

# Uso da Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos (FMEA) como ferramenta para mapear os riscos em um estudo clínico

## Use of Mode and Effects Analysis (FMEA) as a tool to map the risks involved in a clinical study

### RESUMO

Monique Gurgel de Oliveira<sup>I</sup>

Antonio Carlos Siani<sup>I,\*</sup>

Cristiane Machado Quental<sup>II</sup>

Tiago Filgueiras Porto<sup>III</sup>

Valeria Cavalcanti Rolla<sup>III</sup>

**Introdução:** O presente estudo descreve a aplicação da ferramenta de gerenciamento de riscos Análise de Modo e Efeito de Falha (*Failure Mode Effects Analysis* - FMEA) a uma pesquisa clínica que estabelecerá um tratamento de indivíduos simultaneamente infectados por HIV e tuberculose. **Objetivo:** Demonstrar a importância da análise de riscos associada aos protocolos de estudos clínicos na salvaguarda do participante e dos dados do estudo, e como padrão de qualidade do estudo. **Método:** Os procedimentos demandados na execução do protocolo clínico e os potenciais modos de falha a eles associados foram estipulados com base na programação de visitas do participante ao centro do estudo. Os modos de falha foram valorados entre 1 e 10 de acordo com: Gravidade, Ocorrência e Detectabilidade, calculando-se o Número de Prioridade de Risco (NPR) pela multiplicação dos três valores. **Resultados:** Num painel de 25 procedimentos e 60 modos de falha, 50% resultaram em NPR > 120; seis deles contendo mais de cinco modos de falha. Os maiores riscos foram associados à estratégia DOT (NPR 294), à coleta de sangue (NPR 288), ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (NPR 270) e a coletas de dados do participante (NPR 240). **Conclusões:** Os resultados demonstraram a importância da FMEA como instrumento de avaliação de riscos em estudos clínicos, alinhando-se com recomendações de órgãos normalizadores internacionais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Pesquisa Clínica; Gerenciamento de Risco; FMEA

### ABSTRACT

**Introduction:** This study describes the application of the Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) as a tool for risk management during clinical research to establish the treatment of patients simultaneously infected with HIV and tuberculosis. **Objective:** To demonstrate the importance of risk analysis associated with clinical trial protocols in safeguarding the participant and study data, and as a study's quality standard. **Method:** Procedures demanded by the clinical protocol were detailed and then associated with failure modes based on the programmed visits of the participant to the study center. The failure modes were rated between 1 and 10 according to: Severity, Occurrence and Detectability, and the Risk Priority Number (RPN) was calculated by multiplying the three values. **Results:** In a panel of 25 procedures and 60 failure modes, 50% resulted in RPN > 120; six of which contained more than five failure modes. The highest risks were associated with the DOT strategy (RPN 294), blood collection (RPN 288), the Informed Consent Term (RPN 270) and participant data collection (RPN 240). **Conclusions:** The results demonstrate the importance of FMEA as a tool to assess risks in clinical studies, in line with the recommendations of international standardization organizations.

**KEYWORDS:** Clinical Research; Risk Management; FMEA

<sup>I</sup> Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>II</sup> Centro de Relações Internacionais em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (CRIS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>III</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

\* E-mail: antonio.siani@far.fiocruz.br



## INTRODUÇÃO

O estudo clínico constitui a base da medicina baseada em evidências<sup>1</sup>. Para promover um ensaio clínico com sucesso, é necessário constituir uma equipe multidisciplinar composta por profissionais devidamente especializados, com suas funções e deveres bem estabelecidos. Esta equipe deve integrar médicos, farmacêuticos, enfermeiros e pessoal administrativo, que são peças-chave para a boa condução de um estudo clínico<sup>2,3</sup>, de acordo com as diretrizes internacionais da IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Saúde<sup>4</sup>. As metas do estudo devem ser integradas e coordenadas para convergir ao objetivo maior representado pelo estabelecimento da nova terapia, aliado à agregação de valor de mercado ao produto ou tratamento desenvolvido<sup>5</sup>, sem negligenciar aspectos éticos ligados à participação dos voluntários e aos projetos de pesquisa.

Ao se estabelecerem como prática no Brasil, os ensaios clínicos atenderam as recomendações apresentadas na Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas<sup>6</sup> e no Documento das Américas<sup>7</sup>, adotando suas atualizações periódicas. O caráter técnico dos projetos de pesquisa clínica é avaliado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>8,9</sup>.

Segundo o estabelecido pela normativa atualmente vigente no país (Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e complementares), estudos clínicos envolvendo seres humanos devem ser avaliados pelo sistema Comitês de Ética em Pesquisa-Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP-CONEP). Neste sistema, as avaliações iniciais ficam a cargo dos CEP institucionais e, conforme aplicável, pela CONEP. Assim, a conduta ética é assegurada pela aprovação prévia dos protocolos pelas autoridades éticas<sup>10</sup> que, ao considerar o envolvimento de seres humanos, têm a função de salvaguardar os direitos, a segurança, e o bem-estar dos participantes da pesquisa<sup>6</sup>. Nesta avaliação, as autoridades consideram, basicamente, o protocolo proposto e documentação complementar para a pesquisa, cuja condução adequada está estritamente relacionada ao sucesso do um estudo clínico.

A equipe de pesquisadores, médicos e técnicos responsáveis e os patrocinadores do estudo, ao lidarem direta ou indiretamente com os sujeitos do estudo, devem pautar suas ações em dois fundamentos: a proteção dos direitos dos participantes e a garantia da segurança e confidencialidade dos dados gerados durante os processos de coleta, registro e tratamento estatístico. Parâmetros éticos regem primordialmente a segurança dos participantes e a confidencialidade de suas informações, enquanto que a adequação a critérios técnico-regulatórios de qualidade e validação científica estão mais relacionados ao segundo<sup>11</sup>. Entretanto, é de suma importância destacar que as óticas ética e regulatórias são complementares e indissociáveis, formando um binômio fundamental para a boa condução de pesquisas clínicas, em todos os seus aspectos.

