Protocolos de pesquisa clínica: fragilidades frequentes na elaboração

Em 2024, o *Tufts Center for the Study of Drug Development* (Tufts CSDD) analisou 950 protocolos de 16 empresas farmacêuticas e organizações de pesquisa clínica contratadas: 76% dos protocolos de fases I a IV haviam passado por ao menos uma emenda, com média de 3,3 emendas por protocolo. Entre a identificação da necessidade de alteração e a última aprovação exigida, passaram-se, em média, 260 dias, e os centros operaram com versões diferentes do mesmo protocolo por 215 dias, em média (Getz et al., 2024). Esse intervalo tende a envolver retreinamento de equipes, atualização de documentos, reconsentimento de participantes e maior risco de desvios.

Nem toda emenda decorre de falha de planejamento: no mesmo levantamento, 77% das emendas foram consideradas inevitáveis pelos patrocinadores, sobretudo por solicitações de agências reguladoras e mudanças na estratégia do estudo. Em estudo anterior do mesmo grupo, porém, 45% das emendas substanciais foram classificadas como evitáveis, e as mudanças introduzidas por essas emendas envolviam, com mais frequência, o perfil dos participantes, os critérios de elegibilidade e as avaliações de segurança. A mediana do custo direto para implementar uma única emenda substancial foi de US$ 141 mil em protocolos de fase II e de US$ 535 mil em protocolos de fase III. Os estudos com ao menos uma emenda substancial duraram, em média, três meses a mais (Getz et al., 2016). Embora provenham de patrocinadores internacionais que avaliaram se as próprias emendas eram evitáveis, esses dados mostram onde a revisão crítica do protocolo pode reduzir retrabalho.

No Brasil, esse impacto se soma à tramitação local. Pela RDC nº 945/2024, emendas substanciais a protocolos de ensaios clínicos com medicamentos são objeto de petição própria à Anvisa e, em regra, exigem nova apreciação ética no âmbito do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, instituído pela Lei nº 14.874/2024 (Brasil, 2024a, 2024b); para dispositivos médicos, a RDC nº 837/2023 também prevê a submissão de emendas aos planos de investigação clínica (Brasil, 2023). As fragilidades que podem levar a esse retrabalho se organizam em três eixos: coerência científica do desenho, executabilidade do protocolo e consistência entre os documentos do estudo.

Coerência científica: da pergunta à justificativa de cada escolha

A primeira condição de um bom protocolo é o alinhamento entre a pergunta de pesquisa, os objetivos e os desfechos. Objetivos pouco específicos ou desfechos que não respondem diretamente à questão investigada comprometem a capacidade do estudo de produzir conclusões úteis, ainda que todas as seções esperadas estejam presentes (ICH, 2021; Chan et al., 2025). A ICH E9(R1) reforçou esse ponto ao introduzir o conceito de estimando, que exige definir com precisão qual efeito se pretende estimar, em que população e como serão tratados eventos ocorridos após o início do tratamento, como a descontinuação da intervenção ou o uso de medicação de resgate (ICH, 2019).

Esse alinhamento, porém, não basta: o protocolo precisa explicar por que cada decisão sobre o desenho do estudo foi tomada. A dose, a frequência de uso e a duração do tratamento devem decorrer dos dados não clínicos, farmacocinéticos e de fases anteriores reunidos na brochura do investigador e, quando houver exploração de dose-resposta, das recomendações da ICH E4 (ICH, 1994). A periodicidade das visitas e o momento de cada avaliação devem ser coerentes com a farmacologia da intervenção e com a história natural da doença. Os desfechos devem ser relevantes para a população estudada, e os instrumentos de medida precisam ter validade demonstrada para essa população. A diferença clinicamente relevante também precisa ser definida para fundamentar o cálculo amostral. Os conjuntos mínimos de desfechos (core outcome sets) reunidos pela iniciativa COMET e a extensão SPIRIT-Outcomes 2022 oferecem referências objetivas para essas escolhas (COMET Initiative, 2026; Butcher et al., 2022).

