? *Lead. in Healt. Serv.* 2007;20(4):242-53.
21. Koning HD, Verver JPS, Heuvel JVD, Bisgaard S, Does RJMM. *Lean Six Sigma* in healthcare. *Jour. of healthcare Qual.* 2006;28(2):4-11.
22. Rohini R, Mallikarjun J. *Six Sigma* improving the quality of operation theatre. *Proced. social and behave. Sci.* 2011;25:273-280.
23. Carvalho MM, Rotondaro RG. Modelo *Six Sigma*. In: Carvalho MM, Paladini EP. *Gestão da Qualidade: teoria e casos*. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2012. p. 130-153.
24. Jorge GA, Miyake DI. Estudo comparativo das ferramentas para mapeamento das atividades executadas pelos consumidores em processo de serviço. *Production.* 2016;26(3):590613.
25. Nash MA, Poling SR. *Mapping the total value stream: a comprehensive guide for production and transactional processes*. CRC Press, 2011.
26. Haron SHA, Ramlan R. Patient process flow Improvement: Value Stream Mapping. *Jour. of manag. research.* 2015;7(2):495-505.
27. Klotz L, Horman M, Bi HH, Bechtel J. The impact of process mapping on transparency. *Inter. Jour. of Product. and Manag.* 2008;57(8):623-36.
28. White GRT, Cicmil S. Knowledge acquisition through process mapping: factors affecting the performance of work-based activity. *Inter. Jour. of Product. and Perfor. Manag.* 2016;65(3):302-23.
29. Kahraman C, Kaya I, Senvar O. Healthcare failure mode and effect analysis under fuzziness. *Hum. and Ecol. Risk Assess.* 2013;19:538-52.
30. Laraia, A. *Kaizen* Blitz: processo para o alcance da melhoria contínua das organizações. São Paulo: Leopardo, 2009.
31. Silva LC. *Gestão e Melhoria de Processos, Conceitos, técnicas e ferramentas*. São Paulo: Brasport Livros e multimídia; 2015.
32. Buzzi D, Plytiuk CF. Pensamento enxuto e sistemas de saúde: um estudo da aplicabilidade de conceitos e ferramentas *Lean* em contexto hospitalar. *Ver. Qual. Emerg.* 2011;2(2):18-38.
33. Schweitzer MC, Lorena AG, Simmerman BA, Reis AAC, Cecilio LCO, Andreazza R. Implementação da gestão clínica pelo *kanban* nos serviços de emergência: uma revisão sistemática qualitativa. *Bol. do Inst. de Saúde.* 2019;20(2):44-52.
34. Jain R, Suman U. Na adaptative agile process model for global software development. *International Journal on Computer Science and Engineering.* 2017;9(6):436-45.
35. Samohyl RW. Controle estatístico de processo: uma abordagem prática e simplificada para a qualidade. In: Carvalho MM, Paladini EP. *Gestão da qualidade: teoria e casos*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2012. p. 261-298.
36. Rosen DH, Johnson S, Kebaabetswe P, Thigpen M, Smith DK. Process maps in clinical trial quality assurance. *Clinical Trials.* 2009;6:373-377.

37. Coelho SMA; Corrêa VA; Pinto CFD. Integração do mapa do fluxo de valor (VSM) e análise do modo de efeito e falha (FMEA) no processo de manipulação e infusão de quimioterápicos no serviço de oncologia clínica: estudo de caso do Hospital Regional do Vale do Paraíba. Disponível em: <http://Lean.org.br>. Acesso em 19 nov 2019.
38. Fuccia IR, Matsufugi MT, Martins MC, Sforsin ACP, Pinto VB. Estudo de viabilização e proposta de implantação de sistema kanban em uma central de atendimento por dose individualizada. Ver. de Adm. em Saúde. 2017;17(67):1-28.
39. Sousa PR, Muricy MS, Simeão EP, Lima ES; Braga BC. Gestão do fluxo de pacientes em internações relacionadas ao pronto-socorro: aplicação da metodologia *Kanban*. Ver. Adm. Hosp. e Inov. em Saúde. 2017;14:1-18.
40. Kogien M. Implantação da ferramenta Kanban e da estratégia just-in-time adaptados para gestão do tempo de permanência do paciente em uma unidade de terapia intensiva. Disponível em <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/173588>. Acesso em 20 de novembro de 2019.

---

Como citar este artigo:

Sampaio AS, Machado Júnior C, Dominato JAA, Oliveira LCA. Artefato destinado a reduzir o tempo de relato de evento adverso no desenvolvimento de vacinas. Rev. Aten. Saúde. 2021; 19(68): 159-175.