Considerando-se a tendência de rápido crescimento da pesquisa clínica em países como o Brasil<sup>11,12</sup>, a abordagem dos riscos aplicada aos estudos vem crescendo em importância<sup>13</sup>. Órgãos internacionais e pesquisadores têm chamado a atenção para a necessidade de uma gestão efetiva deste processo<sup>14</sup>, não apenas para evitar a exposição a riscos, e mesmo a lesão dos participantes da pesquisa (causados por eventual ineficiência da estrutura ou mesmo das equipes), mas também para fortalecer a qualidade do gerenciamento do projeto<sup>3,15</sup>. Esta preocupação está refletida nas atualizações recentes do Guia de Boas Práticas Clínicas do *International Conference of Harmonisation* (ICH), alcançando os estudos realizados no Brasil, visto que o país passou a integrar o ICH no final de 2016. Ao fazer parte de um complexo desenvolvimento farmacêutico, a gestão organizacional das múltiplas atividades exige um gerenciamento integrado e robusto<sup>16</sup> que garanta a eficiência da aplicação dos recursos financeiros no estudo. Este é também motivo imperioso na demanda pela abordagem com mínimas falhas e erros de previsão.

Durante um ensaio clínico, as questões de segurança relativas ao voluntário, assim como à equipe multiprofissional de saúde, podem ser transpostas ou prontamente adaptadas a partir das rotinas supramencionadas, de atendimento médico e assistência farmacêutica já estabelecidos nos centros, já que, em essência, não diferem quanto à natureza das atividades. Nesses casos, os ganhos na segurança dos participantes das pesquisas, proporcionados por variadas e oportunas análises de risco aplicadas aos cuidados médicos têm sido reportados regularmente na literatura<sup>14,17,18,19</sup>.

A adoção de técnicas de monitoramento eficazes associadas a ensaios clínicos, num cenário de crescente preocupação geral com serviços médicos seguros e o bem-estar do paciente aliada à pressão de instâncias reguladoras, veem produzindo uma onda de apoio à Monitoria Baseada em Risco (*Risk Based Monitoring* - RBM)<sup>20</sup>. Esta abordagem tem como objetivo desenvolver as melhores estratégias para a realização de atividades relacionadas ao estudo clínico dentro do centro de pesquisa. De maneira artificial, podem-se equacionar dois momentos relevantes para a abordagem de riscos num estudo clínico:

- Riscos no desenho do protocolo clínico: relacionados à capacidade de previsão e planejamento dos pesquisadores envolvidos no estudo clínico, como: (i) previsões imprecisas de eventos relacionados com a segurança, como, por exemplo: a toxicidade relacionada de um fármaco em teste, que pode levar a danos graves ao participante e à terminação prematura dos estudos; (ii) previsões imprecisas das capacidades de recrutamento, que podem acarretar um estudo não informativo; (iii) estimativa imprecisa da diferença no alcance da terapia proposta ou algum efeito entre as intervenções do estudo (um efeito superestimado pode levar a uma subestimação no tamanho da amostra necessária para se obter uma inferência estatisticamente válida<sup>21</sup> ou um efeito subestimado pode levar ao



recrutamento excessivo e, portanto, à exposição desnecessária dos voluntários aos riscos)<sup>15</sup>.

- Riscos na execução do protocolo clínico: relacionados com a dinâmica do monitoramento do estudo, demandando esforços para mitigar riscos existentes durante a condução dos procedimentos clínicos. Ao balizar as atividades do estudo mediante o referencial do protocolo de pesquisa e avaliar a pertinência de ações adicionais (por exemplo: treinamento de investigadores clínicos e da equipe, esclarecimento dos requisitos do protocolo etc.), o monitoramento passa a constituir uma ferramenta de controle do processo. Levando isso em especial consideração, reforça-se a ideia de este ser o contexto mais adequado para avaliar riscos, já que os seus resultados são essenciais para garantir a proteção dos indivíduos e a qualidade dos dados nos locais<sup>22</sup>.

O presente estudo insere-se no contexto da gestão de riscos ao protocolo de um estudo clínico em curso, cujo alvo é estabelecer uma terapia com medicamentos antirretrovirais (ARV) em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e tuberculose. Este estudo, assim como a proposta de avaliação de riscos associado ao seu protocolo clínico, foram realizados no Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses (Lapclin-TB) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro. O objetivo foi aportar instrumentos para reforçar a manutenção do padrão de qualidade durante este estudo específico, como meio de salvaguardar a segurança clínica do participante da pesquisa e, também, dos dados do estudo. Os números crescentes de estudos clínicos gerenciados pelo Lapclin-TB, assim como a complexidade envolvida na gestão da qualidade durante os procedimentos clínicos e laboratoriais durante sua execução, justificam buscar meios de minorar as possíveis falhas e criar rotinas mais seguras. Para alcançar tal objetivo, um conjunto de procedimentos do protocolo clínico foi modulado como um processo, em cujas etapas de execução foi aplicada a Análise de Modo e Efeito de Falha (*Failure Mode Effects Analysis - FMEA*) para estabelecer e destacar os potenciais riscos associados aos procedimentos que compõem esse processo.

## MÉTODO

O projeto de pesquisa avaliado neste estudo envolve o processo de administração de medicamento aos participantes da pesquisa, e também da cadeia completa de procedimentos ao longo das suas visitas clínicas, conforme designados no protocolo do estudo. O estudo multidisciplinar está em curso no Ambulatório de Tuberculose do Lapclin-TB do INI da Fiocruz no Rio de Janeiro. Neste setor estão sendo realizadas as visitas de um estudo para avaliar a farmacocinética de um medicamento tuberculostático, quando aumentadas as doses dos ARV-1/ARV-2 (combinação de antirretrovirais selecionada para teste) em pacientes com HIV e tuberculose. Com seus termos protegidos pela confidencialidade, o estudo em pauta atende todas as aprovações ético-regulatórias aplicáveis, sendo registrado no *site ClinicalTrials.gov*.

A ferramenta escolhida foi a FMEA, por ser esta uma ferramenta estruturada, com flexibilidade de utilização em processos estruturados por encadeamento de etapas<sup>23</sup>. Trata-se de uma ferramenta qualitativa de avaliação de riscos que fornece resultados comparáveis entre si, permitindo subsidiar decisões e aperfeiçoar o processo em andamento, com base na mitigação dos riscos<sup>24</sup>. O mapeamento dos riscos teve por base o Documento das Américas (publicação da Organização Pan-Americana da Saúde que dispõe sobre Boas Práticas Clínicas). O referencial teórico foi o guia tripartite harmonizado pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* sobre Gerenciamento de Risco ICH Q9 e sua versão atualizada (ICH E6(R2) de 2016)<sup>10,25</sup>.