A escolha do grupo controle exige atenção particular. A ICH E10 discute as vantagens e limitações de cada tipo de comparador (ICH, 2000), mas a decisão também é ética e depende do contexto assistencial. A Declaração de Helsinque admite o uso de placebo em circunstâncias metodologicamente justificadas, desde que os participantes não sejam expostos a risco adicional de dano grave ou irreversível (World Medical Association, 2025). A Lei nº 14.874/2024 é mais restritiva: o uso exclusivo de placebo só é admitido quando não existirem métodos comprovados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento para a doença estudada e desde que seus riscos não superem os benefícios da participação; quando o placebo é combinado com outro tratamento, o participante não pode ser privado do melhor tratamento disponível ou daquele preconizado em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (Brasil, 2024a, art. 21).

Por isso, conhecer as diretrizes de tratamento vigentes é parte do planejamento. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do SUS, elaborados com a assessoria da

Conitec, as diretrizes de sociedades de especialidades médicas, os consensos de especialistas e as diretrizes assistenciais internacionais indicam o padrão de cuidado contra o qual a nova intervenção será comparada e os tratamentos de base que os participantes devem continuar recebendo. Um comparador ou um tratamento de base desalinhado com a prática brasileira pode gerar questionamentos éticos, dificultar a execução em centros que não conseguem reproduzir condutas alheias à sua rotina e reduzir a utilidade da evidência produzida para decisões futuras de incorporação.

Executabilidade: elegibilidade, procedimentos, viabilidade e segurança

Critérios de elegibilidade ambíguos, excessivamente restritivos ou excessivamente abrangentes dificultam o recrutamento, comprometem a adequação da população aos objetivos da pesquisa e limitam a interpretação dos resultados. Não por acaso, eles estão entre os pontos mais alterados por emendas substanciais (Getz et al., 2016). Esses critérios devem ser coerentes com a pergunta de pesquisa e confrontados, ainda no planejamento, com o perfil dos pacientes efetivamente atendidos nos centros participantes.

A descrição dos procedimentos também precisa ser suficientemente detalhada para orientar sua execução. Informar que serão realizadas avaliações clínicas periódicas não esclarece como, quando, por quem e com quais instrumentos essas avaliações serão conduzidas. A padronização é especialmente importante em estudos multicêntricos, nos quais diferentes equipes precisam executar as atividades de maneira consistente (ICH, 2025a; Chan et al., 2025).

O planejamento amostral e estatístico deve ser definido desde as etapas iniciais. O número de participantes precisa ser compatível com os objetivos e com o delineamento, e o tamanho de efeito usado no cálculo deve ser justificado com base na literatura ou na diferença clinicamente relevante, e não ajustado para caber no orçamento ou no cronograma. A estratégia de análise deve considerar previamente os desfechos, o estimando, a estrutura dos dados, as perdas de acompanhamento esperadas e os fatores que possam interferir na interpretação dos resultados (ICH, 1998, 2019).

A viabilidade operacional também precisa ser demonstrada, e não presumida. Cronogramas pouco realistas, estimativas de recrutamento sem base em dados dos centros e procedimentos incompatíveis com os recursos disponíveis dificultam a execução, ainda que o desenho seja metodologicamente consistente (WHO, 2024; ICH, 2025a). No contexto brasileiro,

essa avaliação inclui verificar se o fluxo assistencial do SUS ou da saúde suplementar comporta as visitas, os exames e os prazos previstos.

As medidas de segurança e as considerações éticas devem ser proporcionais ao risco. Em estudos intervencionais, é necessário estabelecer procedimentos para identificação, registro e acompanhamento de eventos adversos, além de critérios para interrupção da intervenção e, quando aplicável, do estudo. A ICH E6(R3) consolidou a abordagem proporcional ao risco, e a RDC nº 945/2024, em linha com a Lei nº 14.874/2024, classifica os ensaios clínicos com medicamentos nas categorias de risco baixo, moderado e elevado, o que ajuda a calibrar a intensidade do monitoramento previsto (ICH, 2025a; Brasil, 2024b).

