

GUIA DE REFERÊNCIA PARA COORDENADORES DE ESTUDOS

CONQUISTE O DESTAQUE NA PESQUISA CLÍNICA

VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

RAFAEL LEAL ZIMMER (ORGANIZADORES)

E-BOOK
FORMATO PDF

PORTO ALEGRE 2023

SOFT SKILL TÉCNICA

Além de ter conhecimento sobre ética, legislação e regulamentação em pesquisa, o coordenador de estudos precisa saber aplicá-lo durante a condução do estudo.

DESVIOS DE PROTOCOLO E COMO NOTIFICAR

- GIANA BLUME CORSSAC
- VERA LORENTZ DE OLIVEIRA-FREITAS

Os pesquisadores têm a responsabilidade de aderir ao protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). No entanto, um pesquisador às vezes se desvia do procedimento de estudo aprovado pelo CEP.

A Food and Drug Administration (FDA), define desvio como “excursão não planejada do protocolo que não é implementada ou pretende ser uma mudança sistemática”.

Assim, qualquer desvio do protocolo sem aprovação prévia do CEP é um desvio do protocolo. Neste contexto, o termo **protocolo** inclui todos os documentos de um projeto de pesquisa aprovado pelo CEP.

Os pesquisadores podem prever o que é aceitável desviar do desenho do estudo antes de submetê-lo à aprovação do CEP.

O National Institutes of Health (NIH) classifica os desvios de protocolo (DP) em menores e maiores. Conforme o impacto causado à segurança do participante e/ou ao comprometimento à integridade dos dados, o DP pode caracterizar-se como violação de protocolo.¹

O Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) na suas orientações sobre Boas Práticas Clínicas E6 (R2); e as Boa Prática Clínica Indiana, Seção 3.3.4 que trata da Comunicação com o Comitê de Ética³ exigem que o investigador informe prontamente ao comitê de ética qualquer DP.

Os DP podem comprometer de alguma forma a segurança, os direitos e o bem-estar dos participantes, assim como a integridade dos dados do estudo, portanto, violam os princípios das Boas Práticas Clínicas (BPC). Várias diretrizes enfatizam a importância de identificar desvios de protocolo e chamam a atenção para a importância do relato imediato de DP.

Desvios relacionados à segurança, consentimento informado e elegibilidade são considerados como **desvios maiores**. Os desvios relacionados ao procedimento do estudo também são classificados em maiores quando afetam a segurança dos participantes e a integridade dos dados (p. ex., caso em que as visitas de acompanhamento sejam postergadas em mais de sete dias). Os desvios foram considerados **menores** se não estiverem relacionados aos critérios acima.

Os desvios de protocolo podem ser divididos em quatro categorias de acordo com o domínio afetado. O **Quadro 5.1** apresenta exemplos de DP de cada categoria.

EXEMPLOS DE DESVIOS DE PROTOCOLO DE ACORDO COM O DOMÍNIO AFETADO

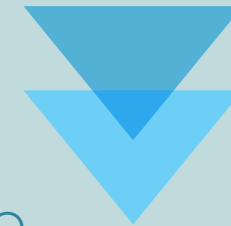
- 1 ► **PROCEDIMENTOS DO ESTUDO:** participantes recebendo tratamento diferente ao qual foram alocados, participantes vistos fora do período da janela prevista pelo protocolo, uso de tratamentos concomitantes proibidos, dosagem fora das diretrizes do protocolo, visita ou avaliação perdida.
- 2 ► **SEGURANÇA:** uso de tratamentos concomitantes proibidos, dosagem prescrita fora das diretrizes do protocolo, visita perdida para avaliação de segurança, falha ao relatar evento adverso grave (EAG).
- 3 ► **PROCESSO DE CONSENTIMENTO:** falha em obter o consentimento informado (p. ex., falta de assinatura, data ou rubrica), o formulário de consentimento usado não foi a última versão aprovada pelo CEP, o formulário de consentimento não inclui atualizações ou informações exigidas pelo CEP, falta de descrição sobre como o processo foi realizado entre a equipe e o participante de pesquisa.
- 4 ► **ELEGIBILIDADE:** participantes que não preenchem os critérios de elegibilidade, randomização de participantes inelegíveis, participantes randomizados antes de concluir a avaliação inicial, recrutamento de participantes antes da aprovação do protocolo pelo CEP.