O desenvolvimento metodológico envolveu três abordagens integradas. Primeiramente, todos os processos do protocolo do estudo envolvendo o participante da pesquisa foram estabelecidos dentro de um fluxograma, cujo objetivo foi demonstrar o encadeamento de etapas idealizadas como base de análise de riscos. Para tal, foram utilizadas como evento orientador e principal perspectiva de risco, as visitas protocolares dos participantes ao ambulatório.

Em seguida, a construção da FMEA caracterizada para o caso em estudo teve base nas três matrizes de critérios de abordagem das falhas: **Gravidade**, **Ocorrência** (frequência) e **Detectabilidade** (possibilidade de ser detectada). Dentro de cada critério, as falhas são equacionadas e valoradas segundo pontuação entre 1 e 10. Para a **Gravidade** da falha, o valor 1 representa um risco inócuo e o valor 10 pode significar lesão ao participante ou mesmo o seu óbito. Na escala de **Ocorrência**, quanto mais o valor se aproxima de 10, maior a possibilidade de ocorrer o modo de falha. De tendência inversa, o valor 1 para **Detectabilidade** representa a maior probabilidade de se detectar a causa e/ou modo de falha antes ou durante a realização do procedimento e o valor 10 corresponde à impossibilidade de sua detecção no processo. A caracterização da FMEA está apresentada na Tabela 1. Este processo foi realizado em sessões de *brainstorming* com a equipe de profissionais envolvida no estudo: duas coordenadoras, uma médica, uma farmacêutica, duas enfermeiras e uma técnica de enfermagem.

Uma vez elaboradas essas matrizes, a ferramenta foi aplicada a cada procedimento estabelecido inicialmente. Isto também envolveu a dinâmica de *brainstorming* consensual com a equipe, quando foram exaustivamente aventadas todas as falhas passíveis de colocar cada procedimento em risco. Foi calculado o Número de Prioridade do Risco (NPR) para classificar cada modo de falha no caso em estudo, multiplicando entre si os três valores obtidos (gravidade x ocorrência x detecção), e cujo máximo é representado pelo valor 300. Para uma perspectiva do impacto prático dos resultados, foram classificadas faixas de valores relacionadas a riscos baixos ( $NPR \leq 120$ ), intermediários ( $121 \leq NPR \leq 200$ ) e altos ( $NPR \geq 200$ ).



Tabela 1. Valoração dos modos de falha segundo os critérios de Gravidade, Ocorrência e Detectabilidade aplicados às visitas protocolares do participante ao Centro do Estudo.

Critérios (níveis) para Gravidade da falha	Índice
A falha afeta em nada (nenhum)	1
Possível atraso no procedimento (menor)	2
Atraso no procedimento (baixo)	3
Provável perda de dados e atraso no procedimento. Pode haver algum impacto regulatório (baixo)	4
Certamente haverá perda de dados e atraso no procedimento (moderado)	5
Possível lesão ao paciente, perda de dados e atraso no procedimento. Há impacto regulatório (alto)	6
Provavelmente irá lesar o paciente, perda de dados e atraso no procedimento. Há impacto regulatório (alto)	7
Lesão ao paciente, perda de dados e atraso no procedimento. Há alto impacto regulatório (alto)	8
O modo de falha potencial afeta a segurança do participante na operação e/ou gera não conformidades regulatórias. O procedimento deve ser interrompido até novas ações para eliminar os perigos. Danos sérios ao participante (alto)	9
Óbito do paciente	10
Escala de Ocorrência (frequência) da falha	Índice
Improvável	1
Não provável, remoto	2
Não comum, mas pode acontecer	3
Menos de uma vez em dez procedimentos	4
Menos de uma vez a cada quatro procedimentos	5
Menos de uma vez a cada dois procedimentos	6
Mais de uma vez a cada dois procedimentos	7
A maioria do tempo	8
Quase contínuo	9
Constante, contínuo	10
Escala para Detectabilidade da falha	Índice
Quase certeza de detecção	1
Muito alta a chance de detecção	2
Alta a chance de detecção	3
Moderada a alta a chance de detecção	4
Moderada chance de detecção	5
Baixa chance de detecção	6
Muito baixa a chance de detecção	7
Remota a chance de detecção	8
Muito remota a chance de detecção	9
Nenhuma chance de detecção	10

## RESULTADOS

A aplicação da FMEA ao conjunto de procedimentos contidos no protocolo do estudo, com referência às visitas do participante ao centro de estudo, está resumida na Tabela 2, na qual a primeira coluna apresenta os 25 procedimentos distintos executados neste estudo (segundo encadeamento cronológico), conforme desdobrados em 60 modos de falhas (numerados na segunda coluna da Tabela 2). A abordagem dos modos de falha pela FMEA no caso do estudo clínico em foco permitiu: (i) mapear as falhas potenciais dentro dos processos nos quais o paciente participa, (ii) identificar as possíveis causas e probabilidade de ocorrência para cada modo de falha, (iii) balizar a severidade no caso de ocorrência da falha e (iiii) avaliar o sistema de detecção das falhas. No geral, dos 60 modos de falhas tabelados, 10 resultaram em NPR acima de 200 (17%) e 19 ficaram entre 120-200 (32%) (Figura).

Uma visualização comparativa dos resultados está apresentada na Figura, que também inclui uma rápida abordagem sobre a

distribuição e variabilidade dos dados obtidos, representados pelos valores dos NPR resultantes para cada modo de falha.

A distribuição dos valores obtidos para NPR foram plotados em um gráfico *Box-Plot* (inserido na Figura), no qual se visualiza a mediana (linha central) e os quartis. A metade dos modos de falha com NPR mais altos (acima da mediana de 108) compreendeu a variação mais alta do conjunto de dados, numa razão de 2:1 comparativamente à variação dos NPR dos procedimentos abaixo da mediana. As etapas no quartil superior abrangem 15 modos de falha relacionados aos maiores NPR, e que também compreendem uma maior dispersão dos dados, produzindo também uma variação mais ampla no conjunto deles, conforme alinhados de maneira decrescente na Figura. Neste conjunto de valores, dez procedimentos com NPR > 200 (17% do total de procedimentos) seriam merecedores de maior atenção durante a execução do estudo clínico, já que incorporaram maiores riscos.