Consistência entre o protocolo e os documentos do estudo

É fundamental verificar a consistência entre as seções do protocolo e entre o protocolo e os documentos associados: termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), fichas clínicas, plano de análise estatística, manuais operacionais e informações do registro público do estudo no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) ou em plataformas como o ClinicalTrials.gov. Divergências sobre população, procedimentos, desfechos ou cronograma geram interpretações distintas sobre a condução da pesquisa e tendem a surgir quando uma parte do protocolo é alterada sem a atualização das demais. O TCLE, em particular, é apontado como o motivo mais frequente de pendências no manual de orientação da Conep, documento anterior ao marco legal atual, mas ainda útil como registro de falhas recorrentes (Brasil, 2015).

Diretrizes metodológicas como ferramenta de planejamento

A prevenção dessas fragilidades é favorecida pelo uso sistemático de diretrizes metodológicas. Entre as diretrizes reunidas pela Rede EQUATOR (EQUATOR Network, 2026), poucas foram elaboradas especificamente para protocolos: o SPIRIT 2025, com 34 itens mínimos para protocolos de ensaios randomizados, suas extensões para desfechos (SPIRIT-Outcomes), desfechos relatados pelo paciente (SPIRIT-PRO) e intervenções com inteligência artificial (SPIRIT-AI), e o PRISMA-P, para protocolos de revisões sistemáticas (Chan et al., 2025; Butcher et al., 2022; Calvert et al., 2018; Cruz Rivera et al., 2020; Moher et al., 2015). A maioria, como o CONSORT e o STROBE, orienta o relato de estudos concluídos, mas consultá-las já no planejamento ajuda a assegurar que o protocolo preveja as informações que a publicação exigirá; o SPIRIT 2025 e o CONSORT 2025 foram desenvolvidos em conjunto justamente para harmonizar o caminho entre protocolo e artigo (Hopewell et al., 2025). Para estudos

observacionais, que não dispõem de diretriz de protocolo equivalente ao SPIRIT, o STROBE é a referência mais próxima (Von Elm et al., 2007).

A ICH M11, adotada pelos membros reguladores do ICH em novembro de 2025, estabeleceu um modelo harmonizado e estruturado de protocolo clínico, com especificação técnica para a troca eletrônica de suas informações (ICH, 2025b). Para investigações com dispositivos médicos, a ISO 14155:2020 e, no Brasil, a RDC nº 837/2023 definem requisitos próprios; na pesquisa clínica veterinária, a VICH GL9 estabelece as boas práticas clínicas aplicáveis (ISO, 2020; Brasil, 2023; VICH, 2000). A leitura crítica de estudos com delineamentos e populações semelhantes completa essa base.

A qualidade de um protocolo depende menos da presença das seções esperadas do que da fundamentação das decisões e da viabilidade de sua implementação. No estudo ASPIRE, que avaliou protocolos aprovados por comitês de ética na Suíça, no Canadá e na Alemanha, a completude em relação ao SPIRIT foi menor em estudos unicêntricos, em estudos sem apoio de unidade de pesquisa clínica ou de organização representativa de pesquisa clínica e em estudos patrocinados pelo próprio investigador (Gryaznov et al., 2022). Trata-se de associação, e a completude do relato não equivale à qualidade do desenho, mas o achado sugere que o apoio metodológico faz diferença em contextos com menos recursos internos. Uma revisão crítica antes das submissões ética e regulatória permite corrigir inconsistências, fortalecer as justificativas e reduzir a necessidade de emendas.

A Invitare Pesquisa Clínica apoia a elaboração e a revisão de protocolos de estudos com medicamentos, dispositivos médicos e produtos veterinários. Para investigadores de estudos acadêmicos, o apoio abrange a estruturação do desenho, a fundamentação das escolhas metodológicas e a preparação para a análise ética. Para patrocinadores e organizações representativas de pesquisa clínica, a revisão independente do protocolo antes da submissão tem como foco reduzir pendências, emendas evitáveis e o tempo até o início do estudo.