COMO NOTIFICAR UM DESVIO DE PROTOCOLO

Como já visto anteriormente, é dever do pesquisador garantir que o estudo clínico seja conduzido conforme o protocolo estabelecido para a pesquisa.

Sendo assim, qualquer ação realizada fora do previsto deve ser adequadamente identificada e notificada. Além de informar a ocorrência de um desvio, é necessário, também, apresentar uma ação corretiva implementada no centro a fim de evitar sua recorrência.⁶

A seguir, sugerimos um passo-a-passo para a notificação de um DP em estudos clínicos conduzidos no Brasil.



IDENTIFICAÇÃO

Os DPs podem ser detectados por uma equipe de auditoria, pelo monitor do estudo, ou, mais frequentemente, pelo próprio centro de pesquisa por meio do investigador principal ou do coordenador de estudo/assistente de pesquisa. Tão logo um DP for identificado, uma carta deve ser escrita e encaminhada ao CEP. Além disso, ela será também encaminhada ao patrocinador junto com o comprovante da notificação – arquivo pdf da página da plataforma brasil mostrando a submissão do arquivo (carta).

ELABORAÇÃO DA CARTA DE NOTIFICAÇÃO

Uma vez identificado, o DP deve ser notificado por meio de uma carta contendo todas as informações relevantes da ocorrência. Nessa carta deve-se destacar o tipo de notificação e a identificação do estudo (título e código identificador), bem como o nome do pesquisador responsável. No corpo do documento, deve estar relatado de forma detalhada o DP ocorrido, informando sua causa e a ação corretiva implementada. Por fim, esse documento deve ser assinado pelo pesquisador responsável e/ou pelo coordenador de estudo. Um modelo de elaboração da carta de notificação pode ser visualizado na Figura a seguir.

▶ PAPEL TIMBRADO DO CENTRO DE PESQUISA

CARTA DE COMUNICAÇÃO DE DESVIO DE PROTOCOLO



(DA INSTITUIÇÃO)

Local, data.

Informações de destinatário

Referência: Título do projeto

Código: Código identificador

Patrocinador: Nome da empresa/instituição

Outras informações relevantes do centro

Comunicamos o desvio de protocolo relacionado ao participante X.

Descrição detalhada da ocorrência.

Causa: descrição da causa do desvio.

Ação corretiva: ação realizada para corrigir o desvio ocorrido.

Implicações ao participante:

descrever se a ocorrência ocasionou em prejuízo ao participante ou não.

À disposição para esclarecimentos.

Assinatura

Pesquisador responsável

Exemplo de carta para notificação de um desvio de protocolo ao CEP.

SUBMISSÃO DA NOTIFICAÇÃO AO CEP

Todas as notificações devem ser submetidas eletronicamente ao CEP pela Plataforma Brasil. O uso correto da plataforma e um passo-a-passo para realizar qualquer operação está discriminado no Manual de Usuário do Pesquisador (versão 3.2), disponibilizado no [Portal do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde](#).