Tabela 2. Aplicação da Análise do Modo e Efeito de Falha (FMEA) nas visitas programadas no estudo clínico para estabelecer terapia em casos de HIV-Tuberculose.

Etapa do processo <sup>1</sup>	Modo de falha potencial <sup>2</sup>	G	O	D	NPR	Ação preventiva
Visita de Triagem						
I. Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	1. Não assinatura pelo médico	9	2	2	36	Intensificar o treinamento da equipe no protocolo do estudo e nas Boas Práticas Clínicas. Checagem do coordenador a cada novo consentimento do paciente.
	2. Não assinatura pelo participante	9	2	2	36	
	3. Versão obsoleta aplicada	9	3	4	108	
	4. Versão não aprovada	9	3	4	108	
	5. Processo de consentimento comprometido	10	3	9	270	
II. Garantia da confidencialidade	6. Confidencialidade revelada	6	3	3	54	Codificar o controle randomizado dos pacientes. Treinar a equipe em Boas Práticas Clínicas.
III. Avaliação da história médica	7. Procedimento executado inadequadamente ou não realizado	9	3	5	135	Criar <i>checklist</i> e modelos-padrão para alertar o médico em suas ações. Treinar os médicos no protocolo e nos procedimentos antes de iniciar o estudo.
	8. Transcrição incompleta da informação no CRF	9	4	5	180	
IV. Aferição de peso, altura e sinais vitais	9. Procedimento executado inadequadamente ou não realizado	9	3	5	135	Atualizar a planilha de controle dos equipamentos de maneira periódica (por exemplo: semanal). Treinar e atualizar a equipe de enfermagem.
	10. Coleta errada de informações	10	3	8	240	
V. Exame físico completo	11. Não realização do exame físico	10	2	2	40	Treinamento da equipe.
	12. Realizado de maneira incorreta	9	4	8	288	Intensificar treinamento nos procedimentos laboratoriais.
13. Registro equivocado dos resultados	9	4	8	288		
VI. Coleta de sangue	14. Quantidade errada coletada	4	2	8	192	Intensificar treinamento nos procedimentos laboratoriais.
	15. Paciente não pronto para os procedimentos	6	4	2	48	
	16. Ato de coleta de maneira incorreta	9	3	8	216	Conferir estoque periodicamente. Organizar material para disponibilizá-lo segundo o prazo de validade.
	17. Material de análise bioquímica vencido	7	3	2	42	
	18. Infecção do participante por material não estéril	9	3	5	135	Treinar os técnicos responsáveis para contínua conferência do material estéril x validade. Elaborar POP de coleta.
	19. Troca de tubos coletores	7	3	8	168	Intensificar treinamento nos procedimentos laboratoriais. Separar tubos por reagentes. Rotular previamente à coleta. Elaborar POP.
	20. Contaminação de tubos coletores	7	3	8	168	Ter disponível pipeta de reserva.
	21. Erros de pipetagem	6	4	8	192	Reforçar o treinamento do técnico e a equipe de enfermagem nos procedimentos do estudo. Usar uma pipeta para cada visita.
	22. Centrifugação incorreta	7	4	8	224	Reforçar o treinamento do técnico e a equipe de enfermagem nos procedimentos do estudo.
	23. Transporte da amostra incorreto	6	3	4	72	
24. Armazenamento inadequado da amostra	6	4	3	72		
VII. Solicitação para inclusão ou não do participante	25. Exames não solicitados ou solicitação incompleta	9	3	2	54	Promover <i>checklist</i> , modelo com todas as informações que os médicos devem usar para evoluir no prontuário.
	26. Exames não realizados pelo participante	7	4	3	84	Promover orientação médica cuidadosa e designar acompanhamento do participante ao laboratório.
VIII. Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão do participante	27. Não avaliação dos critérios	8	2	2	32	Promover <i>checklist</i> , modelo com todas as informações que os médicos devem usar para evoluir no prontuário.
	28. Interpretação errônea dos critérios	9	2	6	108	Treinar regularmente a equipe médica nos procedimentos do estudo e reforço.
	29. Corrupção conflito de interesses	10	2	8	160	
IX. DOT-telefônico	30. DOT incompleto ou não realizado pela equipe	7	3	3	63	Promover <i>double check</i> e/ou duas pessoas realizarem esta atividade.