#PesquisaClínica #ProtocolosDePesquisa #MetodologiaCientífica #BoasPráticasClínicas #SPIRIT2025 #AssuntosRegulatórios #Invitare

Referências

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Manual de orientação**: pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica. Versão 1.0. Brasília, DF: Conep, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 837, de 13 de dezembro de 2023. Dispõe sobre a realização de investigações clínicas com dispositivos médicos no Brasil. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 15 dez. 2023.

BRASIL. Lei nº 14.874, de 28 de maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 6, 29 maio 2024. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2024/lei/l14874.htm.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024. Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando à posterior concessão de registro de medicamentos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2 dez. 2024.

BUTCHER, N. J. et al. Guidelines for reporting outcomes in trial protocols: the SPIRIT-Outcomes 2022 extension. **JAMA**, v. 328, n. 23, p. 2345-2356, 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.21243.

CALVERT, M. et al. Guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols: the SPIRIT-PRO extension. **JAMA**, v. 319, n. 5, p. 483-494, 2018.

CHAN, A.-W. et al. SPIRIT 2025 statement: updated guideline for protocols of randomised trials. **BMJ**, v. 389, e081477, 2025. DOI: 10.1136/bmj-2024-081477.

COMET INITIATIVE. **Core Outcome Measures in Effectiveness Trials**. [S. l.], 2026. Disponível em: https://www.comet-initiative.org. Acesso em: 6 nov. 2026.

CRUZ RIVERA, S. et al. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension. **Nature Medicine**, v. 26, n. 9, p. 1351-1363, 2020.

EQUATOR NETWORK. **Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research**. Oxford, 2026. Disponível em: https://www.equator-network.org. Acesso em: 6 nov. 2026.

GETZ, K. A. et al. The impact of protocol amendments on clinical trial performance and cost. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 50, n. 4, p. 436-441, 2016. DOI: 10.1177/2168479016632271.

GETZ, K. et al. New benchmarks on protocol amendment practices, trends and their impact on clinical trial performance. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 58, n. 3, p. 539-548, 2024. DOI: 10.1007/s43441-024-00622-9.

GRYAZNOV, D. et al. Reporting quality of clinical trial protocols: a repeated cross-sectional study about the Adherence to SPIrit REcommendations in Switzerland, CAnada and GErmany (ASPIRE-SCAGE). **BMJ Open**, v. 12, n. 5, e053417, 2022. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053417.

HOPEWELL, S. et al. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomised trials. **BMJ**, v. 389, e081123, 2025. DOI: 10.1136/bmj-2024-081123.

INTERNATIONAL COOPERATION ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS (VICH). **GL9**: good clinical practice. Bruxelas: VICH, 2000.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **E4**: dose-response information to support drug registration. Genebra: ICH, 1994.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **E9**: statistical principles for clinical trials. Genebra: ICH, 1998.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **E10**: choice of control group and related issues in clinical trials. Genebra: ICH, 2000.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **E9(R1)**: addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. Genebra: ICH, 2019. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **E8(R1)**: general considerations for clinical studies. Genebra: ICH, 2021. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **E6(R3)**: guideline for good clinical practice. Genebra: ICH, 2025a. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **M11**: clinical electronic structured harmonised protocol (CeSHarP). Genebra: ICH, 2025b.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO). **ISO 14155:2020**: clinical investigation of medical devices for human subjects: good clinical practice. Genebra: ISO, 2020.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, 2015.

VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **The Lancet**, v. 370, n. 9596, p. 1453-1457, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidance for best practices for clinical trials**. Genebra: WHO, 2024. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240097711.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. **JAMA**, v. 333, n. 1, p. 71-74, 2025. DOI: 10.1001/jama.2024.21972.

Este material foi elaborado pelo Departamento Técnico-Científico da Invitare

Dúvidas ou sugestões? Entre em contato conosco!

(11) 99124-3090 / (11) 99911-5560

lidiane@invitare.com.br

lousana@invitare.com.br