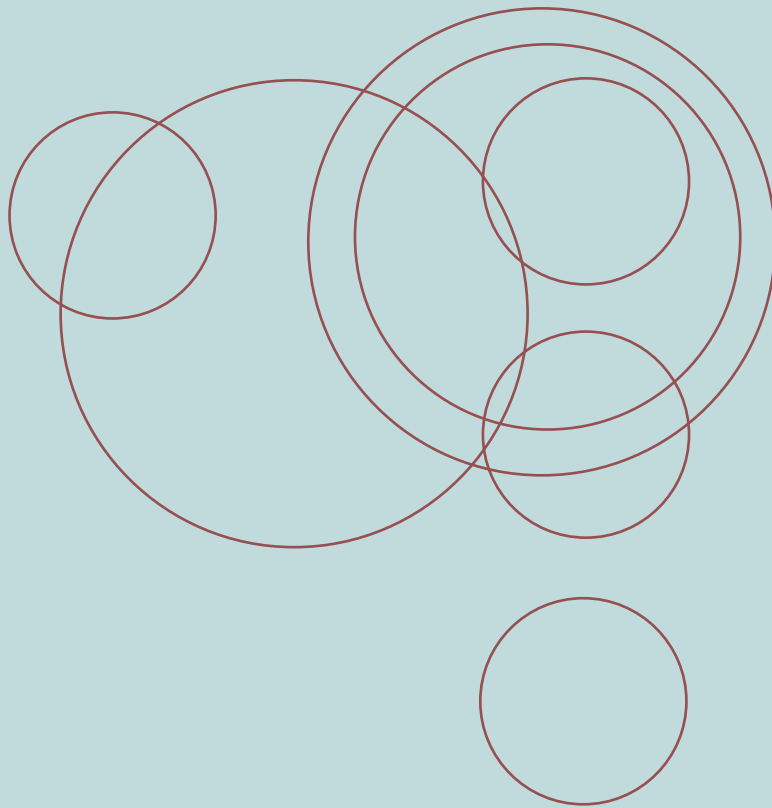
No caso de um DP, esta submissão é feita da seguinte forma:

- ▶ Em “Lista de Projetos de Pesquisa”, selecionar o projeto e clicar em “Detalhar” (clicar no ícone **lupa**)
- ▶ Dentro da página do projeto, selecionar “Enviar notificação” (clicar no ícone de **seta**).
- ▶ Informar o tipo de notificação no campo atribuído. No caso de um DP, seleciona-se a opção “Outros”.
- ▶ Anexar a carta de notificação.
- ▶ Para finalizar, clicar em “Enviar notificação” e aguardar a mensagem “Notificação enviada com sucesso”, confirmando o envio.



ARQUIVAMENTO

Após a submissão, deve-se arquivar a carta de notificação assinada na pasta do estudo.



REFERÊNCIAS

1. Li RH, Wacholtz MC, Barnes M, Boggs L, Callery-D' Amico S, et al. Incorporating ethical principles into clinical research protocols: a tool for protocol writers and ethics committees. *J Med Ethics*. 2016;42(4):229-34. doi: 10.1136/medethics-2014-102540.
2. Das NK, Sil A. Evolution of Ethics in Clinical Research and Ethics Committee. *Indian J Dermatol*. 2017;62(4):373-379. doi: 10.4103/ijd.IJD_271_17.
3. Galuchie L, Stewart C, Meloni F. Protocol Deviations: A Holistic Approach from Defining to Reporting. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(4):733-742. doi: 10.1007/s43441-021-
4. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União [Internet]*; 2015 [acesso em 2023 Jan. 13]. Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf.
5. Ghooi RB, Bhosale N, Wadhvani R, Divate P, Divate U. Assessment and classification of protocol deviations. *Perspect Clin Res*. 2016;7(3):132-6. doi: 10.4103/2229-3485.184817.
6. LisaAnn Trembath, Adam Opanowski. Clinical Trials in Molecular Imaging: The Importance of Following the Protocol. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2011;39(2):63-69. doi: 10.2967/jnmt.110.083691.
7. Bhatt A. Protocol deviation and violation. *Perspect Clin Res*. 2012;3(3):117. doi: 10.4103/2229-3485.100663.
8. International Conference on Harmonisation. Guideline for good clinical practice E6 (R2), Current step 5 version. ICH [Internet]; 1997 [acesso em 2023 Fev. 02]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R2/Step5/E6_R2_Guideline.pdf.