Continua



## Continuação

		Visita nº 1 e Escalonamento				
X. Janelas	31. Participante não iniciar medicação com os ARV de escolha na consulta 1	8	3	5	120	Treinar a equipe para aspectos específicos da medicação (informação que consta em formulário específico no Manual Operacional)
	32. Participante não escalonar a medicação na data correta	6	4	6	120	Treinar a equipe para aspectos específicos da medicação (informação que consta em formulário específico no Manual Operacional). Utilizar DOT-telefônico.
XI. Omissão de informações clínicas pelo participante	33. Não descrição de doença concomitante existente ou de novos eventos adversos que tenham ocorrido desde o início do estudo	9	3	7	189	Promover o bom relacionamento médico-participante. Alertar no diário do participante (que o mantém como posse) uma lista de possíveis eventos adversos causados pela medicação, solicitando anotações feitas por ele em sua casa.
XII. Medicação concomitante	34. Participante fazendo uso de medicação proibida pelo protocolo	8	4	3	96	Treinar a equipe para aspectos específicos da medicação (informação que consta em formulário específico no Manual Operacional)
	35. Não investigação sobre medicação concomitante	8	3	7	168	Treinar médico e disponibilizar uma lista de medicamentos para consulta no momento do atendimento.
XIII. Dispensação da medicação	36. Não dispensação da medicação para o participante	10	2	3	60	Treinar o farmacêutico.
	37. Orientação incorreta sobre administração da medicação	9	4	6	216	Treinar a equipe, estabelecer POP bem definido e adotar planilhas de controle das medicações.
	38. Quantitativo dispensado erradamente, entre uma visita e outra	8	3	3	72	Atualizar o formulário a cada visita.
	39. Dispensação de medicamento vencido ou próximo do vencimento	10	3	3	90	Checar a embalagem antes de entregar o medicamento ao paciente.
XIV. Escalonamento	4. Não escalonamento	6	4	6	144	Aperfeiçoar a assistência farmacêutica. Alertar médico para tornar simples e fáceis as explicações.
XV. Realização dos exames de segurança	41. Não realização dos exames	8	3	2	48	Treinar regularmente a equipe médica nos procedimentos do estudo e reforço.
		Visita nº 2				
XVI. Janela	42. Perda da janela de 1-2 semanas após escalonamento	7	3	4	84	Atualizar a planilha de controle das visitas. Confirmar na véspera a consulta com o participante, fornecendo as recomendações necessárias.
XVII. Eventos adversos graves	43. Não monitoramento dos eventos adversos graves	10	2	9	180	Treinar o médico.
XVIII. Adesão aos ARV (contabilidade dos comprimidos no frasco)	44. Não adesão aos ARV	9	5	5	225	Acompanhar o DOT com o participante, insistindo sobre a importância da medicação tomada corretamente.
	45. Participante não trazer as medicações para contabilização; ou trazer incompleta	6	5	5	150	Registrar no diário (cartão DOT) a necessidade e importância da medicação tomada corretamente.
XIX. Coleta de sangue para farmacocinética	46. Falta de leito hospitalar para o dia da farmacocinética	9	3	5	135	Reservar a sala com antecedência.
	47. Participante não cumpriu regime de jejum de 12 h	6	4	5	80	Contatar o participante na véspera, instando sobre necessidade do jejum.
	48. Participante não tomou a última medicação 12 h antes	6	4	5	80	Contatar o participante na véspera, instando sobre necessidade da medicação 12 h antes da consulta.
	49. Desvio da temperatura da amostra coletada	6	3	3	54	Criar formulário para registro de saída, chegada, centrifugação e armazenamento da amostra.
	50. Formulários preenchidos de maneira incorreta	6	3	3	54	Intensificar o treinamento nos procedimentos laboratoriais.
XX. Transporte da amostra para o exterior	51. Pessoas não delegadas realizando a atividade	8	3	3	72	Verificar continuamente o formulário de delegações e as atividades atribuídas a cada profissional.
	52. Amostra não chega ao seu destino	7	2	7	98	Preparar com antecedência a documentação da transportadora e do pesquisador. Aplicar <i>checklist</i> na documentação. Escolher transportadora idônea.
	53. Amostra chega ao destino com qualidade inadequada	6	3	5	90	Aplicar <i>checklist</i> na documentação do patrocinador e do centro de estudo. Usar termômetro de monitoração preventiva junto com amostra.
		Visita nº 3				
XXI. Transporte da amostra para o laboratório internacional	54. Não disponibilidade da amostra em tempo hábil	7	3	7	147	Promover a rastreabilidade da amostra com a transportadora.

Continua



## Continuação

		Visita nº 4				
XXII. Janela	55. Perda da janela de 3-5 semanas	7	3	4	84	Atualizar a planilha de controle das visitas. Confirmar na véspera a consulta com o participante, fornecendo as recomendações necessárias.
XXIII. Adesão ao DOT-Plus	56. Registro incorreto da tomada das medicações pelo Participante ou a pessoa por ele escolhida	7	6	7	294	Utilizar novos meios de se comunicar com o participante (por exemplo: <i>WhatsApp</i> ).
	57. Participante informa erradamente a farmacêutica ou durante a consulta	7	6	7	294	Melhorar a comunicação e a empatia com o participante.
XXIV. Adesão ao tratamento	58. Não adesão	9	5	4	180	Acompanhar o DOT, instando regularmente o participante se medicar corretamente.
XXV. Inclusão das informações na ficha clínica no CRF	59. Não inclusão ou inclusão de maneira incorreta	8	4	3	96	Manter constantemente a garantia da qualidade para cumprir os prazos comprometidos para liberar os dados para o patrocinador.
	60. Atraso na inclusão das informações na CRF	7	4	3	84	Registrar na agenda ( <i>Google</i> ) a data limite para a inclusão das informações.

<sup>1</sup> As etapas representam textualmente o fluxograma de procedimentos desenhado para as visitas durante o estudo clínico. O termo “janela” refere-se ao intervalo entre as visitas. “Escalonamento” refere-se às transposições de doses de medicamentos previstas no protocolo do estudo. Durante as visitas 2, 3 e 4, diversas etapas são repetições de procedimentos da visita 1 ou da visita anterior imediata; essas foram aqui suprimidas para evitar redundância, já que não influenciam o objetivo final, que é uma classificação de riscos por procedimentos.

<sup>2</sup> Na prática, os modos de falhas foram desdobrados quanto às causas potenciais e mecanismo de ocorrência de cada falha considerada individualmente (dados não mostrados).

G: gravidade; O: ocorrência; D: detecção; NPR: Número de Prioridade de Risco ( $G \times O \times D$ ); CRF: *Case Report Form*; ARV: antirretrovirais; \*ABAC: *Anti-Bribery Anti-Corruption* (ação usual na indústria farmacêutica para eliminar este risco específico); POP: procedimento operacional padrão; DOT: *Directly Observed Therapy*.  
Fonte: Elaboração própria.

## DISCUSSÃO

No cômputo geral, as atividades com maiores riscos potenciais comparativos ( $NPR > 200$ ) e, portanto, destacadas como merecedoras de maior atenção durante o estudo clínico foram: a adesão pelo paciente aos medicamentos e à terapia pelo DOT-Plus, a correção no processo do TCLE, os registros adequados durante as coletas de sangue e a aferição de peso e sinais vitais. O potencial comprometimento no processo de aplicação do TCLE resultou em NPR 270, demonstrando a importância de se efetuar este procedimento de maneira adequada. Essa preocupação exarada da análise da FMEA está alinhada com as preocupações das Boas Práticas Clínicas em torno da qualidade do processo de consentimento dos voluntários para participação em uma pesquisa. O comprometimento deste processo pode gerar impactos relevantes no âmbito da ética na condução de tais pesquisas.

Os maiores potenciais de riscos resultaram para a etapa de adesão à estratégia DOT-Plus (procedimento da etapa XXIII), que envolve a participação direta de um membro da família ou voluntário encarregado de monitorar e registrar cada dose de medicamento tomada pelo paciente. Os dois modos de falha associados a esse procedimento resultaram em NPR 294: anotar corretamente as tomadas da medicação e o repasse de informação falsa ou errada ao responsável. A estratégia DOT (*Directly Observed Therapy*) é recomendada pela Organização Mundial de Saúde<sup>26</sup> para melhorar a adesão à terapia, sendo o DOT-Plus<sup>27</sup> adaptado para o presente estudo, porque permite a participação de familiares na supervisão do tratamento.

As etapas envolvendo coleta de sangue na visita de triagem (procedimento da etapa VI) e durante os testes farmacocinéticos (procedimento da etapa XIX) possuem 13 e 6 modos de falhas,

respectivamente. No primeiro caso, os valores de NPR variam entre 42 e 288, e no segundo caso, entre 54 e 135, revelando diferenças qualitativas relevantes. Assim, múltiplas origens de potenciais falhas, associadas a uma mesma etapa, podem representar diferentes potenciais de riscos, a depender do consenso dos especialistas durante o processo de valoração e geração do NPR. Adicionalmente, algumas operações se repetem durante diferentes visitas do participante, podendo gerar diferentes valores de NPR. Por exemplo: a falha associada ao registro equivocado dos resultados da coleta de sangue acarreta um alto risco no início do estudo (NPR máximo = 288, falhas VI.12 e VI.13), mas apenas moderado no estágio da farmacocinética (NPR máximo = 180, falha XIX.46). Ainda, o menor número de modos de falhas não implica simplesmente em menor ou maior risco para determinada etapa. Por exemplo: no processo estruturado por visitas, existem seis etapas com apenas 1 modo de falha apontado (II.6, IX.30, XVI.42, XXII.55, XVII.43, XXI.55 e XXIV.58 na Tabela 2), com NPR variando entre 54 e 180, representando riscos relativamente baixo e médio. Na prática, é importante considerar os riscos intermediários mais próximos de NPR 200 (utilizado como número de corte para efeito de análise) também como geradores de falhas relevantes.

O uso da FMEA em atividades e serviços hospitalares em geral já repousa em um histórico mais extenso. Desde 2001, a organização canadense de acreditação *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organization* - JCAHO (nome atualmente simplificado para *Joint Commission International* - JCI), considerada uma das mais importantes do mundo, tem recomendado a FMEA nas atividades emergenciais dos hospitais com o intuito de reduzir o número de erros médicos<sup>28</sup>. Por exemplo: a aplicação da FMEA na administração da medicação em Centros Médicos tem permitido regular janelas de dosagens e melhorar

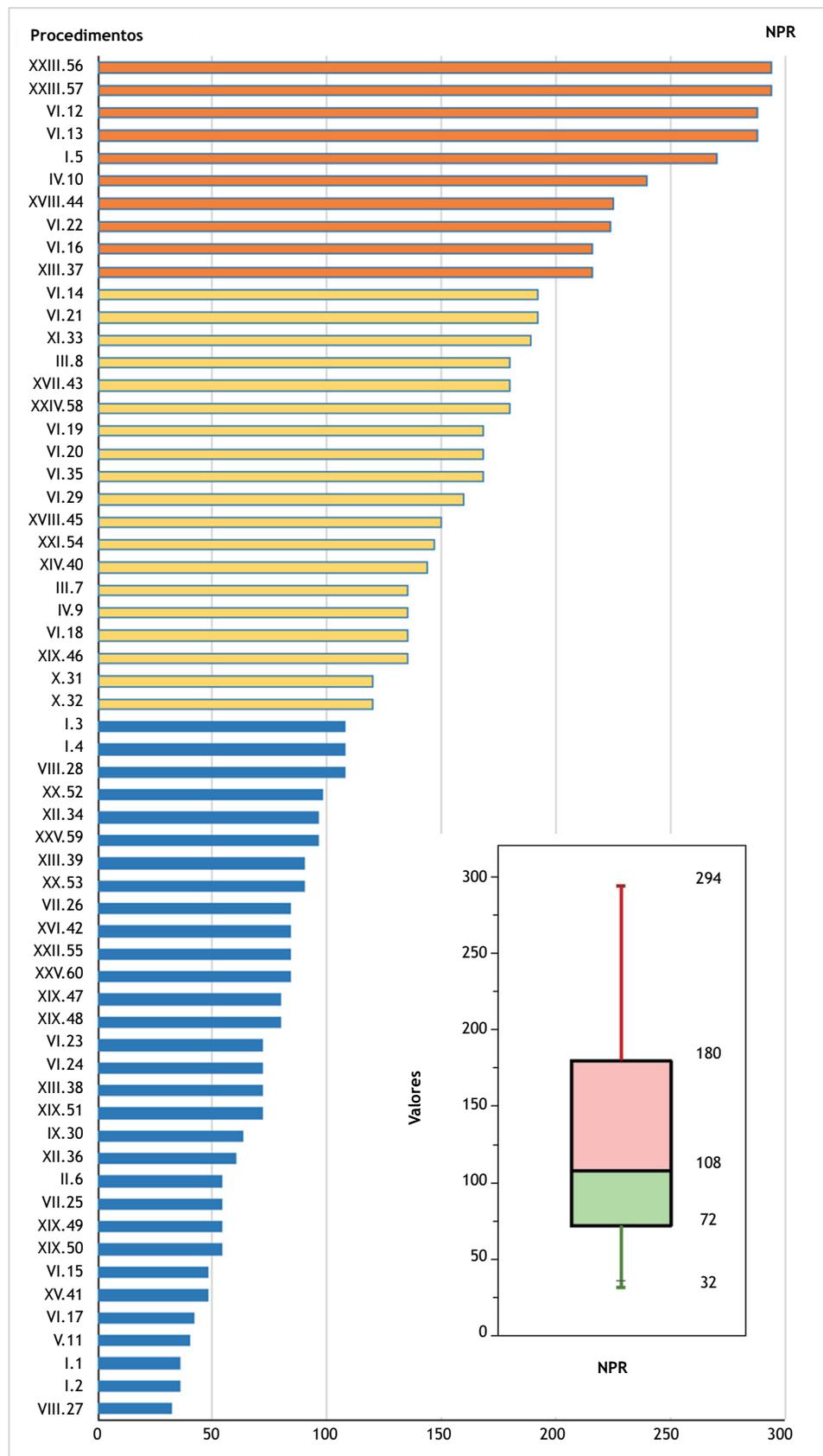


Figura. Classificação do Número de Prioridade de Risco (NPR) utilizando Análise do Modo e Efeito de Falha (FMEA) dos modos de falha (algarismos arábicos) associados à cadeia de procedimentos (etapas) do estudo clínico (algarismos romanos). Grupo superior: NPR > 200. Grupo intermediário: 120 < NPR < 200. Inserido em destaque: gráfico *Box-Plot* da distribuição dos valores de NPR associados aos procedimentos envolvidos no estudo em questão, destacando os valores da mediana, mínimo, máximo e entre quartis. O teste de Grubbs indicou não haver *outlier* ( $P > 0,05$ ) no conjunto total de dados.



o gerenciamento do sistema de distribuição de medicamentos<sup>29</sup>, assim como estabelecer prescrição, administração e adesão como etapas básicas para estruturar a análise dos riscos<sup>30</sup>.

Em um estudo clínico que visa gerar dados para colaborar para o desenvolvimento e aprimoramento de terapias, é de alta relevância a minimização de erros nos registros da tomada dos medicamentos. Tão importante quanto a correta adesão à terapia é a acurácia dos registros gerais de um projeto. Não basta apenas garantir que os voluntários da pesquisa estejam fazendo o uso adequado dos produtos da investigação; se os dados não forem precisos, a validade da condução da pesquisa pode ser colocada em cheque. Neste sentido, um gerenciamento apropriado dos riscos inerentes à documentação é de grande valia.

Além de questões técnicas, é fundamental a preocupação com os impactos éticos da ocorrência de erros que, eventualmente, podem ser evitados. Além dos procedimentos ligados à adesão, à terapia e aos registros apropriados de dados, um fator importante destacado na presente análise foi a aplicação do TCLE. Desvios de conduta no que tange ao processo de consentimento para participação em estudos clínicos ferem princípios básicos das boas práticas clínicas e, mais importante, impactam negativamente os direitos dos participantes de pesquisa.

Apesar de recomendada desde 2001<sup>31</sup>, a gestão de riscos como atividade agregada aos estudos clínicos apenas recentemente foi incorporada ao guia de Boas Práticas Clínicas do ICH por um Termo Aditivo em seus itens 4.2.5 e 4.2.6 (ICH E6(R2) 2016)<sup>25</sup>. Este guia preconiza que a garantia da proteção dos participantes e a habilitação dos resultados num estudo clínico iniciam-se com o mapeamento dos processos críticos e identificação de dados, aos quais a identificação de riscos deve estar associada já durante o desenvolvimento do protocolo. Neste sentido, a FMEA é bastante adequada, como demonstram os resultados obtidos no presente estudo.

O presente estudo demonstra, ainda, que tanto procedimentos clínicos quanto cuidados éticos e práticas de gerenciamento médico são fontes de modos de falhas importantes. Algumas abordagens sugerem uma categorização prévia dos riscos envolvidos nas pesquisas clínicas, de acordo com variáveis associadas a diferentes estágios do desenvolvimento farmacêutico, como forma de facilitar o gerenciamento pelos pesquisadores e demais *stakeholders*, visando a produção de resultados mais acurados<sup>32</sup>.

A visibilidade oferecida pelos procedimentos estruturados e a aplicação da FMEA permitiu escalonar os riscos a eles associados,

pontuando aqueles mais vulneráveis como focos de ações corretivas prioritárias. Estas decorrências foram importantes na implementação do plano de monitoria para o estudo, e na determinação dos procedimentos mais necessitados de ajustes pelo redesenho do protocolo específico ou pelo reforço no treinamento de pessoal. Além disso, o conjunto de dados permitiu a elaboração de um Manual Operacional específico para o estudo em foco, com função de dar suporte à monitoria do conjunto de atividades do projeto. Como *feedback*, este documento também representou uma ferramenta de alerta aos membros da equipe sobre os riscos e à urgência na mitigação dos mais graves; permitindo um melhor controle das ações corretivas, durante o estudo.

## CONCLUSÕES

O presente estudo está alinhado com as diretrizes recentemente atualizadas de órgãos internacionais de acreditação<sup>25</sup>, que recomendam considerar os riscos tanto na abordagem dos sistemas (procedimentos operacionais padrão, sistemas computadorizados e personalizados) quanto no nível clínico (desenho do estudo, coleta dos dados e processos de consentimento). Na avaliação dos riscos, o patrocinador do estudo deve identificá-los mediante: (i) a probabilidade de ocorrência de falhas; (ii) a medida em que tais falhas são detectáveis; (iii) o impacto de tais falhas na proteção do participante e na confiabilidade dos resultados. Neste contexto, a FMEA demonstrou ser uma ferramenta eficaz e provedora do devido detalhamento à análise proposta. O uso de ferramentas de risco - em especial a FMEA - é universalmente reconhecido como eficaz quanto aos objetivos que se propõe<sup>33</sup>; contudo, apenas recentemente sua aplicação em estudos clínicos vem sendo reportada com mais intensidade<sup>34</sup>. Isso demonstra que, apesar de ser essencialmente qualitativa, a FMEA tem se revelado extremamente útil para aplicação em laboratórios clínicos<sup>35</sup>, tendo sido crescentemente recomendada em estudos internacionais patrocinados pela JCI, um órgão acreditador de unidades de saúde baseado nos Estados Unidos<sup>31,33</sup>.

O uso de ferramentas potentes para auxiliar o gerenciamento de riscos em pesquisas clínicas, tal como apontado no presente estudo, deve ser incorporado nas políticas de tais projetos objetivando maior efetividade na produção de resultados, otimização de recursos, e redução de impactos negativos tanto para os participantes voluntários das pesquisas como para garantir a qualidade dos dados gerados.

## REFERÊNCIAS

1. Steen RG. Retractions in the medical literature how can patients be protected from risk? *J Med Ethics*. 2012;38(4):228-32. <https://doi.org/10.1136/medethics-2011-10018>
2. Carneiro R, Andrade RP, Bastos LC. Pesquisa clínica em seres humanos: o papel do coordenador de estudos clínicos. *Femina*. 2009;37(11):627-32.
3. Lousana G, Accetturi C, Castilho VC. Guia prático para coordenadoras de estudos clínicos. *Interface (Botucatu)*. 2002;1(2):15-28.
4. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite guideline. Q9 Quality risk management. Geneva; 2005.



5. Silveira CCDF, Corrêa MCDV, Barroso WBG, Figueiredo TA. Registro, incorporação tecnológica e produção pública de medicamento: estudo sobre o atazanavir. *Vigil Sanit Debate*. 2016;4(3):18-27. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.00740>
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)*. Geneva; 1996.
7. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS. Documento de las Américas. Buenas prácticas clínicas. In: IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica; 2005; República Dominicana.
8. Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial União*. 13 jun 2013.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução Normativa Nº 20, de 2 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em boas práticas clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. *Diário Oficial União*. 3 out 2017.
10. Dainesi SM, Goldbaum M. Clinical research as a development strategy in health. *Rev Ass Med Bras (English Edition)*. 2012;58(1):2-6. [https://doi.org/10.1016/S2255-4823\(12\)70142-X](https://doi.org/10.1016/S2255-4823(12)70142-X)
11. Nishioka AS, Sá PFG. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(1):60-2. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000100025>
12. Zago MAA. Pesquisa clínica no Brasil. *Cienc Saúde Coletiva*. 2004;9(2):363-74. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232004000200013>
13. Brown AS. Clinical trials risk: a new assessment tool. *Clin Govern Int J*. 2011;16(2):103-110. <https://doi.org/10.1108/14777271111124455>
14. ECRI Institute. Sample risk management plan for a Community Health Center: patient safety and risk management program. 2010[acesso 29 abr 2017]. Disponível em: <https://bphc.hrsa.gov/ftca/riskmanagement/riskmgmtplan.pdf>
15. Hey SP. Ethics and epistemology of accurate prediction in clinical research. *J Med Ethics* 2015;41(7):559-62. <https://doi.org/10.1136/medethics-2013-101868>
16. Qental CM, Salles FS. Ensaio clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Rev Bras Epidemiol*. 2006;9(4):408-24. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2006000400002>
17. Milagres LM. Gestão de riscos para segurança do paciente: o enfermeiro e a notificação dos eventos adversos [dissertação]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2015.
18. Brosteanu O, Houben P, Ihrig K, Ohmann C, Paulus U, Pfister B et al. Risk analysis and risk adapted on-site monitoring in noncommercial clinical trials. *Clin Trials*. 2009;6(6):585-96. <https://doi.org/10.1177/1740774509347398>
19. Breves I. Gerenciamento do risco não clínico contribui para a Segurança do Paciente. *Proqualis*; 2015[acesso 23 mar 2018]. Disponível em: <http://proqualis.net/noticias/gerenciamento-do-risco-n%C3%A3o-cl%C3%ADnico-contribui-para-seguran%C3%A7a-do-paciente>
20. Medical Research Council - MRC. Department of Health. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Risk-adapted approaches to the management of clinical trials of investigational medicinal products. London: Medical Research Council; 2011[acesso 23 mar 2018]. Disponível em: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20150111011944/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-ctu/documents/websitesources/con111784.pdf>
21. Djulbegovic B, Kumar A, Magazín A, Schroen AT, Soares H, Hozo I et al. Optimism bias leads to inconclusive results: an empirical study. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(6):583-93. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.007>
22. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: oversight of clinical investigations: a risk-based approach to monitoring. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2013[acesso 23 mar 2018]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf>
23. Silva EM. FMEA ferramenta de gerenciamento de risco. 2016[acesso 23 mar 2018]. Disponível em: <https://pt.linkedin.com/pulse/fmea-ferramenta-de-gerenciamento-risco-edson-miranda-da-silva>
24. Dalosto DN. Análise da consistência do FMEA: Uma abordagem quantitativa à uma ferramenta qualitativa [dissertação]. Itajubá: Universidade Federal de Itajubá; 2015.
25. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2)*. Integrated Addendum. Geneva; 2016.
26. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. 2015. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD003343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003343.pub4>
27. Farmer P, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: introducing “DOTS-plus”. *Brit Med J*. 1998;317(7159):671-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7159.671>
28. DeRosier J, Stalhandske E, Bagian JP, Nudell T. Using health care failure mode and effect analysis™: the VA National Center for Patient Safety’s prospective risk analysis system. *Jt Comm J Qual Improv*. 2002;28(5):248-67. [https://doi.org/10.1016/S1070-3241\(02\)28025-6](https://doi.org/10.1016/S1070-3241(02)28025-6)
29. Lago P, Bizzarri G, Scalzotto F, Parpaiola A, Amigoni A, Putoto G et al. Use of FMEA analysis to reduce risk of errors in prescribing and administering drugs in paediatric wards: a quality improvement report. *BMJ Open*. 2012;2(6):e001249. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001249>
30. Jain K, Jain K. Use of failure mode effect analysis (FMEA) to improve medication management process. *Int J Health Care Qual Assur*. 2017;30(2):175-86. <https://doi.org/10.1108/IJHCQA-09-2015-0113>



31. Andrianov A, Wilder B, Proupín-Pérez M. ICH GCP goes risk based. *Appl Clin Trials*. 20 Oct 2016[acesso 23 mar 2018]. Disponível em: <http://www.appliedclinicaltrials.com/ich-gcp-goes-risk-based?pageID=1>
32. Hartmann M, Hartmann-Vareilles F. Concepts for the risk-based regulation of clinical research on medicines and medical devices. *Drug Inf J*. 2012;46(5):545-54. <https://doi.org/10.1177/0092861512453574>
33. Chatman IJ. Failure mode and effects analysis in health care: proactive risk reduction. 3rd ed. Oakbrook Terrace: The Joint Commission Resources; 2010.
34. Hurley C, Shiely F, Power J, Clarke M, Eustace JA, Flanagan E et al. Risk based monitoring (RBM) tools for clinical trials: a systematic review. *Contemp Clin Trials*. 2016;51:15-27. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.09.003>
35. Hinrichsen SL, Possas L, Oliveira CLFD, Ramos DM, Vilella TDAS. Análise de Modos e Efeitos de Falhas (FMEA) e metas internacionais de segurança do paciente: estudo-piloto. *Rev Adm Saúde*. 2012;14(57):151-60.

---

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.  
Para ver uma cópia desta licença, visite [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR).