

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia**

GABRIELA MARODIN

**RISCOS DE EVENTOS ADVERSOS GASTRINTESTINAIS NOS PROJETOS
DE PESQUISA DE FÁRMACOS ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

**Porto Alegre
2008**

GABRIELA MARODIN

**RISCOS DE EVENTOS ADVERSOS GASTRINTESTINAIS NOS PROJETOS
DE PESQUISA DE FÁRMACOS ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Goldim

Porto Alegre

2008

M354r Marodin, Gabriela

Riscos de eventos adversos gastrintestinais nos projetos de pesquisa de fármacos envolvendo seres humanos / Gabriela Marodin ; orient. José Roberto Goldim. – 2008.
150 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências em Gastroenterologia. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Bioética 2. Ética em pesquisa 3. Pesquisa biomédica 4. Efeitos fisiológicos de drogas 5. Efeitos adversos 6. Risco 7. Gastroenterologia I. Goldim, José Roberto II. Título.

NLM: WB60

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

*Ao meu filho, João Pedro, por me proporcionar
uma forma de amor que não envelhece nunca.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Roberto Goldim, por seu incentivo constante, sua especial forma de acolhimento e seu entusiasmo contagiante.

Ao Professor Doutor Carlos Fernando de Magalhães Francesconi, pela sua paciência e exemplo acadêmico.

Ao Professor Doutor Sérgio Gabriel Barros, por seu carinho, confiança, dedicação e incentivo.

Ao Professor Doutor Luiz Edmundo Mazzoleni e colega Guilherme Becker Sander, por suas colaborações pertinentes e valiosas.

À amiga Stela Maria Mota, gastroenterologista, por seu desprendimento, auxílio e exemplo de amizade verdadeira.

À Doutora Jennifer Salgueiro, bióloga, pelas suas respeitadas considerações.

Às bolsistas de Iniciação Científica do Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência, Diana Monti Atik, Danielle Beheregaray Schulz, Emmanuelle Tonial e Janaina Rodrigues, por seus auxílio e dedicação nas diversas etapas de aprimoramento desta tese.

Ao amigo Jeferson Paulo Inácio de Mello, pela contribuição ao longo da execução deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, na figura de seu Coordenador Professor Doutor Sérgio Gabriel Barros, pelo companheirismo desprendido ao longo desta jornada.

Aos amigos do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, na figura de sua ex-coordenadora Professora Doutora Themis Reverbel da Silveira, pelo apoio e dedicação às atividades de pesquisa. Agradeço, com igual entusiasmo, à professora Nadine Oliveira Clausell, pela continuidade ao serviço prestado.

Ao Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência, por proporcionar-me a honra de fazer parte de sua equipe de pesquisadores.

A CAPES, pela concessão da Bolsa de Doutorado.

A Rosane que, nesta importante fase da minha vida, compartilhou dos cuidados do pequeno João Pedro.

A minha amada avó Irca, por sua humildade na busca de tornar-me alguém melhor.

Ao Ricardo, com amor e gratidão, pelas inúmeras colaborações, dedicação e companheirismo.

Aos meus queridos pais, Maria Elisabete e Benito, por me ensinarem a importância de fazer parte de uma família e com ela sempre poder contar.

*A vida é breve,
a ciência é duradoura,
a oportunidade é ardilosa,
a experimentação é perigosa,
o julgamento é difícil.*

*Hipócrates
Aforisma l.1*

RESUMO

A avaliação do risco é um processo sistemático pelo qual a possibilidade de dano, a exposição e o próprio risco são identificados e quantificados. A consideração, de que a participação em um estudo é de risco, fundamenta-se no princípio da precaução, que é a garantia da existência de medidas de proteção contra riscos potenciais. De acordo com a gravidade dos eventos adversos, e de sua probabilidade de ocorrência, determina-se se o risco previsto é negligenciável, tolerável ou intolerável. Portanto, a caracterização do risco representa um importante elo entre os dados científicos obtidos nos diferentes estudos e as tomadas de decisões, ao monitoramento e à comunicação do risco. O objetivo deste estudo é avaliar os riscos previstos de eventos adversos gastrintestinais em projetos de pesquisa em seres humanos na área farmacológica, realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), através da análise do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), do manual do pesquisador e do projeto. Realizou-se um estudo transversal, com unidade de observação nos eventos adversos (EAs) gastrintestinais, através do levantamento de risco de projetos de pesquisa farmacológica, com patrocínio privado, submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA, no ano de 2004. De 58 projetos analisados, identificou-se 9734 referências de riscos de EAs gerais, sendo que 1463 (15,0%) eram gastrintestinais. Destas, 181 (12,4%) aparecem somente no TCLE, desprovida de embasamento teórico; já 1047 (71,6%) estão descritas nos documentos não disponibilizados ao participante, informação não compartilhada, tendo embasamento teórico; e apenas 235 referências de riscos, que representam 16,0% dos riscos gastrintestinais totais, como informação compartilhada e documentada, para o participante e pesquisador, com embasamento teórico. Essas 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais foram padronizadas, fazendo-se uso do Código Internacional de Doenças, décima revisão (CID 10), obtendo-se 170 tipos diferentes de riscos. Os riscos com maior repetição de referência nos projetos foram: náusea e vômitos 14,1%; alteração do hábito intestinal 6,5%; aumento dos níveis de transaminases e da desidrogenase láctica 5,7%; outras dores abdominais e as não especificadas 4,9%. Quanto à gravidade, dos 170 tipos de riscos, obteve-se 65 (38,2%) graves, 52 (30,6%) moderados, 30 (17,6%) leves e 23 (13,5%) múltipla classificação. Todos os

documentos relativos ao projeto de pesquisa deveriam conter a descrição e quantificação dos riscos importantes, seja pela alta gravidade ou frequência associada. No TCLE, parte dos riscos estavam descritos, porém desprovidos de uma quantificação e caracterização adequadas. O manual apresentava as informações sobre os riscos, mas de forma dispersa ao longo do documento, levando a uma dificuldade de utilização desses dados nas intervenções propostas. Nos projetos analisados, observa-se a falta de homogeneidade e padronização para se expressar adequadamente os riscos já ocorridos em estudos prévios. Isso demonstra a importância da leitura atenta de toda documentação encaminhada para avaliação pelo CEP, visando a proteção ativa dos sujeitos da pesquisa.

Descritores: Efeitos fisiológicos de drogas: efeitos adversos. Pesquisa biomédica. Bioética. Ética em pesquisa. Risco. Gastroenterologia

ABSTRACT

Risk evaluation is a systematic process whereby damage possibility, exposure and the risk itself are identified and quantified. The consideration that the participation in a study is risky is founded on the precaution principle, i.e., the warranty of existing protection measures against potential risks. According to the severity of the adverse events and of its occurrence probability, one determines if the foreseen risk is negligible, tolerable or intolerable. Therefore, risk characterization represents an important link between the scientific data obtained from the different studies and the decision-makings, to monitoring and to risk communication. The objective of this study is evaluating the foreseen risks of gastrointestinal adverse events (AEs) in research projects with human beings in the pharmacological field carried out at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA* by means of the Informed Consent Form – ICF, of the researcher brochure and of the Research Protocol. A transversal study was carried out with an observation unit in the gastrointestinal AEs, through the survey of risk of projects of clinical trial with private sponsorship submitted to and approved by the Research Ethics Committee – REC of the HCPA in 2004. Out of 58 analyzed protocols were identified 9734 risk references of general AEs, being 1463 (15.0%) gastrointestinal. Out of these, 181 (12.4%) appear on the ICF only, deprived of theoretical basis; while 1047 (71.6%) are described in documents non available for the participant, non-shared information, with theoretical basis; only 235 risk references that represent 16.0% of the total gastrointestinal risk, as shared and documented information for the participant and the researcher, having theoretical basis. These 1463 risk references of gastrointestinal AEs were standardized by making use of the International Code of Diseases – 10th Revision –, and 170 different risk types were obtained. The risks with more reference repetition in the protocols were: nausea and vomit 14.1%; alteration of intestinal habit 6.5%; increase of the levels of transaminases and of lactic dehydrogenase 5.7%; abdominal pain 4.9%. As to the severity, out of the 170 risk types, 65 (38.2%) are severe, 52 (30.6%) moderate, 30 (17.6%) soft and 23 (13.5%) of multiple classification. All of the documents regarding the research protocol should contain the description and quantification of the important risks either due to high severity or to frequency. In the ICF, some of the risks were described however deprived of an adequate quantification and characterization. The brochure presented the information about the

risks, however in a disperse way over the document leading to a difficult utilization of these data in the proposed interventions. In the analyzed protocols was observed lack of homogeneity and standardization to adequately express the risks that had already occurred in previous studies. This observation demonstrates the importance of careful reading of all of the documentation addressed for evaluation by the REC aiming at the active protection of the research subjects.

Keywords: Physiological effects of drugs: adverse effects. Biomedical research. Bioethics. Ethics research. Risk. Gastroenterology.

LISTA DE SIGLAS

AINEs	Antiinflamatórios não-esteróides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Escala de Probabilidade de Reações Adversas aos Fármacos
C	Comum
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID 10	Código Internacional de Doenças, décima revisão
CIOMS	<i>Concil for International Organizations of Medicinal Sciences</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COX-1	Cicloxygenase constitutiva
COX-2	Cicloxygenase induzível
EAs	Eventos Adversos
EASs	Eventos Adversos Sérios
EMA	Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais
f	Frequência
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GI	Gastrintestinal
GMC	Grupo Mercado Comum
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
I	Incomum
IRBs	<i>Institutional Review Boards</i>
MC	Muito Comum
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
MR	Muito Raro
NQ	Não Quantificado
OMS	Organização Mundial da Saúde
R	Raro

RAMs	Reações Adversas aos Medicamentos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação dos Eventos Adversos (EAs).....	41
Figura 2 – Relação entre tempo e evento adverso.....	50
Figura 3 – Descrição de 9734 referências de riscos de eventos adversos previstos em 58 projetos de pesquisa farmacológica, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e no manual do pesquisador.....	58
Figura 4 – Descrição de 9734 referências de riscos de eventos adversos previstos, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (disponibilizado ao participante e pesquisador), e no Projeto e Manual (documentos não disponibilizados ao participante).....	59
Figura 5 – Descrição de 1463 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais previstos em 58 projetos de pesquisa farmacológica, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e no manual do pesquisador.....	60
Figura 6 – Descrição de 1463 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais previstos, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (disponibilizado ao participante e pesquisador), e no Projeto e Manual (documentos não disponibilizados ao participante).....	61
Figura 7 – Valores do índice kappa nas diversas interações entre os juízes.	63
Figura 8 – Valores do índice kappa nas diversas interações entre os juízes (eventos adversos efetivamente classificados).....	64
Figura 9 – Classificação dos 170 tipos de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à gravidade.....	64
Figura 10 – Classificação das 1463 referências de riscos de eventos adversos (EAs) gastrintestinais, quanto à gravidade (leve, moderado, grave).....	65
Figura 11 – Classificação das referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à seriedade (eventos sérios e não sérios).....	65
Figura 12 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais com acesso ao participante.....	66
Figura 13 – Referências de riscos de eventos adversos (EAs) gastrintestinais (GI), descritas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), quanto à frequência.....	66

Figura 14 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais descritas e não descritas no projeto.	67
Figura 15 – Referências de riscos de eventos adversos (EAs) gastrintestinais (GI) descritas no projeto, quanto à frequência.	67
Figura 16 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais descritas e não descritas no manual do investigador.	68
Figura 17 – Referências de riscos de eventos adversos (EAs) gastrintestinais (GI) descritas no manual, quanto à frequência.....	68
Figura 18 – Total de referências de riscos gastrintestinais (GI), riscos citados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), riscos quantificados e riscos que têm embasamento no Projeto, ou no Manual do Investigador.	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tipos de riscos de eventos adversos gastrintestinais, padronizados através do Código Internacional de Doenças (CID 10), e suas referências repetidas, nos documentos dos projetos de pesquisa avaliados.....	62
Tabela 2 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais descritas, simultaneamente, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual, quanto à frequência.	69
Tabela 3 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais citadas e não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual.	70
Tabela 4 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais quantificadas e não quantificadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual.....	70
Tabela 5 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à frequência, descritas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual.....	71
Tabela 6 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais citadas e não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e nos documentos não disponibilizados ao participante (Projeto e Manual).	71
Tabela 7 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais quantificadas e não quantificadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e nos documentos não disponibilizados ao participante (Projeto e Manual).....	72
Tabela 8 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à frequência, descritas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e nos documentos não disponibilizados ao participante (Projeto e Manual).	72
Tabela 9 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à gravidade, descritas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual.....	73

Tabela 10 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à gravidade, citadas e não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	73
Tabela 11 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à gravidade, quantificadas e não quantificadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	74
Tabela 12 – Avaliação das 1463 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, pela relação gravidade/freqüência, citadas e não-citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	74
Tabela 13 – Avaliação das 416 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, pela relação gravidade/freqüência, citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	75
Tabela 14 – Avaliação das 181 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, pela relação gravidade/freqüência, citadas apenas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	75
Tabela 15 – Avaliação das 1047 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, pela relação gravidade/freqüência, não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	76
Tabela 16 – Freqüência esperada do risco gastrintestinal no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), <i>versus</i> Projeto ou Manual.	77
Tabela 17 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais quanto à citação e quantificação, ou não, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), <i>versus</i> Projeto ou Manual.	78

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
2.1 Definições	22
2.2 Aspectos Históricos das Reações Adversas a Medicamentos	24
2.3 Pesquisas com Novos Fármacos	26
2.3.1 <i>Testes Pré-Clínicos</i>	27
2.3.2 <i>Testes Clínicos</i>	28
2.4 Riscos de Eventos Adversos na Pesquisa Clínica	35
2.5 Eventos Adversos	39
2.5.1 <i>Confusões e Ambigüidades na Classificação dos Eventos Adversos</i>	40
2.5.1.1 <i>Classificação dos Eventos Adversos (EAs)</i>	41
2.5.1.1.1 <i>Eventos Adversos quanto à Previsibilidade</i>	42
2.5.1.1.2 <i>Eventos Adversos quanto à Frequência</i>	42
2.5.1.1.3 <i>Eventos Adversos quanto à Gravidade ou Severidade</i>	42
2.5.1.1.4 <i>Eventos Adversos quanto à Causalidade</i>	43
2.5.1.1.5 <i>Eventos Adversos quanto à Seriedade</i>	46
2.5.2 <i>Importância Clínica dos Eventos Adversos Gastrointestinais</i>	46
2.6 Pesquisa: riscos e benefícios associados	48
3 JUSTIFICATIVA	52
4 OBJETIVOS	53
4.1 Objetivo Geral	53
4.2 Objetivos Específicos	53
5 MÉTODO	54
5.1 Delineamento do Estudo	54
5.2 Análise dos Resultados	56
5.3 Considerações Éticas	57
6 RESULTADOS	58
7 DISCUSSÃO	79
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
REFERÊNCIAS	91
ANEXO A – Escala de Probabilidades de Reações Adversas aos Fármacos ..	102

APÊNDICE A – Riscos de eventos adversos gastrintestinais, padronizados através do Código Internacional de Doenças (CID 10), e suas referências repetidas, nos documentos dos projetos de pesquisa avaliados	103
APÊNDICE B – Classificação de Gravidade dos Riscos de Eventos Adversos Gastrintestinais Previstos	110
APÊNDICE C – Artigo Completo Publicado no <i>Eubios Journal of Asian and International Bioethics</i>.....	117
APÊNDICE D – Artigo Completo Publicado na Revista Gaúcha de Enfermagem	121
APÊNDICE E – Artigo Completo Submetido a Revista da Escola de Enfermagem da USP	126
APÊNDICE F – Prêmios Recebidos	141
APÊNDICE G – Comunicações e Resumos Publicados em Anais de Congressos e em Periódicos	143

1 INTRODUÇÃO

As Boas Práticas em Pesquisa Clínica, conhecidas pela denominação inglesa *Good Clinical Practice* (GCP), são um padrão de qualidade científica e ética internacional para o desenho, condução, registro e relato de pesquisas na área da saúde, que envolvam a participação de seres humanos. A adesão a esses estudos deve assegurar a garantia pública dos direitos à segurança, proteção e bem-estar dos sujeitos participantes (1).

Com a finalidade de propor medidas que garantam a adequação dos aspectos éticos envolvidos nas atividades de pesquisa com seres humanos, faz-se uso de documentos, como a Declaração de Helsinki (2), periodicamente revisados (3).

No Brasil, a formulação de diretrizes para a pesquisa clínica teve seu início na década de 1980 (4), tendo-se aprovado, em 1988, as Normas para Pesquisas em Saúde (5), primeira resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS). No ano de 1996, devido a pressões de segmentos envolvidos em pesquisa e ao pouco impacto das normas vigentes (6), o mesmo conselho propôs as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, através da Resolução CNS 196/96 (7). A pesquisa com novos fármacos foi considerada uma das áreas temáticas especiais que mereceria acompanhamento direto da então criada Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Essa foi a primeira área a ter normas específicas, através da Resolução CNS 251/97 (8). Porém, novas particularidades foram propostas, posteriormente, pelo aumento da participação de pesquisadores e sujeitos de pesquisa em projetos colaborativos internacionais (9), e o encaminhamento de projetos multicêntricos (10).

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) tem o caráter de avaliar e acompanhar os projetos de pesquisa (7). No que concerne à avaliação, inclui, entre outras, a análise da relação entre risco e benefício associado à pesquisa. Na atividade de acompanhamento, o monitoramento dos eventos adversos (EAs) é fundamental.

Em 1993 foram publicadas as Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos pelo *Concil for International Organizations of Medicinal Sciences* (CIOMS) (11) em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Em 1996, no Brasil, a Resolução CNS 196/96 estabelece, no item

V.4, que: “O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo” (7).

Em setembro de 2001, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) iniciou um programa de monitoramento de eventos adversos sérios (EASs) referentes aos projetos de pesquisa desenvolvidos na instituição. O objetivo deste monitoramento é acompanhar os projetos, visando a proteção dos sujeitos incluídos no estudo. Através deste acompanhamento, torna-se possível verificar se os riscos envolvidos no projeto estão dentro do esperado, ou ultrapassam os riscos previstos.

Os ensaios clínicos aparentemente têm uma ótima segurança; apesar disso, graves e inúmeros relatos têm levantado questões sobre a capacidade da avaliação ética dos membros locais para realizar comentários imparciais (12). Além disso, a morte de voluntários saudáveis em centros médicos de prestígio revela falha no sistema de proteção aos seres humanos (13,14).

Os fundamentos éticos para a avaliação do risco, comunicação e acompanhamento dos eventos adversos são baseados nos Princípios da Beneficência, Respeito às Pessoas, Justiça e Precaução.

Com relação à Beneficência, estabelece-se a obrigação moral de agir em benefício dos outros. Com a beneficência positiva, almeja-se a avaliação do risco previsto e a comunicação de eventos adversos sérios; já com a beneficência negativa, visa-se a comunicação evitando danos ao longo do projeto.

Quanto ao Princípio do Respeito às Pessoas (15), central na Bioética, e que engloba além da autodeterminação, a privacidade e a veracidade, especial atenção deve ser dada ao processo de tomada de decisão para participação na pesquisa. A capacidade para consentir tem sido discutida por diversos autores. A participação deve ser incentivada, porém na presença de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que apresente as possibilidades de riscos, previamente informados, permitindo o livre arbítrio para a tomada de decisão quanto à participação. A adequação do processo ao estágio de desenvolvimento biopsicossocial dos mesmos é que garantirá a sua validade moral (16).

A privacidade é a liberdade que o paciente tem de não ser observado sem autorização, e, neste contexto, a pesquisa poderia estar expondo o paciente, porém a exposição na comunicação do evento adverso sério é um pressuposto da

participação, e no TCLE é comentada a possibilidade de compartilhamento de informações; a veracidade implica na adequação das informações essenciais para o processo de tomada de decisão, em que a qualidade das informações repassadas ao participante é importante para a compreensão da mesma, e os dados informados devem ser fiéis ao ocorrido; e a autodeterminação, que é fundamental no ato de consentir do sujeito de pesquisa. Quando uma nova informação for relevante, esta deve ser comunicada, para que o participante possa reiterar, ou retirar o consentimento.

A Justiça configura-se em um princípio moral, enquanto que o Direito o realiza no convívio social. Aristóteles (384 a 322 a.C.) propôs a justiça formal, afirmando que os iguais devem ser tratados de forma igual e os diferentes devem ser tratados de forma diferente. O Princípio da Justiça considera a não-discriminação, tendo como objetivo evitar que grupos, ou subgrupos de pacientes, sejam prejudicados diferencialmente; e a generalização, que visa que participantes e pesquisadores devam ter conhecimento dos riscos previstos e importantes, seja devido ao fator gravidade, ou probabilidade de ocorrência. Já no decorrer do projeto, quando um participante for avisado de determinado evento adverso sério ocorrido, todos os demais sujeitos da pesquisa deverão ser avisados da mesma forma.

No Princípio da Precaução, visa-se o estabelecimento de medidas de proteção a riscos (17). Em todos os princípios abordados entra o Princípio da Precaução. Existindo risco, temos que ter meios para contorná-lo, que são os princípios. Precaução é o princípio de meio e não finalístico. Este princípio não deve ser encarado como um obstáculo às atividades assistenciais e principalmente de pesquisa. É uma forma de resguardar os legítimos interesses de cada pessoa em particular e da sociedade como um todo. Reconhecer a existência da possibilidade da ocorrência de danos e a necessidade de sua avaliação, com base nos conhecimentos já disponíveis, é o grande desafio que está sendo feito à comunidade científica mundial.

Após essas considerações, podemos pensar sobre as conseqüências em realizar, ou não, uma determinada pesquisa. A opção por não realizar algumas pesquisas, ou impedir determinados sujeitos de participarem, implica na proteção em relação aos riscos, principalmente quando potenciais. A opção por permitir a realização de estudos com riscos previstos e eventos adversos sérios comunicados pode resultar em uma exposição aos riscos, mas com o controle adequado da

pesquisa e novas formas de informação para participantes (TCLE), danos maiores podem ser, previamente, percebidos e evitados. E, uma vez estabelecido que o risco é maior que o benefício, permite-nos repensar e interromper o processo, visando segurança à saúde.

As tentativas de associar saúde, pesquisa e ética geram profundas dificuldades para aqueles pesquisadores defensores de modelos ideais de pesquisa que, no entanto, muitas vezes, não se adaptam aos dias atuais. A utilização de fármacos em pesquisas deve sempre ser feita dentro de critérios técnicos elevados, tendo como princípio o conhecimento da eficácia (em estudos previamente realizados) e das relações entre os riscos e os benefícios. Em nenhum momento os aspectos econômicos e os interesses das indústrias farmacêuticas podem estar acima desses princípios, sob o risco de estar incorrendo em problemas morais e éticos inconcebíveis à saúde.

Os riscos previstos de eventos adversos devem estar descritos no TCLE, único documento de acesso ao participante, bem como no projeto e manual/brochura, não disponibilizados ao participante, como informação compartilhada e documentada. Já os eventos adversos ocorridos durante a execução dos projetos devem ser adequadamente monitorados como forma de proteção ao sujeito participante, permitindo que o processo de tomada de decisão quanto à participação seja um processo dinâmico.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Definições

As reações adversas a medicamentos (RAMs) se constituem num problema importante na prática do profissional da área da saúde. Conforme Ferreira (18), a palavra “*adverso*” significa “infortúnio”, “infelicidade”, ou “desfavorável”, “impróprio”, “inadequado”. O conceito de reação adversa incorporou o significado de “desfavorável” da palavra *adverso*, definido desde a década de 1960 como “piora do estado clínico, ou biológico de um indivíduo, atribuída à tomada de um medicamento em doses habitualmente utilizadas e que demanda uma terapêutica, diminuição da dose, ou ainda a suspensão do tratamento” (19).

A Organização Mundial da Saúde define reação adversa como “qualquer resposta prejudicial, ou indesejável, não-intencional, a um medicamento, a qual se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, ou tratamento de doença, ou para modificação de função fisiológica” (20). Não inclui reações indesejáveis determinadas por falha terapêutica, abuso, erros de administração e não-adesão a tratamento (21,22), e efeitos que ocorrem após uso acidental, ou intencional de doses maiores que as habituais (21-23).

Os termos reação adversa, efeito indesejável e doença iatrogênica são equivalentes e correspondem à definição anterior. Entretanto, esses termos devem ser distinguidos de evento adverso, que pode ocorrer enquanto o paciente está tomando o medicamento, mas que não é necessariamente atribuído a este (24). Um evento adverso pode ser considerado como “uma injúria sofrida pelo paciente resultante de erros no uso de medicamentos e que resulta em falha terapêutica” (23). O evento pode ser devido a diversos fatores relacionados com o tratamento, como dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada, horário de administração incorreto. Uma superdose não é considerada uma reação adversa de acordo com a definição, mas pode ser um evento adverso (21,23). Esta distinção é importante em ensaios clínicos, em que nem todos os

eventos adversos são necessariamente relacionados a medicamentos e nem sempre é possível estabelecer relações de causalidade (22,24,25).

Os eventos adversos são categorizados em “não sérios” e “sérios”. Um evento adverso sério é qualquer ocorrência médica indesejável que, em qualquer dose: resulta em morte; é de risco à vida; requer hospitalização com internação, ou prolongamento de hospitalização existente; resulta em deficiência/ incapacidade persistente, ou significativa; ou, constitui uma anomalia congênita/ defeito de nascença (1). O termo “de risco à vida”, na definição de “sério”, se refere a um evento em que o indivíduo ficou em risco de morte no momento do evento; não se refere a um evento que hipoteticamente poderia ter causado a morte se fosse mais severo (26). Um evento adverso não sério é qualquer evento adverso que não preenche os critérios de evento adverso sério.

Já um evento adverso inesperado é qualquer experiência nociva, que não esteja descrita na bula do medicamento, incluindo eventos que possam ser sintomaticamente e fisiopatologicamente relacionados a um evento descrito na bula, mas que diferem desse evento pelo grau de severidade e especificidade. Além disso, é considerado inesperado o evento adverso cuja natureza, ou severidade, não é consistente com as informações aplicáveis ou conhecidas do produto e não está descrito na bula ou monografia do produto, brochura do pesquisador, ou ainda no protocolo do estudo (27).

Ensaio clínico corresponde ao modelo de estudo que permite a avaliação experimental da eficácia ou efetividade e segurança de uma substância, medicamento, técnica diagnóstica, ou intervenção terapêutica ou preventiva em seres humanos (28).

O sinal é definido como o conjunto de notificações sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento até então desconhecida, ou documentada de modo incompleto, sendo necessárias mais de uma notificação, dependendo da severidade do evento e da qualidade da informação. É necessário estabelecer a força de associação, importância clínica (severidade e impacto de saúde pública) e o potencial para a adoção de medidas preventivas (29).

Risco, como sendo a probabilidade de um evento particular ocorrer a um indivíduo, e a probabilidade de um indivíduo desenvolver um resultado (doença, ou outro desfecho clínico), em certo período de tempo (29).

A Organização Mundial da Saúde define farmacovigilância como a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos, ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamento (20).

Fármaco deriva do termo grego *phármakon*, que tanto pode significar veneno como remédio (30). De *phármakon* derivam várias palavras, tais como farmacologia, farmacognosia, farmacotécnica, farmacodinâmica, farmacopéia, farmacocímica, e farmacovigilância (31). Na terminologia farmacêutica, fármaco designa uma substância química conhecida e de estrutura química definida, dotada de propriedade farmacológica (30).

O termo droga, de acordo com a maioria dos léxicos, designa a substância ou matéria da qual se extrai ou com a qual se prepara determinado medicamento (31).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) atribui o termo “droga” para a “substância, ou matéria-prima, que tenha finalidade medicamentosa ou sanitária. Quando citada em inglês a palavra ‘*drug*’, esta deve ser traduzida, preferencialmente, como fármaco e não como droga” (32).

Em literatura médica, confere-se à palavra droga significância de fármaco, especialmente ao se referir a substância química sintetizada pela indústria farmacêutica (31). Atualmente, no entanto, droga assumiu conotação de substância ilícita de abuso e dependência. Em vista disto, tem-se preferido o termo fármaco para designar substância com atividade endógena (33).

Para uniformização da terminologia a ser empregada neste estudo, considerando as definições, optou-se pela utilização do termo fármaco.

2.2 Aspectos Históricos das Reações Adversas a Medicamentos

As reações adversas aos medicamentos (RAMs) constituem um problema conhecido desde a antigüidade. Nenhuma substância química é totalmente segura, ou completamente tóxica. Sempre que se prescrevem, ou recomendam medicamentos, existe risco potencial de reações adversas (34). Os fármacos não são 100% seletivos, logo, além dos efeitos terapêuticos esperados, manifestam-se efeitos indesejáveis. A possibilidade de ocorrência dos efeitos adversos está sempre presente, mesmo com o emprego de fármacos reconhecidamente seguros (35).

O Código de Hammurabi (2200 a.C.), da Babilônia, determinava a pena de amputação das mãos para o médico que causasse a morte de um paciente. Galeno (131-201 d.C.) advertia para os riscos das prescrições obscuras e mal escritas (19,36,37). Na Inglaterra, o *Royal College of Physicians*, fundado em 1518, responsabilizou-se pelos problemas relativos à segurança dos medicamentos. No século XVII, pela primeira vez, um fármaco (antimônio) foi banido devido a sua toxicidade. Em 1785, William Withering fez a primeira descrição de uma reação adversa, relatando sobre os efeitos tóxicos da *digitalis*. No início do século XX, tiveram início os grandes inquéritos para verificar os efeitos negativos causados pelos medicamentos. Em 1922 o *Medical Research Council* relatou o problema da necrose hepática como consequência do tratamento da sífilis com os arsenicais (38).

Até 1950, os textos médicos praticamente não se ocupavam dos efeitos negativos dos medicamentos, mas a percepção do risco associado ao uso de fármacos começava a mudar. Em 1952, Myler publicou o texto "*Myler's Side Effects*" o primeiro livro sobre reações a medicamentos (36).

Na Inglaterra, Suíça e Estados Unidos, no final do século XIX e início do século XX, surgiram as primeiras legislações e órgãos específicos de controle de medicamentos. A Noruega e a Suécia foram pioneiras no desenvolvimento de uma regulamentação voltada para a segurança e a eficácia dos fármacos (19,37,39). Nos Estados Unidos, a *American Medical Association* criou o *Council on Pharmacy and Chemistry*, surgindo posteriormente o *American Food, Drug and Inseticide Administration*, que se tornou mais tarde o *Food and Drug Administration* (FDA), criado em 1906 (19,36,37).

Porém, somente após o desastre da talidomida, em 1961, reconheceu-se que pouco se sabe sobre o potencial de efeitos adversos de um fármaco, quando do seu registro. Países desenvolvidos passaram a considerar o estudo das reações adversas como uma questão de importância fundamental para garantir o uso seguro dos medicamentos. No ano de 1962, a Assembléia Mundial da Saúde, verificando o grave problema relacionado à segurança dos medicamentos, emitiu a Resolução 2051, que constitui a base do Sistema Internacional de Farmacovigilância (38).

Neste mesmo ano, os Estados Unidos reforçaram os requisitos do FDA para comprovar a segurança dos fármacos, exigindo extensos estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos e estudos clínicos bem controlados, antes do medicamento ser aprovado para comercialização (19,37,39).

Mesmo assim, a identificação de efeitos nocivos dos medicamentos e a correlação causa-efeito nem sempre é fácil, especialmente nos casos em que a sua incidência é rara. Além disso, os ensaios clínicos são restritivos, pois os pacientes são selecionados em condições controladas, tornando impossível conhecer efeitos em idosos, crianças, gestantes, pacientes portadores de insuficiência renal e hepática, e em pacientes que fazem uso de outras medicações (19). Na área hospitalar, o FDA começou, a partir de 1960, a coletar o registro das reações adversas e a patrocinar programas de monitoramento de fármacos (36,37).

Estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos indicam a ocorrência de reações adversas a medicamentos em 10 a 20% de todos os pacientes hospitalizados. Também se estima que de 3 a 6% dos pacientes admitidos em hospitais foram devido a RAMs (40). Pesquisa realizada na Holanda demonstrou que 12% dos pacientes idosos foram internados, provavelmente, devido a RAMs (41). No Brasil, estudo feito na Universidade Estadual de Campinas relata que 6,6% das internações em hospital-escola de atenção terciária, no ano de 1999, esteve associada a RAMs (42).

O ato de prescrever determinado medicamento é resultado de um processo decisório, de caráter probabilístico, em que o prescritor trabalha com incertezas, benefícios e riscos inerentes à intervenção (43).

Embora alguns efeitos adversos sejam detectados em estudos pré-clínicos, alguns tipos de toxicidades graves, porém relativamente infreqüentes, podem tornar-se aparentes somente quando o fármaco é utilizado em grande população de pacientes, ao longo de período prolongado de tempo. Conseqüentemente, a detecção precoce e a avaliação das reações adversas aos fármacos vêm tornando-se cada vez mais importantes (44); para isto, exigem adequado monitoramento nas diferentes fases clínicas da pesquisa.

2.3 Pesquisas com Novos Fármacos

Para que um novo medicamento seja aprovado para uso assistencial, faz-se a necessidade de execução de estudos classificados em pré-clínicos, que utilizam modelos celulares e animais, e clínicos, desenvolvidos em seres humanos.

2.3.1 Testes Pré-Clínicos

A Resolução CNS 251/97 acorda que a pesquisa pré-clínica deve gerar informações que justifiquem a realização de pesquisas em humanos. Os relatos devem especificar o método utilizado, os modelos celulares, teciduais, ou animais utilizados, os testes laboratoriais, dados de farmacocinética e toxicologia. Os resultados devem demonstrar a relevância dos achados, as possíveis aplicações terapêuticas e possíveis riscos com o uso do fármaco (8).

Neste momento, busca-se identificar e compreender as ações farmacológicas dos medicamentos, como mecanismo de ação, especificidade do efeito e toxicidade. Como todos os medicamentos possuem potencial para produzir efeitos tóxicos, os estudos de toxicidade são conduzidos em animais, de acordo com diretrizes bem definidas. Em geral, é necessário que os testes com animais sejam executados em, no mínimo, três espécies de mamíferos (8,45). As Boas Práticas Clínicas do Mercosul (46) estabelecem que uma dessas espécies deva ser de não-roedores. Os testes são utilizados para determinar a toxicidade dos medicamentos e/ou dos seus metabólitos em vários sistemas biológicos, a fim de que se possam fazer previsões, tendo em vista os riscos potenciais nos seres humanos (45). A avaliação toxicológica pré-clínica é dividida em quatro estágios, de acordo com o tempo de exposição: toxicidade aguda, de doses repetidas, subcrônica e crônica (46).

Os estudos de toxicidade aguda envolvem administração de dose única, ou de pequenas doses escalonadas, num período de até 24 horas, enquanto que os de toxicidade a longo prazo, subcrônica (cerca de 30 dias) e crônica (90 dias ou mais), envolvem a administração diária de medicamentos por períodos que duram desde poucos dias até anos (8,45).

Essas pesquisas de toxicidade de novos fármacos devem gerar informações a respeito dos possíveis efeitos sobre a fertilidade, embriotoxicidade, mutagênese e oncogênese, de acordo com a Resolução CNS 251/97 (8).

Segundo Naranjo e Janecek (45), os testes toxicológicos em animais normalmente são bons para que se possa fazer a previsão de toxicidade relacionada com a dose em seres humanos, enquanto as reações adversas dos medicamentos não-relacionadas com a dose (reações alérgicas, ou geneticamente determinadas)

não são detectadas nos testes toxicológicos tradicionais. Logo, a primeira administração de um medicamento em ser humano ainda envolve algum risco, que tem que ser cuidadosamente considerado e avaliado.

Quando o produto é tido como provavelmente seguro, inicia-se a experimentação clínica. Realizam-se cuidadosos ensaios clínicos, com limitação do número de indivíduos observados, seguindo-se progressivo aumento do número de indivíduos tratados até obtenção de dados que permitam supor alta eficácia e segurança do medicamento em estudo.

Os projetos de pesquisa de novos medicamentos, por utilizarem seres humanos, foram agrupados em etapas e fases, que foram estabelecidas com a finalidade de preservar a integridade e a segurança dos seus participantes (47).

2.3.2 Testes Clínicos

A etapa clínica das pesquisas com novos medicamentos é subdividida em cinco fases, zero a 4, dependendo do nível de conhecimento que se tem sobre efeitos dos fármacos em modelos celulares, animais e humanos. Para se diferenciar essas fases, faz-se uso também dos objetivos específicos de cada tipo de estudo, o tipo de delineamento utilizado, e o número e características dos participantes. As fases são sucessivas e escalonadas, com níveis crescentes de complexidade e de exposição (48).

A Resolução CNS 251/97 (8) incorpora todas as decisões contidas na Resolução CNS 196/96 (7), sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da qual esta é parte complementar da área de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Reporta-se ainda à Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC) nº 129/96 (46), da qual o Brasil é signatário, que dispõe acerca de regulamento técnico sobre a verificação de boas práticas de pesquisa clínica.

Os estudos Fase Zero, ainda não descritos ou regrados por qualquer diretriz brasileira, são aqueles realizados com um grupo muito reduzido de pacientes, até 20 pessoas, utilizando micro-doses do fármaco (0,2%) em investigação. Estes estudos têm por objetivo avaliar se a substância utilizada tem alguma atividade biológica nos

seres humanos. Os ensaios de fase zero, ou “exploratórios”, são realizados antes mesmo que os estudos da fase pré-clínica, utilizando modelos *in vitro* ou animais, tenham sido completados (49).

Os estudos Fase 1 são realizados com pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral saudáveis, de um novo princípio ativo, ou formulação. Dependendo da especialidade e objetivo da pesquisa, os estudos Fase 1 podem ser realizados diretamente com pacientes de grupos específicos, portadores de doenças crônicas irreversíveis, como por exemplo, pacientes oncológicos, com transtornos psiquiátricos, ou com função renal alterada (8,47).

A Resolução CNS 01/88, no item II do art. 55, delimitava os estudos de fase 1 de novos fármacos antineoplásicos, e outros com índice terapêutico muito baixo, somente para “voluntários com a enfermidade específica em estágio avançado, confirmada por métodos diagnósticos adicionais, que não hajam apresentado resposta terapêutica a nenhum outro tratamento disponível e nos quais o novo fármaco poderá oferecer um benefício terapêutico” (5). Isso configura o uso compassivo, gerando confusão entre acesso assistencial de um fármaco experimental, com um estudo de fase 1. A principal diferença é que os resultados obtidos com os pacientes, nas condições do item II do art. 55, gerariam fatores de confusão que viriam a dificultar a adequada avaliação do impacto de um novo fármaco em seres humanos. Com a intenção de proteger pacientes menos graves da exposição a um risco desconhecido, estava-se causando um risco adicional a todos os participantes das fases seguintes. O uso compassivo em situações como essa é justificável, mas não como substituto de um projeto de pesquisa (50).

Os estudos de fase 1 utilizam, geralmente, uma amostra entre 10 e 80 participantes, não excedendo 100. Têm como objetivo estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e, quando possível, um perfil farmacodinâmico (8,47). As Boas Práticas Clínicas do MERCOSUL recomendam dose máxima a ser administrada, nessa fase, de 1/10 (10%) da dose considerada segura nos estudos pré-clínicos (46).

Os estudos Fase 2 são estudos terapêuticos piloto para demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade, ou condição patológica. Realizam-se com um número limitado de participantes e freqüentemente são seguidas de um

estudo de administração, visando estabelecer as relações dose-resposta (8). Consta-se de fases 2a e 2b, avaliação de titulação de dosagem e da eficácia.

Os estudos Fase 2 iniciais (fase 2a) utilizam doses do fármaco já testados como seguros em estudos Fase 1. Tratam-se de estudos que visam avaliar a tolerabilidade e segurança deste novo fármaco (50). As amostras são pequenas e com medidas de controle rigorosas (47).

Os estudos Fase 2 avançados (fase 2b) são conduzidos em amostras maiores de indivíduos, com critérios bem definidos de inclusão, tendo a finalidade de acrescentar dados relativos a eficácia do fármaco em questão (50). Podem envolver amostras com menos de 100 e até 1000 participantes (51). Mesmo com o curto período de acompanhamento, já é possível verificar a ocorrência de alguns eventos adversos.

Os estudos Fase 2 são fundamentais para estabelecer a relação dano-benefício imprescindível para a realização dos estudos Fase 3 (8,46,47). Os estudos Fase 2 requerem cuidados em termos de condições adequadas para sua realização, especialmente de recursos humanos e instalações de apoio, para o atendimento de eventos adversos, acompanhamento e monitoramento dos participantes (50).

Os estudos Fase 3 são estudos terapêuticos ampliados, realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo, e, de maneira geral, o valor terapêutico relativo. Visa estabelecer ou refutar o benefício presumido. Explora-se, nesta fase, o tipo e perfil das reações adversas mais freqüentes, assim como as características especiais do medicamento (8).

Os estudos Fase 3, recentemente, foram subdivididos em fases 3a e 3b. A primeira tem como princípio avaliar eficácia de fármacos já testados em estudos Fase 1 e 2. Os estudos Fase 3b são realizados ao longo do período de trâmite da solicitação de registro de um novo fármaco. Com essa etapa, aumenta-se o período de observação dos efeitos do medicamento (50).

Estes estudos só poderiam ocorrer quando os estudos Fase 1 e 2 demonstrassem, de forma clara, os riscos associados ao novo fármaco, à sua segurança e ao seu efeito terapêutico potencial. Buscam avaliar se os efeitos terapêuticos demonstrados nos estudos de fase 2 têm significância estatística e relevância clínica para uma indicação, e para um grupo específico de participantes (8,46).

Os estudos de fase 3 envolvem grandes amostras, podendo passar de 3000 indivíduos (47). Sempre seguem protocolo único, independente do local de execução e dos grupos de pesquisadores envolvidos. Quando realizados de forma uniforme e em vários locais, recebem a denominação de “estudo multicêntrico” (52). Estes são patrocinados, em parcela importante, por indústrias farmacêuticas. Estudos multicêntricos patrocinados podem ter pesquisadores apenas ligados com a execução do projeto, sem terem participado do planejamento do estudo. Esta forma de participação, remunerada, poderá ser caracterizada como uma forma de prestação de serviços em pesquisa. Estes pesquisadores têm pouca autonomia, mas, por outro lado, se a tivessem, as modificações decorrentes poderiam alterar as características do projeto original. Isso leva ao desafio de garantir adequação local de estudos internacionais, sem perder as características próprias aos mesmos (50).

Os estudos dessa fase devem comparar o novo fármaco com o tratamento reconhecido como padrão, independente do local onde se realiza, estando esta determinação incluída na versão VI da Declaração de Helsinki (3). O melhor tratamento disponível em cada local, ao invés da proposta de melhor tratamento existente, daria possibilidade a se determinar padrões éticos distintos para diferentes locais, o que vem a ser o denominado “Duplo *Standard*” (50,53). Em isso sendo aceito, onde já é disponível o melhor tratamento, a comparação é feita contra ele mesmo; onde isso não ocorre, não. Esta alteração repercute no entendimento a respeito da vulnerabilidade dos participantes em diferentes locais onde estudos são conduzidos, que pode ser abordada com medidas de exclusão protetora, ou como necessidade adicional de proteção a estes indivíduos (54).

Em não havendo tratamento padrão, é possível a realização do estudo comparativamente com placebo. O placebo deve ser uma das possibilidades previstas e informadas aos participantes (3,8,11,46,47). Se os dados da pesquisa indicarem benefício, ou dano para um dos grupos do estudo, mesmo que mantido o cegamento das intervenções, os Comitês de Ética em Pesquisa e os Comitês de Monitoramento e Segurança dos Dados do próprio estudo têm poderes para propor interrupção, ou encerramento do estudo (3,7,52).

O monitoramento clínico continuado dos estudos de fase 3 é necessário para permitir o acompanhamento adequado do processo de recrutamento e seleção dos participantes, a fidedignidade e qualidade dos dados, o seguimento dos sujeitos de pesquisa e a avaliação dos eventos adversos. Isto é especialmente relevante para

os eventos adversos sérios, por envolverem o prolongamento das hospitalizações, a necessidade de hospitalização, ou o óbito de participantes de um projeto (55).

Estes estudos proporcionam informações sobre efeitos adversos encontrados em grandes amostras, que serão usadas nas instruções de uso assistencial do novo fármaco (46,47,56). O estudo como um todo tem grande número de participantes, mas cada centro pode recrutar apenas uma pequena amostra desse total. O grande número de relatos de eventos adversos será comunicado a todos os pesquisadores e Comitês de Ética em Pesquisa dos centros participantes. O monitoramento local acarreta sobrecarga às instituições, sobretudo aos Comitês (57), levando a concluir que o ideal seria que os relatos de eventos adversos fossem encaminhados com uma pré-análise sobre suas repercussões, tipo de relação possível com o uso do novo fármaco e que fossem enviados na forma de um relatório consolidado (50).

Se o produto estiver dentro dos padrões de toxicidade aceitáveis, ele é aprovado. Porém, como o número de pacientes até a fase 3 raramente atinge mais de dez mil, ainda é difícil identificar reações adversas de incidência menor que 1:20.000 (19).

Devido ao tempo que decorre entre a realização dos projetos de pesquisa com o novo fármaco e a sua adequada avaliação regulatória por parte das agências, participantes de pesquisas têm requisitado a continuidade de uso do fármaco após encerramento do estudo, bem como pacientes, em uso assistencial, que poderiam ser beneficiados com o uso da substância ainda em investigação. Com isso, surge o acesso especial a fármacos através de extensões de uso, uso compassivo, ou de programas de acesso expandido (58).

Os projetos de extensão propiciam que os sujeitos de pesquisa que utilizavam um novo fármaco continuem a ter acesso ao mesmo, após o término do estudo ao qual estavam vinculados (59). O uso compassivo possibilita que um dado paciente, com risco de vida e sem tratamento convencional disponível, possa ter acesso ao fármaco experimental em qualquer fase da pesquisa (60). Já o acesso expandido se caracteriza pelo uso de um fármaco em investigação, que esteja em processo de liberação para uso assistencial, em um grande número de pacientes que possam ser beneficiados com o seu uso (61).

No Brasil, o acesso expandido foi regulamentado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 26/99 da ANVISA (61). O artigo 1º dessa resolução restringe os programas de acesso expandido a “[...] produtos com estudos de fase 3

em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem, ou com registro do produto no país de origem” (61). No entanto, o regulamento técnico anexado a essa resolução, em seu artigo 2, item IV, abre a possibilidade para exceções, caracterizando que o patrocinador pode comprovar que existem programas de acesso expandido semelhantes no país de origem, ou que o produto já está registrado neste. Os programas de acesso expandido são encaminhados a ANVISA, que os reencaminha a CONEP para aprovação de seus aspectos éticos (61).

Os estudos Fase 4 são pesquisas que visam o monitoramento, ou vigilância pós-comercialização do fármaco, tendo como objetivo estabelecer o valor terapêutico, em larga escala, e o surgimento de novas reações adversas, como as menos freqüentes, e/ou confirmação da freqüência de aparecimento das já conhecidas e as estratégias de tratamento (8), incluindo as interações medicamentosas e a segurança de uso (46). Ainda podem ser usadas para avaliar o custo-efetividade do novo fármaco, com relação às demais opções já existentes no mercado (62).

A farmacovigilância tem como principais objetivos: a identificação precoce de reações adversas e interações desconhecidas até o momento; identificação do aumento na freqüência de reações adversas conhecidas; identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes às reações adversas; estimativa de aspectos quantitativos da análise benefício/risco e disseminação de informações necessárias para aprimorar a prescrição e regulação de medicamentos, bem como, promover o uso racional e seguro de medicamentos; efetuar a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado; e educar e informar os pacientes (63).

Quando há suspeita da relação causal medicamento-evento adverso sério ou imprevisto, deve-se comunicar o fato a um centro de farmacovigilância. Se o fármaco estiver fazendo parte dos ensaios clínicos, deve-se comunicar à indústria farmacêutica patrocinadora e ao setor de farmacovigilância deste local, além dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), permitindo assim o acompanhamento dos possíveis eventos adversos. Se o fármaco já estiver sendo comercializado, a reação precisa ser registrada, notificada por escrito e comparada com relatórios feitos por diversos observadores; estaremos, então, diante de uma reação adversa notificável, que é qualquer experiência associada com o uso de um medicamento, considerada relacionada com o medicamento, ou não, e inclui efeitos colaterais, lesão, toxicidade, reações de sensibilidade, ou significativa falha na ação farmacológica esperada (25).

O Processo “*fast track*”, aceito pelo FDA desde 1997, permite aprovações em curtíssimo prazo de tempo, com estudos de diferentes fases se sobrepondo. A “via rápida” foi uma resposta às pressões de grupos organizados, como o de pacientes portadores de HIV/SIDA, no sentido de abreviar o tempo entre pesquisa e liberação de um novo fármaco para uso assistencial (64). Aproximadamente 40% dos estudos na área de câncer receberam esse tipo de autorização (65).

De acordo com o item I.4 da Resolução CNS 251/97 (8),

Em qualquer ensaio clínico, e particularmente nos conflitos de interesses envolvidos na pesquisa com novos produtos, a dignidade e o bem estar do sujeito incluído na pesquisa devem prevalecer sobre outros interesses, sejam econômicos, da ciência ou da comunidade.

A normatização do uso de fármacos em seres humanos cabe às agências reguladoras, como é o caso da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil (66), *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos (67) e a Agência Européia para Avaliação de Produtos Medicinais (EMA) no Continente Europeu (68). Estas são responsáveis por elaboração de normas técnicas, avaliação de novas solicitações de uso específico, fiscalização com acompanhamento do uso dos fármacos dentro de suas indicações, bem como o monitoramento de eventos adversos relatados por médicos e pacientes, com fins de manter a continuidade de uso, adequá-los, ou retirá-los do mercado. Para que esse processo ocorra, as informações necessárias são geradas através de projetos de pesquisa aprovados por Comitês de Ética em Pesquisa (50). O acompanhamento longitudinal dos ensaios clínicos possibilita uma aproximação entre pesquisa clínica e registro (69).

De acordo com as Resoluções nacionais e internacionais, todo projeto de pesquisa de novos fármacos, envolvendo seres humanos, deve ser submetido ao CEP e vir acompanhado do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do manual do pesquisador. O manual, também conhecido como brochura do investigador, contém informações a respeito dos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos do medicamento estudado, estudos de toxicidade, estudos clínicos anteriormente realizados (por exemplo, com o mesmo fármaco em outros países), eventos adversos previstos; ou seja, consta de testes pré-clínicos e testes clínicos já realizados com o fármaco em questão.

O projeto, o manual do pesquisador e o TCLE devem apresentar, adequadamente descritos, os eventos adversos comunicados em estudos clínicos com o fármaco em investigação, permitindo o conhecimento e decisão por parte dos sujeitos quanto à participação na pesquisa. Porém, na maioria das vezes, o documento de acesso ao participante, TCLE, vem desprovido dos eventos adversos importantes (freqüentes ou graves), já comunicados, e suas probabilidades de ocorrência, baseados em estudos preliminares e de fases clínicas anteriores (70).

2.4 Riscos de Eventos Adversos na Pesquisa Clínica

A realização de pesquisas científicas com o uso de novos medicamentos é questão relevante, requerendo cuidados, principalmente no que tange aos riscos de eventos adversos freqüentes ou graves, para não resultar em estudos eticamente inadequados.

A conduta ética em pesquisa com seres humanos demanda que os riscos para participantes e sociedade sejam minimizados através de avaliação independente, monitoramento e possível revisão de proposta de pesquisa (12).

Segundo Goldim (71), a dúvida quanto a realizar, ou não, pesquisas com seres humanos envolvendo fármacos com riscos de desenvolver determinados eventos adversos, culmina em um complexo cenário que abrange fatos, circunstâncias, princípios, casos e conseqüências, permitindo o emprego do modelo bioético baseado na complexidade para a análise dessa questão.

O principal fato relacionado à adequação ética de pesquisas é o risco associado a tais estudos, ou seja, o risco que pode ser infligido às pessoas ao serem incluídas em um projeto de pesquisa. Muitas vezes, o desconhecimento dos riscos, mesmo dos previstos, por não estarem adequadamente explícitos, compromete o desenvolvimento do estudo. Anthony Giddens (72) define riscos de alta conseqüência, como aqueles em que quanto mais desastrosos são os danos envolvidos, menos experiência temos sobre aquilo que arriscamos.

Risco, de acordo com a Resolução CNS 196/96 (7), é a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural, ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente. Para Goldim

(73), caberia distinguir a noção de risco processo da de risco produto. Risco processo é aquele a que estão expostos os participantes de uma pesquisa, os próprios pesquisadores e os trabalhadores envolvidos, é o risco que ocorre ao longo do projeto, criado pela intervenção. Já risco produto é o decorrente do projeto, atingindo a sociedade de forma indistinta.

Segundo o *Bioethics Thesaurus* (74), risco é a probabilidade de ocorrência de um evento desfavorável, englobando uma variedade de medidas de probabilidades baseadas em dados estatísticos, ou julgamentos subjetivos.

As pesquisas farmacológicas devem ter uma justificativa adequada. Shrader-Frechette (75) propõe que é eticamente inadequado assumir que um risco, quando incerto ou desconhecido, seja igual a zero, ou considerado como não importante.

A avaliação do risco é um processo sistemático pelo qual a possibilidade de dano, a exposição e o risco são identificados e quantificados. Os objetivos da avaliação do risco incluem a análise da relação entre o risco e o benefício, o estabelecimento de níveis de risco e o auxílio na definição das atividades prioritárias de monitoramento e vigilância (76).

As quatro etapas principais no processo de avaliação do risco são: identificação do perigo, que é a caracterização dos efeitos adversos inerentes a determinado fármaco; avaliação dose-resposta, que é a caracterização da relação entre a dose e a incidência de efeitos adversos em populações expostas; avaliação da exposição, que é a medição, ou estimativa da intensidade, da frequência e da duração da exposição humana ao fármaco; caracterização do risco, que é a estimativa da incidência de efeitos adversos para a saúde sob várias condições de exposição humana (76).

O risco elevado está diretamente associado com uma probabilidade maior de ocorrência de eventos adversos à saúde. De acordo com a gravidade dos eventos adversos e de sua probabilidade de ocorrência, determina-se se o risco estimado é negligenciável, tolerável, ou intolerável. Portanto, a caracterização do risco representa um importante elo entre os dados científicos obtidos nos diferentes estudos e as tomadas de decisões, ao monitoramento e à comunicação do risco (76).

A Comissão Nacional de Relato em Pesquisa Envolvendo Crianças oferece uma orientação similar e visão objetiva do risco, aconselhando que os IRBs (*Institutional Review Boards*) / CEPs considerem a possibilidade do risco através da estimativa comum de risco, baseada na experiência dos investigadores com

intervenções e procedimentos similares, qualquer informação estatística disponível com respeito a tais intervenções ou procedimentos, e as situações já ocorridas (12).

Antoine Arnauld em 1662 agregou a noção de valor à probabilidade do risco: “O medo do dano deveria ser proporcional, não apenas à gravidade do dano, mas também à probabilidade do evento” (73).

É importante a questão do risco percebido pelo paciente. Para ele, a noção de risco é ambígua, podendo ser o risco superestimado, ou subestimado. Em situação de pesquisa, com amostra de participantes brasileiros, analisando os itens procedimentos, benefícios e riscos, o menos lembrado foi o risco (77). Já um estudo sobre riscos assistenciais na Inglaterra revelou que os pacientes superestimaram um risco cirúrgico real de 2% para até 65% (78).

O desconhecimento do risco associado às pesquisas científicas gera um claro sentimento de ambigüidade. Se o risco for totalmente desconhecido, a reação pode ser de um sentimento de atração em função de um conhecimento desejado, ou de repulsa, se considerarmos o conhecimento como proibido. A incerteza está associada à chance de determinado evento ocorrer e é expressa em razão. O risco, quando previsto e conhecido, indica a probabilidade de ocorrência. A consideração de que a participação em um estudo é de risco, fundamenta-se no princípio da precaução, que é a garantia de existência de medidas de proteção contra os riscos potenciais que, de acordo com o estado atual do conhecimento, não podem ser ainda identificados. Este princípio afirma que a existência de um risco de dano sério, ou irreversível, requer a implementação de medidas que possam prever este dano (17).

Para Goldim (79), o princípio da precaução tem uma clara e decisiva utilização em Bioética. Tomando apenas a questão da saúde, ele sempre esteve associado à noção de dano. Quando era entendida apenas como a ausência de doença, a saúde era tida como o estado onde o indivíduo estava livre de danos que estariam ocorrendo naquele momento. A própria atividade dos profissionais de saúde também era associada à noção de dano. Hipócrates, cerca de 400 anos a.C., propôs que, ao tratar os doentes, o primeiro dever era o de ajudar, e o segundo, o de não causar dano (79).

As circunstâncias envolvidas estão relacionadas à exposição dos participantes aos possíveis riscos associados ao estudo e à sua autorização para participar no projeto, documentada através de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O consentimento informado é o processo pelo qual um sujeito da pesquisa confirma voluntariamente sua disposição em participar de um estudo científico, após ter sido informado sobre todos os aspectos relevantes à sua decisão de participação. O consentimento livre e esclarecido é documentado através de um termo de consentimento a ser preenchido, assinado e datado (1).

Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por escrito, concedido livremente, deve ser obtido de cada sujeito da pesquisa antes de sua participação no estudo clínico, acompanhando, adequadamente, as possibilidades de riscos/eventos adversos. É importante explicar o risco associado a procedimentos de pesquisa, verificando o entendimento e compreensão das informações prestadas aos participantes do estudo.

Para Woloshin, Schwartz e Welch (80), se as pessoas são informadas de decisões em procedimentos envolvendo sua saúde, elas devem ter o entendimento do risco envolvido: Qual a chance de cura se o indivíduo se submeter a uma determinada intervenção? Qual a chance de cura se tal procedimento não for realizado? Qual a chance de dano em qualquer das duas hipóteses?

Em estudo recente, estes autores concluíram que em populações de alto e baixo *status* sócio-econômico, o trabalho educacional, abrangendo a ajuda no entendimento do risco, levou a uma melhor habilidade de interpretação das informações dos procedimentos envolvendo a sua saúde (80).

Partindo-se do pressuposto que praticamente todo o fármaco apresenta efeitos indesejados (previstos ou imprevistos), o princípio da beneficência apresenta-se nesta discussão de forma dicotômica, pois de um lado temos uma beneficência positiva, que visa proteger os participantes ao restringir ou proibir sua participação em pesquisas; por outro lado, essas restrições, ou proibições, podem impedir a liberação de um fármaco no mercado, ou, no mínimo, dificultar sua comercialização inicial, que apesar dos seus efeitos adversos poderia contribuir para a terapêutica de uma gama de indivíduos, quando se pensa em risco/benefício do fármaco – beneficência negativa. Uma medida que pode ser protetora, no panorama da pesquisa, pode, ao mesmo tempo, ser excludente do ponto de vista assistencial, impedindo que a maior parte da população tenha acesso a medicamentos que poderiam beneficiá-los.

Necessitamos ficar atentos ao estudo de novos fármacos e o desenvolvimento de eventos adversos sérios, respeitando as características individuais dos participantes, realizando adequado monitoramento.

2.5 Eventos Adversos

Um evento adverso pode ser qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um sujeito da pesquisa, ou indivíduo em investigação clínica com produto farmacêutico, e que não apresenta, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. Pode ser um sinal desfavorável e não intencional, ou sintoma, ou doença temporariamente associada ao uso de um produto medicinal em investigação, seja ele relacionado, ou não a este produto (1).

Zanini e Carvalho (19) descrevem um caso simples para proporcionar o entendimento de *evento adverso*:

[...] qualquer caso de alergia é em princípio um evento adverso. Se um paciente, tomando um certo medicamento constatar alergia, isto não significa que essa alergia seja devida ao medicamento; o paciente pode, por exemplo, estar pintando sua casa e, no decorrer da observação, descobre-se que tem alergia à tinta. Mesmo assim, o profissional da saúde também não pode menosprezar o evento presumindo *a priori* que a alergia tenha sido devido à tinta.

Constatando-se o evento adverso, deve-se investigar a relação causa-efeito entre a alergia e a medicação.

Quando se administra um medicamento, ou fármaco em estudo, além dos efeitos terapêuticos úteis, observa-se, em algumas pessoas, certos efeitos não desejados. Conforme Zaninni e Paulo (81), não existe fármaco isento do risco de evento adverso. A probabilidade de ocorrência pode variar, o evento pode ser leve, ou grave, pode ser, ou não, previsível, mas o médico/pesquisador e o paciente/sujeito de pesquisa devem estar sempre atentos para a possibilidade de seu aparecimento.

2.5.1 Confusões e Ambigüidades na Classificação dos Eventos Adversos

Uma das limitações na avaliação e acompanhamento dos eventos adversos é a própria significação dos termos utilizados. A inapropriação na utilização gera confusão e ambigüidade, mesmo por parte dos autores e pesquisadores. A falta de entendimento e de uma linguagem concisa prejudica a avaliação e a comunicação dos eventos adversos (EAs). É fundamental a harmonização do vocabulário utilizado na caracterização dos riscos e na comunicação de EAs.

Ambigüidade corresponde à obscuridade de sentido de palavras, frases. Tem também o sentido de hesitação, dúvida, indecisão entre duas ou mais possibilidades, ou multiplicidade de significados (82,83). É comum considerar ambíguo como sinônimo de confuso. Em uma informação confusa, várias informações têm um mesmo significado. Na informação ambígua, ao contrário, vários significados são atribuídos a uma mesma palavra. Informações excessivas também geram ambigüidade, daí a necessidade de concisão e clareza na linguagem.

A confusão e a ambigüidade no uso de palavras podem gerar conseqüências importantes na valorização de eventos adversos. Os EAs podem ser classificados quanto à previsibilidade, freqüência, gravidade/severidade, causalidade e seriedade.

Os EAs, quanto à gravidade, são classificados em leves, moderados, graves e letais (44,84), de acordo com a intensidade das intercorrências verificadas. Diferentes autores confundem essa classificação com a de seriedade que engloba os EAs sérios e não-sérios, que são assim classificados em função da conseqüência resultante desse evento. Um EA sério implica em morte, hospitalização, prolongamento da hospitalização, ou outra conseqüência relevante do ponto de vista médico, incluindo deficiência/ incapacidade persistente ou significativa, e anomalia congênita/ malformação (1). O termo “grave” é freqüentemente usado para descrever a intensidade (gravidade) de um evento específico (como no infarto miocárdico leve, moderado, ou grave); entretanto, o próprio evento pode ter um significado clínico relativamente menor (como cefaléia grave). Isso não é o mesmo que “sério”, que se baseia no resultado do paciente/evento, ou nos critérios de ação associados habitualmente com eventos que apresentam uma ameaça à vida, ou ao funcionamento do organismo de um paciente (26). Então, podemos ter um EA de

intensidade grave (náusea grave), que não teve nenhum desfecho aplicado ao termo EA sério, portanto, evento clínico de baixa repercussão, dito não-sério. Já um EA de intensidade moderada que resulte em hospitalização é considerado sério.

A classificação dos eventos adversos quanto à previsibilidade, frequência e gravidade (severidade) é baseada em estudos clínicos anteriores (estudos preliminares) com o fármaco pesquisado, precedendo o início do estudo. Já a classificação dos eventos adversos quanto à causalidade e seriedade ocorre a *posteriori*, ao longo da execução do projeto.

2.5.1.1 Classificação dos Eventos Adversos (EAs)

A classificação dos eventos adversos pode ocorrer no que tange à: previsibilidade, frequência, gravidade/severidade, causalidade e seriedade (Figura 1).

EVENTOS ADVERSOS					
ANTES			DEPOIS		
PREVISIBILIDADE	FREQÜÊNCIA	GRAVIDADE/SEVERIDADE	CAUSALIDADE		SERIEDADE
<p><u>PREVISÍVEIS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Já relatados em outros estudos 	<p><u>MUITO RARO</u></p> <p>< 0,01%</p>	<p><u>LEVE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Curta duração Não requer suspensão do medicamento, nem tratamento específico. Sem provocar, ou prolongar hospitalização 	<p><u>OMS</u></p> <p><u>DEFINIDA</u></p>	<p><u>NARANJO</u></p> <p><u>DEFINIDA</u></p>	<p><u>NÃO SÉRIO</u></p> <p><u>SÉRIO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Prolongamento da hospitalização
	<p><u>IMPRESVISÍVEIS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Desconhecidos (Incerteza) 		<p>>= 0,01% e < 0,1%</p> <p><u>RARO</u></p> <p><u>INCOMUM</u></p> <p>>= 0,1% e < 1%</p> <p><u>COMUM</u></p> <p>>= 1% e < 10%</p> <p><u>MUITO COMUM</u></p> <p>>= 10%</p> <p><u>NÃO QUANT.</u></p> <p>Chance</p>	<p><u>MODERADA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Modificação terapêutica Sem necessidade de suspensão do medicamento Pode provocar, ou prolongar hospitalização Requer tratamento específico <p><u>GRAVE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Potencialmente fatal Hospitalização ou prolongamento da mesma Retirada do medicamento Tratamento específico <p><u>LETAL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Contribuem para morte 	

Figura 1 – Classificação dos Eventos Adversos (EAs).

2.5.1.1.1 Eventos Adversos quanto à Previsibilidade

Em relação à previsibilidade, os eventos adversos previstos são aqueles que já estão descritos na literatura, na monografia do produto, no manual do investigador, ou no protocolo do estudo. Evento adverso imprevisto é aquele que ainda não esteja descrito, incluindo eventos que possam ser sintomaticamente e fisiopatologicamente relacionados a outro já descrito, mas que diferem desse evento pelo grau de gravidade e especificidade (27).

2.5.1.1.2 Eventos Adversos quanto à Frequência

Quanto à frequência, os eventos adversos são considerados como: muito comuns, quando a frequência é maior ou igual a 10,00%; comuns, maior ou igual a 1,00% e menor que 10,00%; incomuns, maior ou igual a 0,10% e menor que 1,00%; raros, maior ou igual a 0,01% e menor que 0,10%; e muito raros, menor que 0,01% (85).

2.5.1.1.3 Eventos Adversos quanto à Gravidade ou Severidade

Os eventos adversos, quanto à gravidade/severidade, são classificados em leves, moderados, graves/severos e letais (44,84), de acordo com a intensidade das intercorrências verificadas.

A severidade das alterações adversas nos sinais ou sintomas físicos será considerada como: leves, de curta duração, não requerem tratamento específico, nem suspensão do medicamento, não são necessários antídotos, nem hospitalização; moderadas, alteram a atividade normal do paciente, exigem modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do fármaco agressor, podem provocar, ou prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico; graves, são potencialmente fatais, requerem interrupção

da administração do fármaco e tratamento específico, exigem hospitalização, ou prolongamento da estadia de pacientes já internados; letais, contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente (44,84).

A OMS também considera quatro categorias de gravidade/severidade, que são: leves, reações de pouca importância e curta duração, podem requerer tratamento, mas não afetam substancialmente a vida normal do paciente; moderadas, alteram a atividade normal do paciente, resultam em incapacidade transitória sem seqüelas, provocam hospitalização, prolongamento da hospitalização, atenção em serviço de urgência, ou falta ao trabalho ou colégio; graves, reações que ameaçam diretamente a vida do paciente, anomalias congênitas, que resultem em incapacidade permanente ou significativa, ou que necessitem de intervenção para prevenir seqüelas; letais, reações que levam ao óbito (86).

2.5.1.1.4 Eventos Adversos quanto à Causalidade

Quanto à causalidade, um evento adverso pode estar associado com a intervenção realizada – relação retrospectiva causa/efeito – sendo classificado, segundo a OMS, como definida, provável, possível, improvável, condicional (não-classificada) e não-classificável (não-acessível), dependendo do grau de certeza da relação causa-efeito (63):

- a) *Causalidade Definida*: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base, ou por outros medicamentos, ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução satisfatória, se necessário (63);
- b) *Causalidade Provável*: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma

doença concomitante, ou outros medicamentos, ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento. Informações sobre a reintrodução não são necessárias para completar esta definição (63);

- c) *Causalidade Possível*: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante, ou outros medicamentos, ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento podem estar ausentes ou obscuras (63);
- d) *Causalidade Improvável*: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas, ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis (63);
- e) *Causalidade Condicional/ Não-classificada*: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada, ou quando os dados adicionais estão sendo analisados (63);
- f) *Causalidade Não-classificável/ Não-acessível*: notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada, porque as informações são insuficientes, ou contraditórias, e que não pode ser completada, ou verificada (63).

Um dos principais problemas com que se depara um método, ao avaliar um evento adverso em paciente específico, é definir se existe uma associação causal entre o efeito indesejado e o fármaco suspeito. Isto pode apresentar certa dificuldade, visto que as manifestações das reações adversas aos fármacos não são típicas. O fármaco suspeito geralmente é administrado conjuntamente com outros fármacos e com frequência o evento clínico adverso não é diferenciado dos sintomas da doença de base e, muitas vezes, os profissionais da saúde discordam quanto à sua avaliação da probabilidade de reações adversas aos fármacos (44). Tentando padronizar a avaliação da causalidade das reações adversas aos fármacos, foram desenvolvidos diversos algoritmos de complexidades variáveis. Um método simples

é a Escala de Probabilidade de Reações Adversas aos Fármacos (APS) proposto por Naranjo e colaboradores em 1981 (87). A APS é um questionário (Anexo A) que analisa os diversos componentes que devem ser aferidos, no sentido de definir a associação causal entre o(s) fármaco(s) e os eventos adversos (ou seja, o padrão de resposta, a seqüência temporal, a suspensão da exposição, a reexposição, causas alternativas, respostas placebo, níveis do fármaco em líquidos corporais e tecidos, relação dose-resposta, experiência prévia do paciente com o fármaco e confirmação mediante evidência objetiva). Cada pergunta pode ser respondida positivamente (sim), negativamente (não), ou nos termos desconhecido/inaplicável (não sabe), sendo computados pontos para cada uma. A probabilidade de reações adversas aos fármacos é dada pela contagem total de pontos que pode variar de -4 (evento não-relacionado ao fármaco) a +13 (evento definitivamente relacionado ao fármaco) (44,87). O total de pontos indica a probabilidade crescente de um evento observado estar relacionado ao fármaco. Este algoritmo apresenta quatro categorias possíveis de causalidade:

- a) *Causalidade Definida (pontuação ≥ 9)*: uma reação que segue uma seqüência temporal razoável, após administração do fármaco, ou na qual o nível do fármaco nos líquidos corporais, ou tecidos tenha sido definido; segue um padrão conhecido de resposta ao fármaco sob suspeição; é confirmada por melhora após a suspensão do fármaco e ressurgimento com a reinstituição do fármaco e não possa ser explicada pelas características conhecidas da doença do paciente (44,87);
- b) *Causalidade Provável (pontuação de 5 a 8)*: uma reação que segue uma seqüência temporal razoável após a administração do fármaco; segue um padrão de resposta conhecido; é confirmada pela suspensão do fármaco (suspensão da exposição), mas não quando há reexposição, e não é explicada pelas características conhecidas da doença do paciente (44,87);
- c) *Causalidade Possível (pontuação de 1 a 4)*: uma reação que segue uma seqüência temporal razoável; pode, ou não, seguir um padrão de resposta conhecido, mas poderia ser explicada pelas características conhecidas da condição clínica do paciente (44,87);

d) *Causalidade Duvidosa* (pontuação ≤ 0): o evento tem maior probabilidade de estar ligado a outros fatores do que ao fármaco sob suspeição (44,87).

A Organização Mundial da Saúde amplia a causalidade duvidosa em improvável, condicional, ou não classificável, resultando em seis categorias (63).

2.5.1.1.5 Eventos Adversos quanto à Seriedade

A classificação de seriedade engloba os eventos adversos sérios e não-sérios, que são assim classificados em função da consequência resultante desse evento. Um evento adverso sério implica em morte, hospitalização, prolongamento da hospitalização, ou outra consequência relevante do ponto de vista médico (1).

2.5.2 Importância Clínica dos Eventos Adversos Gastrointestinais

Os eventos adversos gastrointestinais constituem-se em significativa dificuldade na prática farmacoterápica. As diversas classes de fármacos usados para o tratamento de inúmeras doenças estão associadas com queixas freqüentes, como náuseas, vômitos, pirose, dor epigástrica, constipação, diarreia e perda de sangue oculto nas fezes (88,89), entre outros de maior gravidade como pancreatite (89).

O surgimento de um evento adverso como a náusea, por exemplo, pode ser fator de descontinuação do uso de anti-retrovirais por parte de pacientes em tratamento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Entre outros efeitos gastrointestinais devido ao uso dos inibidores de protease, classe de anti-retrovirais, salientam-se vômitos, diarreia, flatulência, dor abdominal (89,90). A diarreia constitui um dos efeitos indesejáveis mais constantes, ocorrendo em pelo menos 50% dos indivíduos, com freqüência e gravidade variáveis (91). Foram observadas, através de biópsias, alterações na mucosa gástrica em 61,74% dos pacientes e alterações na mucosa duodenal em 25,37% dos indivíduos com terapia anti-retroviral (92). A

hepatotoxicidade é um outro problema clínico significativo destes medicamentos, com consideráveis elevações das enzimas hepáticas, podendo resultar na falência do órgão, potencialmente fatal (93).

A diarreia, dor abdominal e vômitos podem ser limitantes no uso de fármacos com ação imunossupressora, como o que acontece com os antineoplásicos (89). Em transplantes de órgãos, os pacientes recebem terapia imunossupressora com ciclosporina, azatrioprina, tacrolimus, ou micofenolato, em várias combinações, ou em monoterapia (94). Por exemplo, em decorrência de efeitos adversos gastrintestinais, ocorrem modificações nas dosagens e interrupções de tratamento com o micofenolato. Estudo de Granger et al. (95) sugere comprimidos revestidos gastrorresistentes contendo micofenolato sódico como uma adição importante aos regimes imunossupressores, apontando para a tendência de menos reduções de dosagem devido a intolerabilidade gastrintestinal e infecções severas.

Em pacientes usuários de diferentes tipos de antidepressivos, a constipação, a náusea, ou o desconforto epigástrico levam muitas vezes a baixa adesão à terapêutica medicamentosa dos transtornos do humor (88).

Sendo os eventos gastrintestinais um dos mais comuns da terapêutica farmacológica, a pesquisa com novos fármacos deve se atentar para a identificação de referências de tais efeitos adversos, a fim de se buscar a minimização deste importante fator de não adesão aos tratamentos.

Ensaio clínico randomizado são feitos visando detectar os eventos adversos, como os gastrintestinais. Mesmo dentro de uma classe de medicamento, busca-se eleger aquele que apresenta menos eventos adversos. Um exemplo disso é a preocupação com os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), cuja ação ocorre devido à inativação das cicloxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2). A inibição da cicloxigenase 1, que exerce funções fisiológicas, é, pelo menos em parte, responsável por alguns dos efeitos adversos dos AINEs, como a toxicidade gastrintestinal, no qual o fator principal é a inibição da síntese de eicosanóides na mucosa gástrica (96). Estima-se que 10 a 60% dos pacientes que utilizam AINEs apresentam dispepsia e que 5 a 10% interrompem o tratamento devido aos sintomas, dor abdominal, náusea e vômitos (97). Mediante tais achados, realiza-se estudos com outros fármacos, como os inibidores seletivos de COX-2, procurando minimização desses eventos adversos gastrintestinais. Em revisão sistemática de nove ensaios clínicos randomizados, por pelo menos 12 semanas,

comparando celecoxibe com AINE, ou placebo, observou-se redução significativa de abandono de tratamento por eventos gastrintestinais (46% menor), de incidência de úlceras detectadas via endoscopia (71% menor) e de sintomas de doença péptica (39% menor), no grupo do celecoxibe (98). Já o trabalho de Bricks e Silva (99), conclui que os AINEs seletivos da COX-2 foram desenvolvidos para evitar os eventos adversos gastrintestinais, porém em doses altas também causam dano gastrintestinal.

Estudo de Hernandez-Diaz e Rodriguez (100), que aborda as complicações gastrintestinais com o uso deste grupo de fármacos, relata que há um aumento da incidência de úlcera péptica de nove vezes em pacientes que fazem uso concomitante do corticosteróide e antiinflamatórios não-esteroidais.

Muitas classes de medicamentos apresentam efeitos adversos gastrintestinais, que se potencializam com a polifarmácia; em detrimento do resultado terapêutico desejado, ocorrem incômodos, alteração do efeito esperado, e a não adesão ao tratamento, repercutindo no bem-estar físico e emocional, com grande reflexo na qualidade de vida do paciente.

Esses eventos adversos gastrintestinais, geralmente, se manifestam durante as fases clínicas das pesquisas com novos fármacos, permitindo determinar se o risco estimado do evento adverso é negligenciável, tolerável, ou intolerável. Se o risco for maior que o benefício, uma pesquisa pode ser interrompida com a finalidade de proteger o participante, evitando a liberação do novo fármaco para o uso na assistência; já se tratando de um evento tolerável e tendo meios para contorná-lo, dá-se prosseguimento com uma adequada vigilância.

2.6 Pesquisa: riscos e benefícios associados

A pesquisa de novos fármacos requer atenção, seja com a avaliação dos riscos previstos, como com o monitoramento dos eventos adversos (EAs) durante a execução do projeto. O CEP realiza o acompanhamento do desenvolvimento dos protocolos de pesquisa, através dos relatórios e, também, através da apreciação de eventuais emendas ao protocolo e das notificações de eventos adversos sérios ocorridos. O pesquisador responsável deverá comunicar ao CEP a ocorrência de

efeitos colaterais e/ou de reações adversas não esperadas, de acordo com a Resolução CNS 251, III.2.d (8).

Com a pesquisa, teremos um potencial benefício e um risco associado. O benefício pode ser pessoal, diretamente ao sujeito de pesquisa, ou difuso, para a sociedade. Já o risco pode ser natural, inerente ao próprio paciente, ou criado pela pesquisa, chamado de risco construído, que somente ao ser inserido numa pesquisa o participante poderá desenvolvê-lo; a intervenção traz este risco.

Desta forma, duas etapas importantes e complementares são a avaliação do risco e o monitoramento dos eventos adversos. A avaliação consiste em verificar os riscos previstos, no início do projeto, seja no TCLE, no protocolo e manual do investigador. O monitoramento se dá através da comunicação dos EAs ocorridos que vão ser agregados ao longo da pesquisa, contribuindo para que o processo de tomada de decisão seja dinâmico. Se o risco for maior que o benefício, o CEP pode reavaliar o projeto, visando a segurança dos participantes.

Com a execução do projeto surgem os EAs ditos atuais. A avaliação do risco precede este momento e permite verificar se aquele EA já foi relatado e, portanto previsível ou, se não havia sido relatado, estando no campo da incerteza. Reitera-se que os EAs já relatados podem ser classificados de acordo com a frequência, em muito comuns, comuns, incomuns, raros, e muito raros (85); bem como em relação à gravidade ou severidade, segundo a intensidade do evento, podendo ser leve, moderado, grave, ou letal (44,84). Já o monitoramento ocorre ao longo da execução do projeto, permitindo classificar o evento ocorrido (real) quanto à causalidade, baseada na relação retrospectiva causa/efeito, podendo se estabelecer a associação causal entre o fármaco e o evento adverso ocorrido, nas seguintes categorias já descritas, definida, provável, possível, improvável, condicional e não-classificável, propostas pela OMS (63). Baseado na consequência/desfecho que resultou este evento, o mesmo pode ser classificado de acordo com a seriedade, em não-sério, ou sério (prolongamento da hospitalização, hospitalização, morte, outro evento significativo do ponto de vista médico) (1), conforme Figura 2.

Nos projetos de pesquisas científicas, sobretudo, de fármacos, não podemos perder de vista o risco real, o risco previsto, e o risco imprevisto inerentes a eles. Risco previsto é o risco conhecido e esperado, já observado em projetos semelhantes, inclusive em ensaios clínicos utilizando o mesmo fármaco; deve constar no manual do investigador, no projeto/protocolo do pesquisador e no TCLE com suas probabilidades de ocorrência de risco. Risco real também é conhecido: trata-se do evento adverso ocorrido. Risco imprevisto é um dano inesperado que ocorre *a posteriori*; algo que não era esperado e aconteceu na realidade. Caso o risco real exceder ao previsto, o projeto deve ser revisto. Os riscos e as inconveniências previsíveis devem ser pesados em relação ao benefício esperado para o sujeito participante e para a sociedade. Um estudo somente deve ser iniciado e continuado se os benefícios esperados justificarem os riscos envolvidos.

3 JUSTIFICATIVA

A pesquisa com seres humanos é necessária para novos conhecimentos, trazendo benefícios à assistência, porém apresenta riscos associados.

No planejamento do projeto de pesquisa, o pesquisador deve informar adequadamente os riscos previstos de eventos adversos, facilitando a avaliação por parte dos Comitês de Ética em Pesquisa, e propiciando o ato de consentir do participante.

O desenvolvimento da pesquisa clínica tornou-a uma atividade mais arriscada, em decorrência do surgimento de substâncias biológicas potencialmente mais perigosas e do aumento constante do volume de ensaios, nos quais mais indivíduos são expostos aos riscos de pesquisas clínicas, em diversos centros de estudos. Não obstante esta proliferação de ensaios clínicos e uma maior visibilidade e atenção do risco, verifica-se a escassez de orientação, avaliação e estudos em ética de risco. Este é o mote da pesquisa em questão, cujo objetivo é a avaliação dos riscos previstos de eventos adversos gastrintestinais em projetos de pesquisa em seres humanos na área farmacológica, realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar os riscos previstos de eventos adversos gastrintestinais em projetos de pesquisa em seres humanos na área farmacológica, realizados no HCPA.

4.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos desse estudo foram:

- a) levantar os riscos previstos de eventos adversos gastrintestinais no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), bem como no projeto e no manual do investigador;
- b) comparar os riscos previstos de eventos adversos gastrintestinais no TCLE, de acesso ao participante e pesquisador, com o projeto e manual, documentos não disponibilizados ao participante;
- c) padronizar as referências de riscos de eventos adversos, levantadas nestes projetos, utilizando o Código Internacional de Doenças, décima revisão (CID 10);
- d) verificar as referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais repetidas nos documentos dos projetos de pesquisa avaliados;
- e) classificar os riscos previstos de eventos adversos gastrintestinais, levantados nestes projetos, quanto à frequência esperada do risco e gravidade.

5 MÉTODO

5.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, com unidade de observação nos eventos adversos (EAs) gastrintestinais.

Para a realização deste trabalho, fez-se um levantamento e avaliação dos riscos de eventos adversos gastrintestinais, nos projetos de pesquisa clínica da indústria farmacêutica, submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no ano de 2004. O número de projetos neste período foi de 58, sendo três projetos de fase 1, 10 projetos de fase 2, 40 projetos de fase 3 e cinco projetos de fase 4.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base nos dados obtidos em um estudo piloto, envolvendo os projetos de pesquisa com patrocínio privado de 2003. Utilizando os dados destes 61 projetos, que apresentaram 1166 referências de riscos gastrintestinais, com um nível de confiança de 95% e margem de erro estimada de 3%, foi obtido o valor de 1067 referências de riscos, como tamanho de amostra necessário.

O estudo realizou o levantamento dos riscos previstos no TCLE, em comparação com os que se apresentavam no projeto (protocolo) e manual do investigador (brochura). Para tanto, foi realizada leitura do TCLE, verificando os riscos previstos descritos e se apresentavam probabilidades de ocorrência para os eventos adversos. Seguiu-se a leitura dos documentos não disponibilizados ao participante, que consistem no projeto e manual, nos quais foram averiguados os eventos adversos ocorridos em outros estudos preliminares e de fases clínicas anteriores (fases 1, 2 e 3) realizados no país de origem e em outros países, inclusive Brasil, onde foram conduzidos. Os estudos anteriores permitem estimar as probabilidades de ocorrências de riscos (frequência esperada do risco) com o fármaco pesquisado e que devem estar adequadamente descritos na parte de segurança do manual do investigador/ indústria patrocinadora. Vale salientar que a avaliação iniciava pelo TCLE, considerando o cenário clínico, ou seja, fase do estudo, doença associada, fármacos e dosagens envolvidas, inclusive o uso de

placebo. Após, era feita a leitura do projeto e manual, buscando informações de cenários semelhantes.

Os riscos de eventos adversos (EAs) foram confrontados e comparados, preocupando-se em averiguar se estavam quantificados, ou não, em cada documento (TCLE, projeto e manual do investigador). Após, alimentou-se o Banco de Dados de Módulo de Riscos do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA, com os riscos estimados e levantados. Esta Base de Dados sobre Evento Adverso e Módulo de Risco do Sistema GPPG 7, do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, consta de diferentes campos. No campo Consultar/Alterar Evento Adverso, registrou-se os riscos previstos de cada projeto, e no campo Riscos Estimados, a probabilidade de ocorrência dos mesmos, quando informada previamente nos documentos. Com essas tarefas, buscou-se o armazenamento de todas as referências de riscos¹ levantadas nos documentos.

Após o armazenamento no banco de dados do Sistema GPPG 7, as referências de riscos foram exportadas para uma planilha de *Excel*.

Visando a padronização das referências utilizadas nas descrições de riscos nos diferentes documentos, fez-se uso do Código Internacional de Doenças, décima revisão (CID 10) (101).

Uma vez que o foco deste estudo são os eventos adversos gastrintestinais, os mesmos foram separados das demais referências de riscos de eventos adversos gerais.

Nos 58 projetos analisados, buscou-se quais tinham a presença de referências de riscos de EAs gastrintestinais. Ordenou-se as referências de riscos gastrintestinais por projeto. Calculou-se o número de referências de riscos por projeto, e no conjunto deles. As referências de riscos gastrintestinais foram classificadas pelo CID, permitindo verificar a sua repetição nos diferentes projetos.

As referências de riscos de EAs gastrintestinais descritas nos projetos analisados, e que apresentavam probabilidade de ocorrência, foram classificadas quanto à frequência esperada do risco, em muito comuns (MC), quando a frequência é maior ou igual a 10,00%; comuns (C), maior ou igual a 1,00% e menor que

¹ No presente estudo, entende-se por referências de risco, o número de vezes que determinado tipo de risco é citado nos documentos dos projetos de pesquisa avaliados.

10,00%; incomuns (I), maior ou igual a 0,10% e menor que 1,00%; raros (R), maior ou igual a 0,01% e menor que 0,10%; e muito raros (MR), menor que 0,01% (85).

Já essas mesmas referências de riscos de EAs gastrintestinais que deram origem a diferentes tipos de riscos, codificados pelo CID, foram classificados quanto à gravidade. A classificação dos EAs gastrintestinais de acordo com a gravidade foi obtida a partir da média das avaliações de três juízes (número escolhido a fim de favorecer o desempate), médicos especialistas em gastroenterologia, baseada na classificação de Naranjo e Busto (44) e Pearson et al. (84), que diz que a gravidade das reações adversas aos fármacos podem ser classificadas como leves, moderadas e graves. As reações leves são de curta duração, não são necessários antídotos, tratamento, ou prolongamento da hospitalização, nem a suspensão do fármaco. As moderadas exigem modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do fármaco agressor, pode provocar, ou prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico. As graves são potencialmente fatais, requerem a suspensão do fármaco e tratamento específico, hospitalização, ou prolongamento da estadia de pacientes internados (44,84).

As etapas do estudo são complementares. No final do trabalho, foram comparados os riscos previstos e descritos no projeto e manual do pesquisador, com os apresentados ao participante através do TCLE.

5.2 Análise dos Resultados

Os dados obtidos, ou calculados, foram analisados através de estatística descritiva e inferencial. A incidência de eventos adversos gastrintestinais foi calculada por projeto e no conjunto dos projetos acompanhados. Os dados gerais dos EAs foram descritos.

Para a análise dos eventos adversos gastrintestinais, em relação à gravidade, foi utilizado o coeficiente de concordância *kappa*, tendo como finalidade avaliar a concordância entre os juízes. O valor de *kappa* menor ou igual a 0,20 indica baixa concordância; entre 0,21 e 0,40, razoável; 0,41 a 0,60, moderada; 0,61 a 0,80 boa; e 0,81 a 1,00 muito boa concordância (102).

Para avaliação dos eventos adversos gastrintestinais, em relação à gravidade e frequência, e cruzamento das informações, foi utilizado Teste do Qui-quadrado.

Foi utilizado Teste de Wilcoxon, para a comparação das probabilidades de ocorrência das referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais (frequência esperada do risco), entre o que foi citado no TCLE, versus o que foi citado no projeto ou manual. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

A avaliação dos dados foi realizada com o auxílio dos programas Epi-Info 6.04, *Microsoft Excel 1997*, *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 14.

5.3 Considerações Éticas

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em agosto de 2004 (Projeto nº 04-295).

Os pesquisadores preencheram um Termo de Compromisso para Uso dos Dados, com a finalidade de preservar a privacidade das informações contidas nos projetos analisados.

6 RESULTADOS

Dos 58 projetos analisados, foram identificadas 9734 referências de riscos de eventos adversos (EAs) previstos. No manual do pesquisador foram descritas 7822 referências de riscos; no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), 2581; e no projeto de pesquisa, 1012 referências. Quanto ao relato dos riscos previstos, 6561 (67,4%) das referências de riscos foram descritas somente no manual do pesquisador; 1356 (13,9%), no TCLE; e 274 (2,8%), foram citadas apenas no projeto. Foram referidas simultaneamente no TCLE e no manual do pesquisador, 805 (8,3%) referências de riscos. No projeto e manual havia a descrição de 318 (3,3%), assim como no TCLE e projeto 282 (2,9%) referências. Somente 138 referências de riscos (1,4%), de um total de 9734 relatadas, estavam simultaneamente informadas nos três documentos (TCLE, projeto e manual), conforme demonstrado na Figura 3.

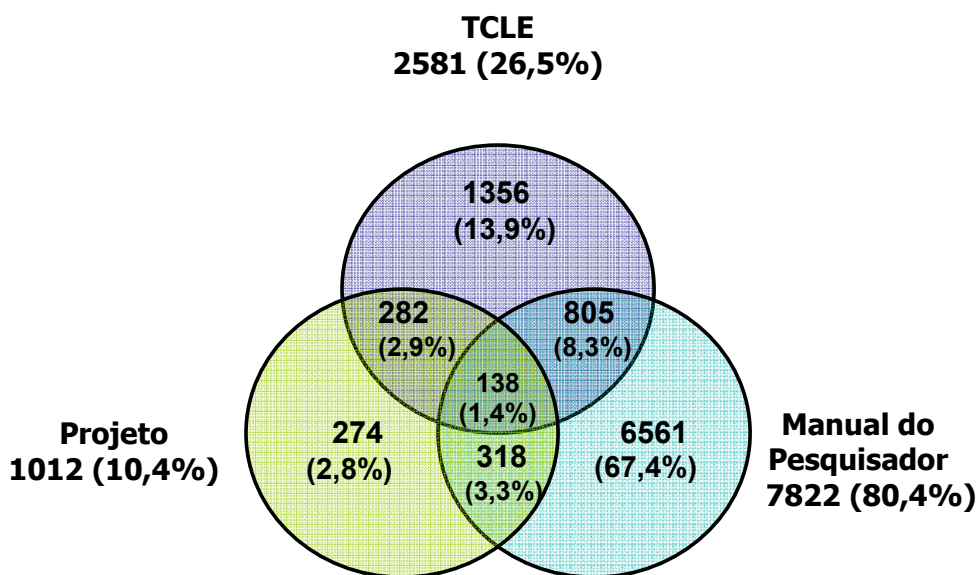


Figura 3 – Descrição de 9734 referências de riscos de eventos adversos previstos em 58 projetos de pesquisa farmacológica, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e no manual do pesquisador.

Somente 1225 referências de riscos (12,6%) estão adequadamente informadas para o participante e para o pesquisador, havendo embasamento teórico². As

² No presente estudo, entende-se por embasamento teórico para as referências de riscos, as informações contidas na monografia do produto, no manual/brochura do investigador, ou no próprio protocolo da pesquisa.

demais 1356 (13,9%) referências de riscos são apresentadas para participante e pesquisador, porém sem embasamento teórico. E 7153 (73,5%), para o pesquisador, no projeto ou manual, com embasamento teórico. Das 2581 referências de riscos descritas no TCLE, 1356 (52,5%) estão citadas apenas nesse e em nenhum outro documento. De 8378 referências de riscos informadas no manual, ou projeto, 7153 (85,4%) dessas estão unicamente mencionadas nos documentos não disponibilizados ao participante (projeto e manual), ou seja, informação não compartilhada (Figura 4).

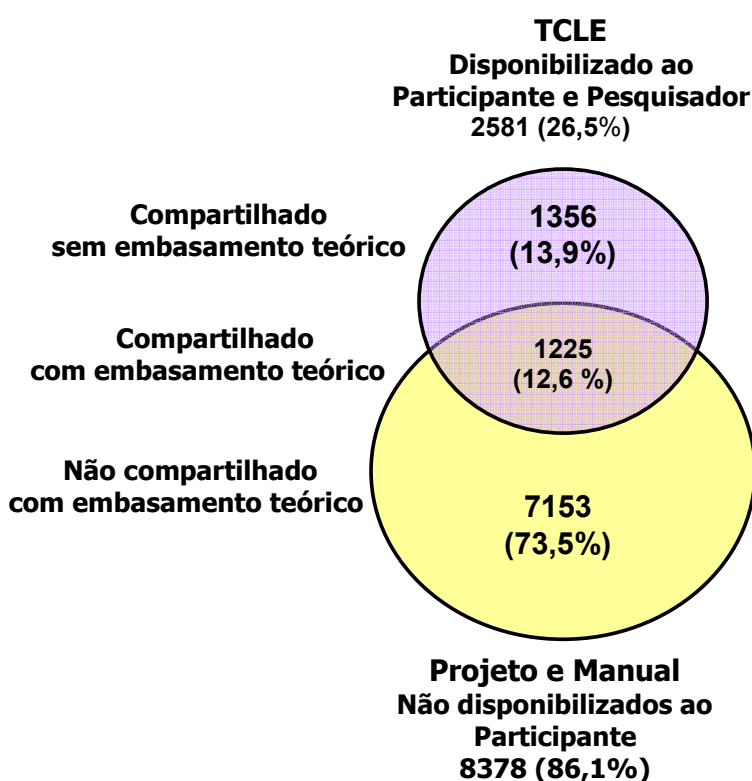


Figura 4 – Descrição de 9734 referências de riscos de eventos adversos previstos, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (disponibilizado ao participante e pesquisador), e no Projeto e Manual (documentos não disponibilizados ao participante).

Os riscos estavam quantificados, na sua grande maioria, apenas nos documentos não disponibilizados ao participante. No TCLE, parte deles estavam descritos, porém não quantificados.

De 9734 referências de riscos, 1463 (15,0%) eram gastrintestinais. Dessas 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais, foram descritas, no manual do pesquisador, um total de 1195, no TCLE 416, e no projeto, 168 referências.

Vale também salientar que, das 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais, 962 (65,8%) estavam descritas apenas no manual do pesquisador; 181 (12,4%), somente no TCLE; 44 referências de riscos (3,0%), no projeto; 152 (10,4%) constavam no TCLE e manual; 41 (2,8%), no projeto e manual. Já no TCLE e projeto foram relatadas 43 (2,9%), e somente 40 referências de riscos de EAs gastrintestinais, que correspondem a 2,7%, estavam simultaneamente informadas em toda documentação (TCLE, projeto e manual), conforme Figura 5.

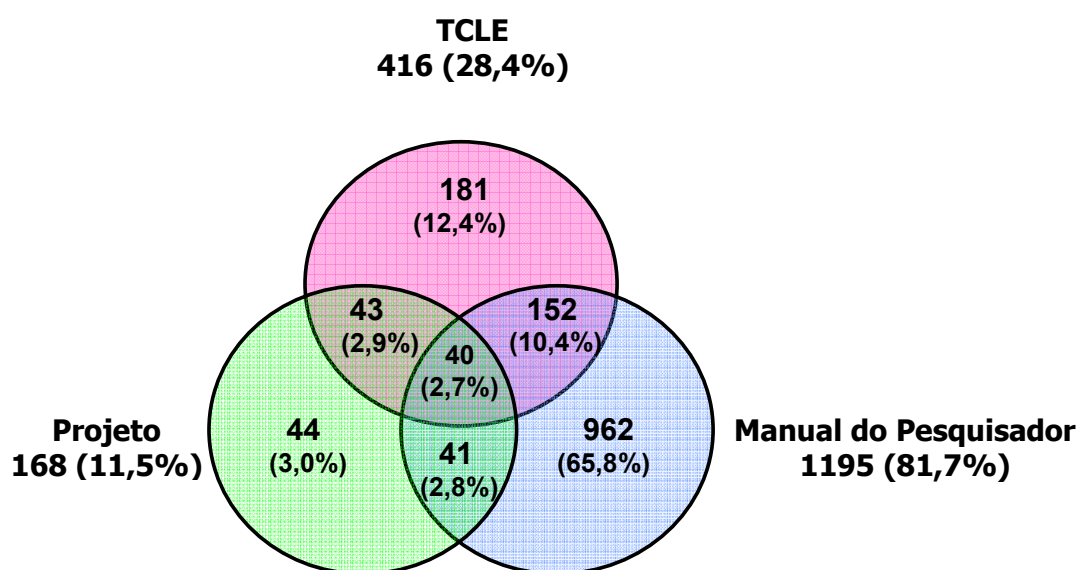


Figura 5 – Descrição de 1463 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais previstos em 58 projetos de pesquisa farmacológica, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e no manual do pesquisador.

Observando-se a Figura 6, das 1463 referências de riscos, 181 (12,4%) aparecem somente no TCLE, de acesso ao participante e pesquisador, desprovida de embasamento teórico; já 1047 (71,6%) estão descritas nos documentos não disponibilizados ao participante, informação não compartilhada, tendo embasamento teórico; e apenas 235 referências de riscos, que representam 16,0% dos riscos gastrintestinais totais, foram compartilhadas entre o pesquisador e o sujeito participante, com embasamento teórico.

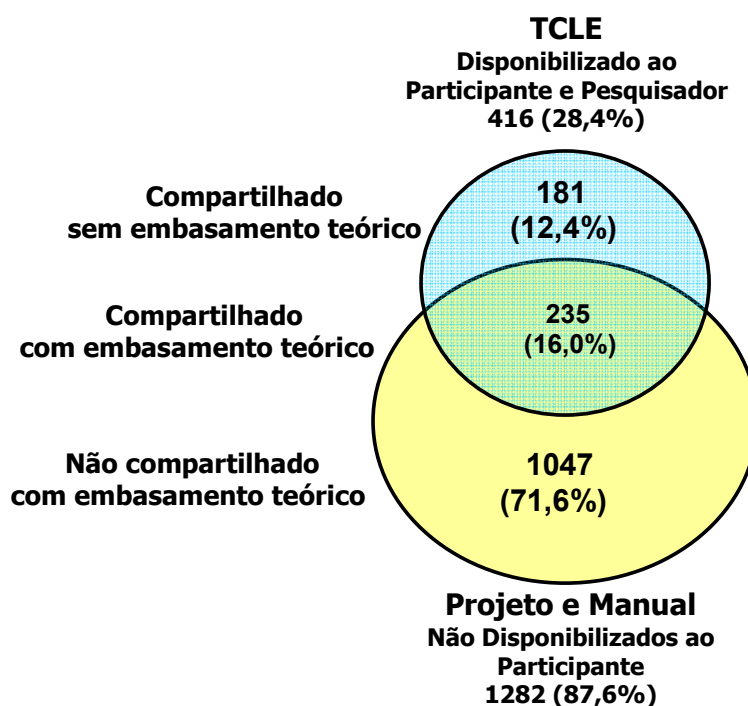


Figura 6 – Descrição de 1463 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais previstos, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (disponibilizado ao participante e pesquisador), e no Projeto e Manual (documentos não disponibilizados ao participante).

Considerando-se as 416 referências de riscos gastrintestinais apresentadas no TCLE, 181 delas (43,5%) aparecem exclusivamente neste documento. No entanto, 235 (56,5%) das 416 referências de riscos estavam também presentes nos outros documentos, projeto e manual do investigador (vide Figura 6).

Na Figura 6, verifica-se que o total de referências de riscos no manual e projeto são de 1282, sendo que 1047, que representam 81,7% dessas referências de riscos, constam somente nos documentos não disponibilizados ao participante. E apenas 18,3% das referências de riscos descritas no manual e projeto foram disponibilizadas, também, ao participante.

Dos 58 projetos analisados, no conjunto deles, obteve-se 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais. Destes projetos avaliados, apenas dois não tinham qualquer relato de EA gastrintestinal. Os demais 56 projetos tinham descritas de 1 a 155 referências de riscos de EAs gastrintestinais, sendo que 27 deles apresentaram 15, ou mais, referências. Já sete projetos mostraram 50, ou mais. E três projetos apresentaram 100, ou mais, referências de riscos de EAs gastrintestinais.

Essas 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais foram padronizadas, fazendo-se uso do CID 10, obtendo-se 170 tipos diferentes de riscos (Apêndice A). Os

riscos de eventos adversos gastrintestinais, com maior repetição de referências nos projetos, são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Tipos de riscos de eventos adversos gastrintestinais, padronizados através do Código Internacional de Doenças (CID 10), e suas referências repetidas, nos documentos dos projetos de pesquisa avaliados.

Evento Adverso Gastrintestinal	CID	Referências de Riscos Repetidas*
Náusea e vômitos	R11	14,1%
Alteração do hábito intestinal	R19.4	6,5%
Aumento dos níveis de transaminases e da desidrogenase láctica	R74.0	5,7%
Outras dores abdominais e as não especificadas	R10.4	4,9%
Flatulência e afecções correlatas	R14	3,5%
Constipação	K59.0	3,3%
Dispepsia	K30	3,1%
Resultados anormais de estudos de função hepática	R94.5	3,0%
Outros sintomas e sinais especificados relativos ao aparelho digestivo e ao abdome	R19.8	2,5%
Gastroenterite e colite não-infecciosas, não especificadas	K52.9	2,0%
Hemorragia gastrointestinal, sem outra especificação	K92.2	2,0%
Diarréia e gastroenterite de origem infecciosa presumível	A09	1,8%
Outras lesões e as não especificadas da mucosa oral	K13.7	1,6%
Dor localizada no abdome superior	R10.1	1,6%
Níveis anormais de outras enzimas séricas	R74.8	1,6%
Distúrbio não especificado do metabolismo da bilirrubina	E80.7	1,5%
Hemorragia do ânus e do reto	K62.5	1,3%
Calculose da vesícula biliar sem colecistite	K80.2	1,2%
Colecistite, sem outra especificação	K81.9	1,2%
Pancreatite aguda	K85	1,2%
Icterícia não especificada	R17	1,2%
Outras anormalidades fecais	R19.5	1,1%
Outras formas de obstrução intestinal e as não especificadas	K56.6	1,0%

* As referências de riscos repetidas correspondem ao número de vezes que determinado tipo de risco é referido nos documentos dos projetos de pesquisa avaliados.

É possível destacar os riscos náusea e vômitos (CID R11) com 14,1% de referências repetidas; alteração do hábito intestinal (CID R19.4) 6,5%; aumento dos níveis de transaminases e da desidrogenase láctica (CID R74.0) 5,7%; outras dores abdominais e as não especificadas (CID R10.4) 4,9%. Outros riscos importantes

tiveram repetições de referências mais baixas, tais como: hemorragia gastrointestinal, sem outra especificação (CID K92.2) 2,0%; diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumível (CID A09) 1,8%; hemorragia do ânus e do reto (CID K62.5) 1,3%; calculose da vesícula biliar sem colecistite (CID K80.2) 1,2%; colecistite, sem outra especificação (CID K81.9) 1,2%; pancreatite aguda (CID K85) 1,2%; icterícia não especificada (CID R17) 1,2%; e outras formas de obstrução intestinal e as não especificadas (CID K56.6) 1,0%, de acordo com a Tabela 1.

Conforme já exposto no método, o processo de obtenção da classificação dos riscos de EAs gastrintestinais, de acordo com a gravidade, foi realizado a partir da média das avaliações de três juízes, médicos especialistas em gastroenterologia. Salienta-se que a classificação de gravidade é concernente aos eventos adversos previstos, e não propriamente aos eventos ocorridos, baseando-se na escala de Naranjo e Busto (44) e Pearson et al. (84) (Apêndice B). Os 170 tipos diferentes de EAs gastrintestinais, a partir do julgamento dos três médicos especialistas, foram classificados em: graves, recebendo pontuação 3; moderados, 2 pontos; leves, 1 ponto; e múltipla classificação, zero ponto.

Utilizou-se o coeficiente de concordância *kappa*, com o auxílio do programa SPSS, versão 14, tendo como finalidade avaliar a concordância entre os juízes. Os valores variaram de 0,56 a 0,65 (Figura 7).

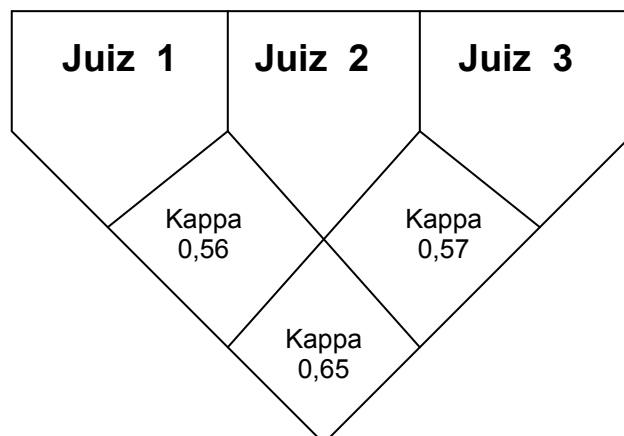


Figura 7 – Valores do índice kappa nas diversas interações entre os juízes.

Verificando-se a concordância entre os juízes utilizando apenas os EAs que foram efetivamente classificados (graves, moderados e leves), os valores de *kappa* foram de 0,63 a 0,69 (Figura 8).

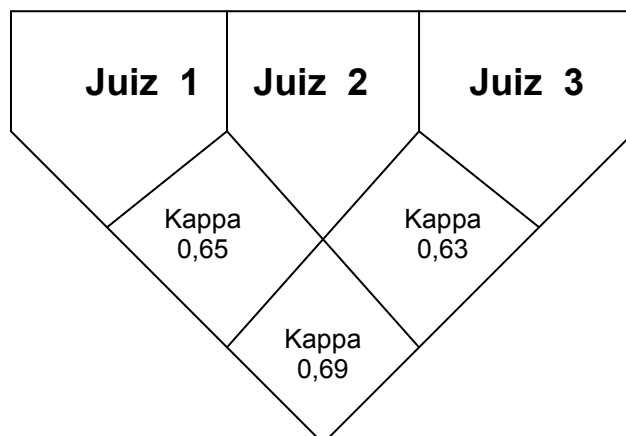


Figura 8 – Valores do índice kappa nas diversas interações entre os juizes (eventos adversos efetivamente classificados).

Utilizando-se o Princípio da Precaução, quando houve discrepância na avaliação da gravidade entre os três juizes, foi considerada sempre a mais grave dentre as citadas, caso contrário, na concordância, a medida estatística de tendência central utilizada foi moda, ou seja, avaliação mais freqüente.

Na análise dos 58 projetos, constatou-se 170 diferentes tipos de EAs gastrintestinais (Apêndice B), sendo 65 (38,2%) graves, 52 (30,6%) moderados, 30 (17,6%) leves e 23 (13,5%) múltipla classificação, sendo que destes, 12 (7,0%) foram considerados grave/moderado, 9 (5,3%) moderado/leve, e 2 (1,2%) grave/moderado/leve (vide Figura 9). A múltipla classificação foi mantida devido a grande variabilidade de apresentações de um mesmo evento.

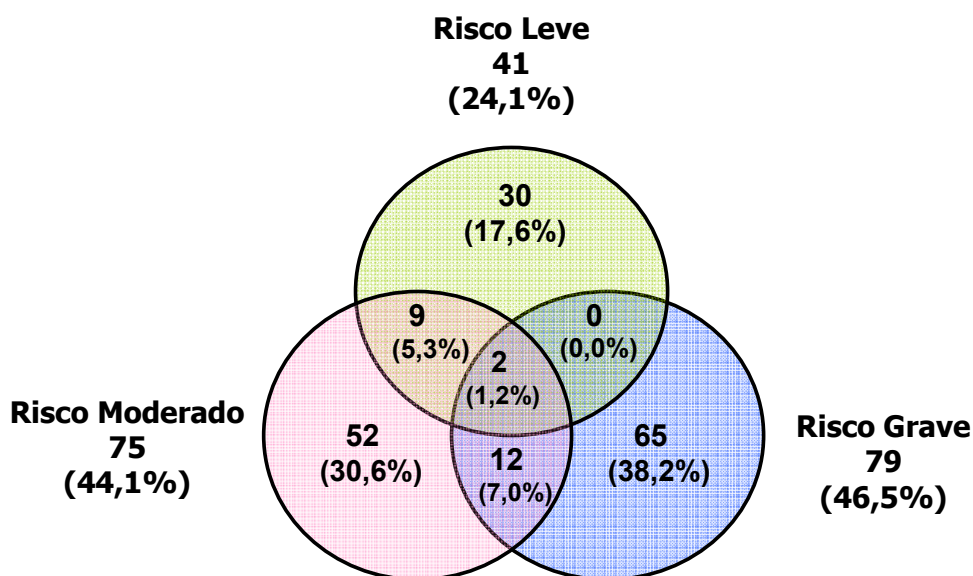


Figura 9 – Classificação dos 170 tipos de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à gravidade.

A gravidade atribuída aos eventos adversos previstos permitiu estender a avaliação às 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais, tendo-se como resultado: 714 (48,8%) leves, 519 (35,5%) moderadas e 230 (15,7%) graves, conforme Figura 10.

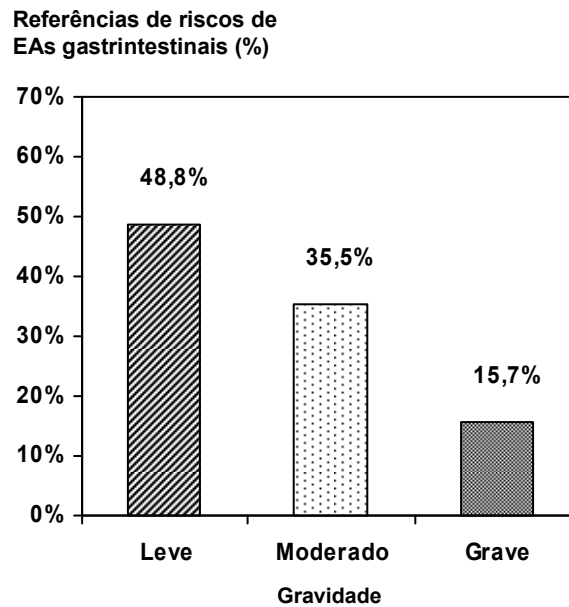


Figura 10 – Classificação das 1463 referências de riscos de eventos adversos (EAs) gastrintestinais, quanto à gravidade (leve, moderado, grave).

Referindo-se à seriedade, 1291 de um total de 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais foram classificadas como não sérias, o que corresponde a 88,2%, enquanto 172 (11,8%) foram sérias, conforme Figura 11.

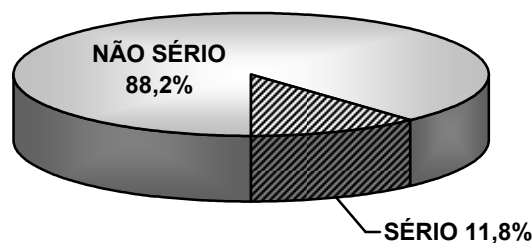


Figura 11 – Classificação das referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à seriedade (eventos sérios e não sérios).

Das 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais, apenas 416 (28,4%) estavam descritas no TCLE, com acesso ao participante, e 1047 (71,6%) não estavam descritas neste documento, conforme Figura 12.

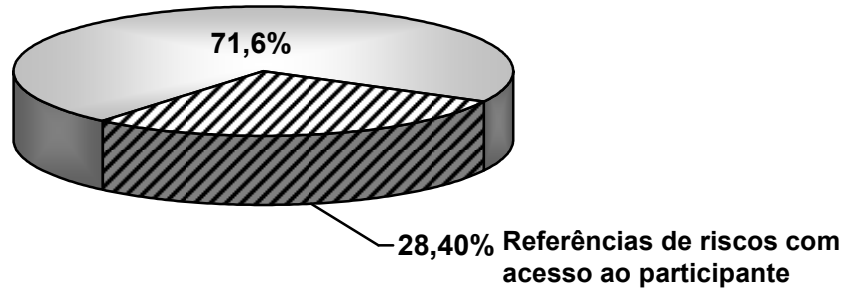


Figura 12 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais com acesso ao participante.

Destas referências descritas, em relação à frequência (f) esperada do risco, obteve-se 0 (0%) muito raro, 8 (1,9%) raros, 0 (0%) incomum, 49 (11,8%) comuns, 39 (9,4%) muito comuns, e 320 (76,9%) não quantificados, ou seja, sem probabilidade de ocorrência, totalizando 416 (100%) referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais descritas no TCLE (Figura 13).

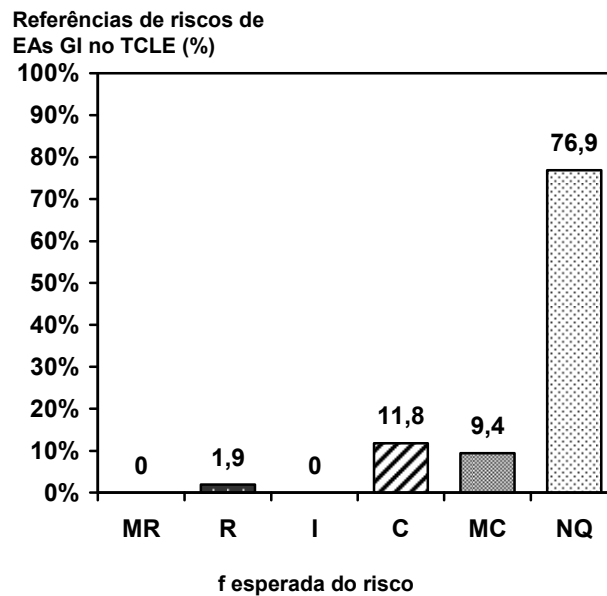


Figura 13 – Referências de riscos de eventos adversos (EAs) gastrintestinais (GI), descritas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), quanto à frequência.

Legenda: MR = muito raro; R = raro; I = incomum; C = comum; MC = muito comum; NQ = não quantificado.

Já no projeto, das 1463 referências, 1295 (88,5%) não estavam descritas, e 168 (11,5%) descritas, de acordo com a Figura 14.

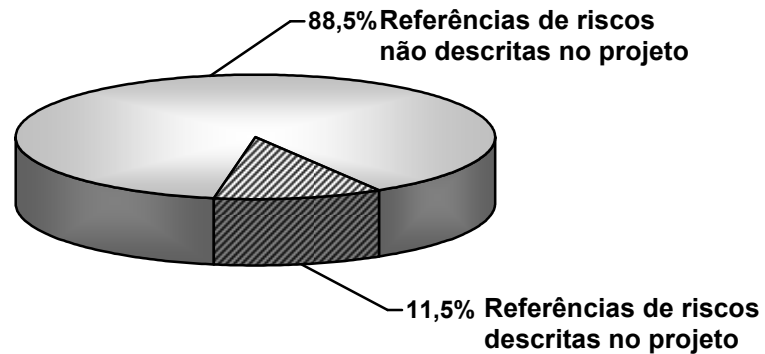


Figura 14 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais descritas e não descritas no projeto.

Das 168 (100%) referências de riscos de EAs gastrintestinais descritas no projeto, em relação à frequência esperada do risco, verificou-se 0 (0%) muito raro, 1 (0,6%) raro, 34 (20,2%) incomuns, 32 (19,0%) comuns, 19 (11,3%) muito comuns e 82 (48,8%) não quantificados (Figura 15).

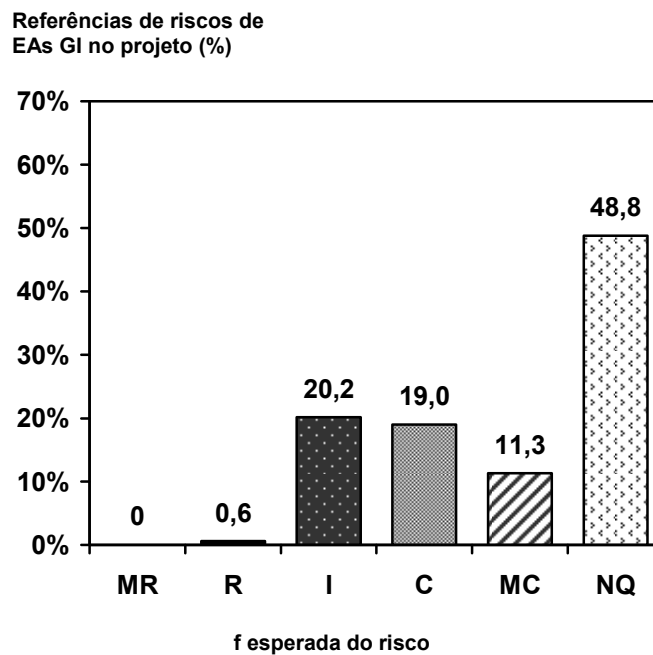


Figura 15 – Referências de riscos de eventos adversos (EAs) gastrintestinais (GI) descritas no projeto, quanto à frequência.

Legenda: MR = muito raro; R = raro; I = incomum; C = comum; MC = muito comum; NQ = não quantificado.

No manual, estavam descritas 1195 (81,7%) referências de riscos de EAs gastrintestinais, e 268 (18,3%) não estavam descritas (Figura 16).

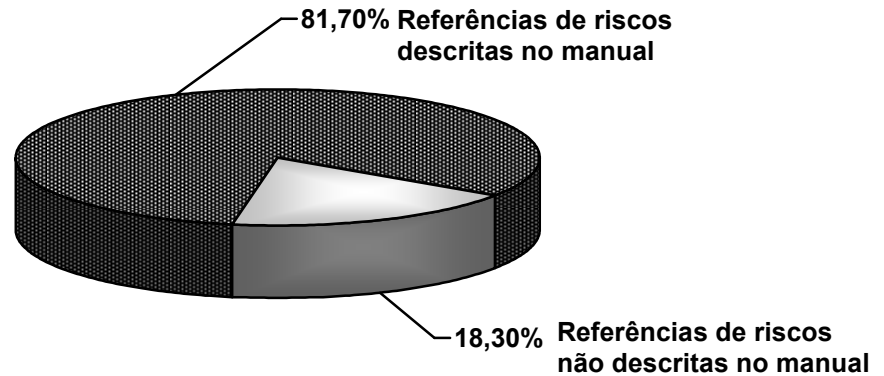


Figura 16 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais descritas e não descritas no manual do investigador.

Considerando as 1195 (100%) referências de riscos de EAs gastrintestinais descritas no manual do investigador, quanto à frequência do risco, obteve-se 0 (0%) muito raro, 52 (4,3%) raros, 178 (14,9%) incomuns, 529 (44,3%) comuns, 122 (10,2%) muito comuns e 314 (26,3%) não quantificados (Figura 17).

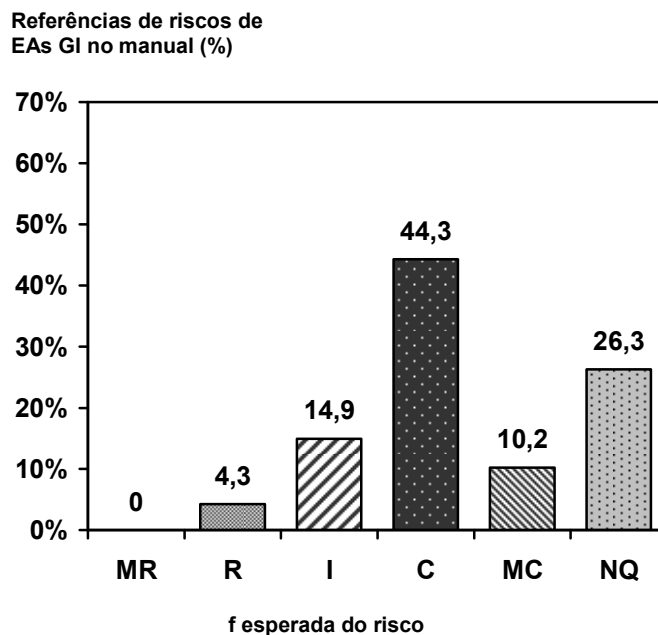


Figura 17 – Referências de riscos de eventos adversos (EAs) gastrintestinais (GI) descritas no manual, quanto à frequência.

Legenda: MR = muito raro; R = raro; I = incomum; C = comum; MC = muito comum; NQ = não quantificado.

Das 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais, apenas 40 (Tabela 2) estavam descritas nos três documentos (TCLE, projeto e manual), porém de forma desigual, em relação à quantificação/freqüência esperada do risco. Observa-se, na tabela 4, que somente 8 (20,0%) das 40 referências (100%) não estão quantificadas no manual do investigador, enquanto que no TCLE e projeto, temos 20 (50%) e 23 (57,5%) referências de riscos não quantificadas, respectivamente. Já no manual temos 17 (42,5%) das 40 referências sendo classificadas em relação à freqüência do risco como muito comuns, e no TCLE e projeto, apenas 8 (20,0%) e 9 (22,5%), respectivamente, como muito comum.

Tabela 2 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais descritas, simultaneamente, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual, quanto à freqüência.

Referências de Riscos	TCLE	Projeto	Manual
	N (%)	n (%)	n (%)
Muito raro	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Raro	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Incomum	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Comum	11 (27,5%)	7 (17,5%)	13 (32,5%)
Muito comum	8 (20,0%)	9 (22,5%)	17 (42,5%)
Não quantificado	20 (50,0%)	23 (57,5%)	8 (20,0%)
Total	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)

Foram verificadas associações significativas ($\chi^2 = 1628$, $p < 0,0001$) quanto à citação, ou não, de referências de riscos de EAs gastrintestinais nos diferentes documentos. No TCLE e no projeto houve associação com a não citação, enquanto que no manual associou-se à citação (Tabela 3).

Tabela 3 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais citadas e não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual.

Referências de Riscos	TCLE	Projeto	Manual
	n (%)	n (%)	n (%)
Citadas	416 (28,4%)	168 (11,5%)	1195 (81,7%)
Não Citadas	1047 (71,6%)	1295 (88,5%)	268 (18,3%)
Total	1463 (100%)	1463 (100%)	1463 (100%)

Nota: $\chi^2 = 1628$, $p < 0,0001$.

Houve associação significativa ($\chi^2 = 334$, $p < 0,0001$) com relação à quantificação, ou não, das referências de riscos de EAs gastrintestinais. O TCLE associou-se a não quantificação, e o manual à quantificação. O projeto apresentou uma distribuição equivalente entre riscos quantificados e não quantificados (Tabela 4).

Tabela 4 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais quantificadas e não quantificadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual.

Referências de Riscos	TCLE	Projeto	Manual
	n (%)	n (%)	n (%)
Quantificadas	96 (23,1%)	86 (51,2%)	881 (73,7%)
Não quantificadas	320 (76,9%)	82 (48,8%)	314 (26,3%)
Total	416 (100%)	168 (100%)	1195 (100%)

Nota: $\chi^2 = 334$, $p < 0,0001$.

Nas referências de riscos de EAs quantificadas, a sua caracterização como raros, incomuns, comuns, ou muito comuns, também teve associação significativa ($\chi^2 = 86$, $p < 0,0001$) com os diferentes documentos. O TCLE associou-se aos riscos comuns e muito comuns. No projeto e no manual ocorrem descrições que se distribuem em todas as categorias, com predominância nos riscos incomuns e comuns (Tabela 5).

Tabela 5 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à frequência, descritas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual.

Referências de Riscos	TCLE	Projeto	Manual
	n (%)	n (%)	n (%)
Raro	8 (8,3%)	1 (1,2%)	52 (5,9%)
Incomum	0 (0%)	34 (39,5%)	178 (20,2%)
Comum	49 (51,1%)	32 (37,2%)	529 (60,1%)
Muito Comum	39 (40,6%)	19 (22,1%)	122 (13,8%)
Total	96 (100%)	86 (100%)	881 (100%)

Nota: $\chi^2 = 86$, $p < 0,0001$.

Avaliando-se os documentos não disponibilizados ao participante, projeto e manual, comparativamente ao disponibilizado ao participante da pesquisa (TCLE), foram verificadas as mesmas associações já descritas (Tabelas 6, 7 e 8).

Tabela 6 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais citadas e não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e nos documentos não disponibilizados ao participante (Projeto e Manual).

Referências de Riscos	TCLE	P + M
	n (%)	n (%)
Citadas	416 (28,4%)	1282 (87,6%)
Não Citadas	1047 (71,6%)	181 (12,4%)
Total	1463 (100%)	1463 (100%)

Legenda: P = Projeto; M = Manual.

Nota: $\chi^2 = 1049$, $p < 0,0001$.

Tabela 7 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais quantificadas e não quantificadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e nos documentos não disponibilizados ao participante (Projeto e Manual).

Referências de Riscos	TCLE	P + M
	n (%)	n (%)
Quantificadas	96 (23,1%)	917 (71,5%)
Não quantificadas	320 (76,9%)	365 (28,5%)
Total	416 (100%)	1282 (100%)

Legenda: P = Projeto; M = Manual.

Nota: $\chi^2 = 304$, $p < 0,0001$.

Tabela 8 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à frequência, descritas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e nos documentos não disponibilizados ao participante (Projeto e Manual).

Referências de Riscos	TCLE	P + M
	n (%)	n (%)
Raro	8 (8,3%)	52 (5,7%)
Incomum	0 (0%)	182 (19,8%)
Comum	49 (51,1%)	554 (60,4%)
Muito Comum	39 (40,6%)	129 (14,1%)
Total	96 (100%)	917 (100%)

Legenda: P = Projeto; M = Manual.

Nota: $\chi^2 = 58$, $p < 0,0001$.

Existe uma associação significativa ($\chi^2 = 45,3$, $p < 0,0001$) entre a referências de riscos, nos diferentes documentos, e a sua classificação de gravidade. Os riscos leves são mais descritos no TCLE do que no projeto e no manual, enquanto que os graves são mais referidos no manual, do que no projeto e no TCLE (Tabela 9).

Tabela 9 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à gravidade, descritas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Projeto e Manual.

Referências de Riscos	TCLE	Projeto	Manual
	n (%)	n (%)	n (%)
Leve	276 (66,3%)	94 (56,0%)	571 (47,8%)
Moderado	104 (25,0%)	55 (32,7%)	430 (36,0%)
Grave	36 (8,7%)	19 (11,3%)	194 (16,2%)
Total	416 (100%)	168 (100%)	1195 (100%)

Nota: $\chi^2 = 45,3$, $p < 0,0001$.

Existe uma associação ($\chi^2 = 73,1$, $p < 0,0001$) entre a classificação da gravidade do risco e a sua referência nos diferentes documentos. Proporcionalmente, o TCLE apresenta menos riscos graves e mais riscos leves, que os referidos nos documentos não disponibilizados ao participante (Tabela 10).

Tabela 10 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à gravidade, citadas e não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Referências de Riscos	Citadas	Não Citadas	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Leve	276 (66,3%)	438 (41,8%)	714 (48,8%)
Moderado	104 (25,0%)	415 (39,6%)	519 (35,5%)
Grave	36 (8,7%)	194 (18,6%)	230 (15,7%)
Total	416 (100%)	1047 (100%)	1463 (100%)

Nota: $\chi^2 = 73,1$, $p < 0,0001$.

Não foi verificada associação significativa ($\chi^2 = 3,125$, $p > 0,05$) entre as referências de gravidade de riscos e a quantificação da frequência dos mesmos (Tabela 11).

Tabela 11 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, quanto à gravidade, quantificadas e não quantificadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Referências de Riscos	Quantificadas	Não quantificadas	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Leve	62 (64,6%)	214 (66,9%)	276 (66,3%)
Moderado	29 (30,2%)	75 (23,4%)	104 (25,0%)
Grave	5 (5,2%)	31 (9,7%)	36 (8,7%)
Total	96 (100%)	320 (100%)	416 (100%)

Notas: $\chi^2 = 3,125$, $p > 0,05$;
 $p = 0,210$.

Das 1463 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais totais, citadas e não citadas no TCLE, em 551 (37,6%) referências foi verificada associação significativa entre gravidade e frequência, conforme Tabela 12.

Tabela 12 – Avaliação das 1463 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, pela relação gravidade/frequência, citadas e não-citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Referências de Riscos	Não quantificado	Raro/ Incomum	Comum	Muito comum	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grave	112 (7,7%)	41 (2,8%)	76 (5,2%)	1 (0,01%)	230 (15,7%)
Moderado	212 (14,5%)	96 (6,6%)	186 (12,7%)	25 (1,7%)	519 (35,5%)
Leve	201 (13,7%)	101 (6,9%)	302 (20,7%)	110 (7,5%)	714 (48,8%)
Total	525 (35,9%)	238 (16,3%)	564 (38,6%)	136 (9,2%)	1463 (100%)

Legenda: Situação de alto risco associado (37,6%);
 Situação de baixo risco associado (62,4%).

Das 416 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais citadas no TCLE, em 139 (33,4%) foram associadas gravidade e frequência de forma significativa (Tabela 13).

Tabela 13 – Avaliação das 416 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, pela relação gravidade/freqüência, citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Referências de Riscos	Não quantificado	Raro/ Incomum	Comum	Muito comum	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grave	32 (7,7%)	0 (0%)	4 (1,0%)	0 (0%)	36 (8,7%)
Moderado	67 (16,2%)	6 (1,4%)	21 (5,0%)	10 (2,4%)	104 (25%)
Leve	126 (30,3%)	6 (1,4%)	72 (17,3%)	72 (17,3%)	276 (66,3%)
Total	225 (54,2%)	12 (2,8%)	97 (23,3%)	82 (19,7%)	416 (100%)

Legenda: Situação de alto risco associado (33,4%);
 Situação de baixo risco associado (66,6%).

De 181 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, citadas apenas no TCLE, em 32 (17,7%) foi verificada associação significativa entre gravidade e freqüência (Tabela 14).

Tabela 14 – Avaliação das 181 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, pela relação gravidade/freqüência, citadas apenas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Referências de Riscos	Não quantificado	Raro/ Incomum	Comum	Muito comum	Total
	N (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grave	19 (10,4%)	0 (0%)	3 (1,7%)	0 (0%)	22 (12,1%)
Moderado	49 (27,0%)	4 (2,2%)	3 (1,7%)	4 (2,2%)	60 (33,1%)
Leve	92 (50,9%)	0 (0%)	4 (2,2%)	3 (1,7%)	99 (54,8%)
Total	160 (88,3%)	4 (2,2%)	10 (5,6%)	7 (3,9%)	181 (100%)

Legenda: Situação de alto risco associado (17,7%);
 Situação de baixo risco associado (82,3%).

Das 1047 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, citadas somente nos documentos não disponibilizados ao participante, em 412 (39,3%) foi verificada associação significativa entre gravidade e freqüência, configurando situação de alto risco associado (Tabela 15).

Tabela 15 – Avaliação das 1047 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais, pela relação gravidade/frequência, não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Referências de Riscos	Não quantificado	Raro/ Incomum	Comum	Muito comum	Total
	N (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grave	80 (7,6%)	41 (3,9%)	72 (6,9%)	1 (0,1%)	194 (18,5%)
Moderado	145 (13,8%)	90 (8,6%)	165 (15,8%)	15 (1,4%)	415 (39,6%)
Leve	75 (7,2%)	95 (9,1%)	230 (22,0%)	38 (3,6%)	438 (41,9%)
Total	300 (28,6%)	226 (21,6%)	467 (44,7%)	54 (5,1%)	1047 (100%)

Legenda: Situação de alto risco associado (39,3%);
 Situação de baixo risco associado (60,7%).

Das 1463 referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais contidas nos 58 projetos, 416 (28,4%) estavam relatadas no TCLE. Das referências contidas no TCLE, 96, ou seja, 6,6% do total de referências de riscos estavam quantificadas e 73 delas (5,0%), constavam também no projeto ou no manual, conforme Figura 18.

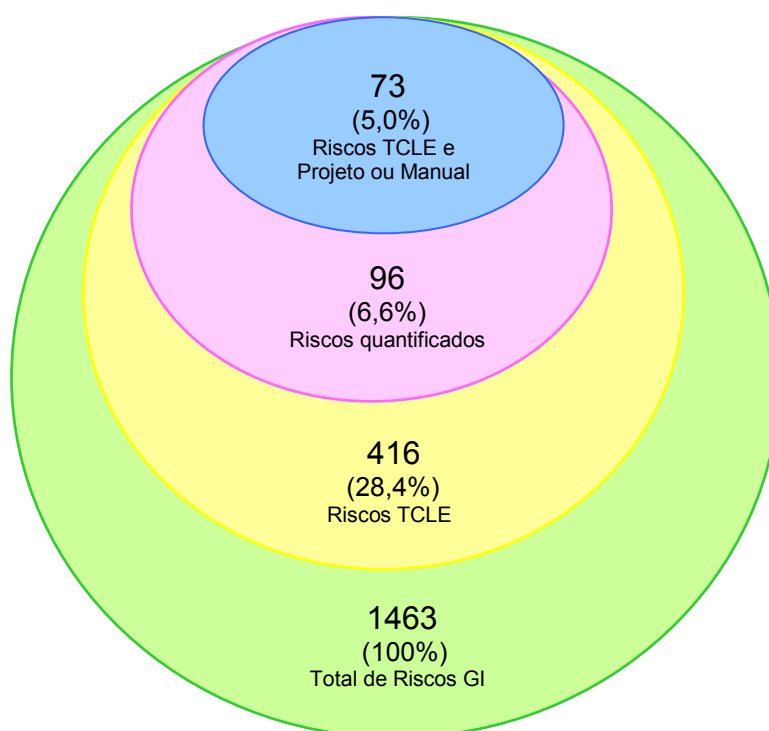


Figura 18 – Total de referências de riscos gastrintestinais (GI), riscos citados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), riscos quantificados e riscos que têm embasamento no Projeto, ou no Manual do Investigador.

Os riscos descritos e quantificados nos Termos de Consentimento variaram de 0,05% a 10,0%, com mediana de 5,0% e intervalo interquartil de 2,10% a 10,0%. Os riscos descritos e quantificados nos manuais, ou nos projetos, variaram de 0,05% a 71,0%, com mediana de 8,0% e intervalo interquartil de 2,1% a 20,0%. O teste de Wilcoxon demonstrou uma diferença significativa ($z = -4,785$, $p < 0,001$), isto é, as quantificações dos manuais, ou dos projetos, são significativamente superiores as contidas nos Termos de Consentimento, o que poderia ser caracterizado como uma minimização do risco no documento de acesso ao participante.

Agregando-se as categorias de risco em apenas três tipos de faixas de variação, como forma de permitir uma adequada análise dos dados, foi possível verificar uma boa concordância entre ambas classificações ($kappa = 0,774$), vide Tabela 16. Foram utilizadas as faixas de risco, menor que 1,00%; maior ou igual a 1,00% e menor que 10,00%; e, maior ou igual a 10,00%; assim, as categorias raro e incomum foram consolidadas na primeira faixa, a comum na segunda e a muito comum na terceira.

Tabela 16 – Frequência esperada do risco gastrointestinal no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), *versus* Projeto ou Manual.

TCLE	Projeto ou Manual			Total
	< 1%	≥ 1 e <10%	≥ 10%	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 1%	2 (2,7%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	4 (5,5%)
≥1 e < 10%	1 (1,4%)	32 (43,8%)	4 (5,5%)	37 (50,7%)
≥ 10%	0 (0,0%)	2 (2,7%)	30 (41,1%)	32 (43,8%)
Total	3 (4,1%)	35 (47,9%)	35 (47,9%)	73 (100%)

Nota: $kappa = 0,774$

Apesar da boa concordância verificada pelo kappa, podem-se observar algumas discrepâncias, como por exemplo, na referência de náusea (fármaco ZD 1839), em que no TCLE a frequência esperada do risco é de 0,05%, raro, enquanto no manual é de 18,18%, muito comum, sendo 36 vezes maior neste documento não disponibilizado ao participante.

Já considerando-se, também, as referências de riscos não citadas, ou não quantificadas, num dos documentos, observa-se que 54 referências muito comuns e 467 comuns, citadas no projeto ou manual, não constavam no TCLE, e que 40 referências muito comuns e 52 comuns estavam citadas no TCLE, sem quantificação. No TCLE, 7 e 10 referências, muito comuns e comuns, respectivamente, não estavam citadas no projeto ou manual. Outras discordâncias verificadas são em relação a uma referência de risco descrita como comum no TCLE e raro/incomum no projeto ou manual, e outra considerada muito comum no projeto ou manual e rara/incomum no TCLE (Tabela 17).

Tabela 17 – Referências de riscos de eventos adversos gastrintestinais quanto à citação e quantificação, ou não, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), *versus* Projeto ou Manual.

TCLE	Projeto ou Manual					Total n (%)
	Não citado	< 1%	≥ 1 e <10%	≥ 10%	Não quantificado	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Não citado	0 (0%)	226 (15,4%)	467 (31,9%)	54 (3,7%)	300 (20,5%)	1047 (71,6%)
< 1%	4 (0,3%)	2 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	0 (0%)	8 (0,5%)
≥ 1 e < 10%	10 (0,7%)	1 (0,1%)	32 (2,2%)	4 (0,3%)	2 (0,1%)	49 (3,3%)
≥ 10%	7 (0,5%)	0 (0%)	2 (0,1%)	30 (2,1%)	0 (0%)	39 (2,7%)
Não quantificado	160 (10,9%)	5 (0,3%)	52 (3,6%)	40 (2,7%)	63 (4,3%)	320 (21,9%)
Total	181 (12,4%)	234 (16,0%)	554 (37,9%)	129 (8,8%)	365 (24,9%)	1463 (100%)

7 DISCUSSÃO

Para a realização deste estudo, visando atender os objetivos propostos, foi feito o levantamento e avaliação dos riscos de eventos adversos gastrintestinais, nos projetos de pesquisa farmacológica patrocinados pela indústria farmacêutica. Todos os projetos submetidos e aprovados pelo CEP/HCPA, no ano de 2004, foram incluídos no estudo, totalizando 58. Optou-se por este ano, anterior ao início do trabalho, tratando-se de projetos que estariam em andamento durante o estudo, após terem dado entrada no CEP, para não sofrer viés dos pesquisadores, que ao saber da realização desta investigação, poderiam mudar a conduta prática e conteúdo de apresentação dos documentos (TCLE, projeto, e manual).

Quanto ao levantamento das informações nos documentos, participou um único coletador, que foi treinado para a leitura destes, averiguando os eventos adversos descritos em cada local. Com isso, objetivou-se a diminuição da possibilidade do viés do observador. Após, os riscos de EAs foram confrontados e comparados, em cada documento, e armazenados na Base de Dados sobre Evento Adverso e Módulo de Risco do Sistema GPPG 7.

Na presente pesquisa, a revisão bibliográfica, quanto à avaliação de risco de eventos adversos, mostrou que o estudo de Silverman et al. (103) fez a identificação sistemática e classificação dos eventos adversos, utilizando os critérios causalidade e seriedade; mas o foco do trabalho estava no acompanhamento dos eventos adversos internos (locais), através de um sistema *on line*, que ajudava na avaliação dos EAs ocorridos e notificação, facilitando a atividade do CEP no seguimento do estudo, podendo levar a uma intervenção imediata, como a suspensão da investigação, se fosse o caso, visando proteção dos participantes. Atividade parecida já vêm sendo realizada pelo CEP/HCPA desde setembro de 2001. No entanto, diferencia-se do presente estudo, pelo fato deste realizar a avaliação dos riscos previstos de EAs gastrintestinais envolvidos nos projetos farmacológicos, e a averiguação da probabilidade de ocorrência/quantificação do risco, que permite a classificação dos EAs previstos, quanto à frequência esperada do risco, quando do início do projeto, ou seja, precedendo o estudo, além da classificação dos EAs previstos, quanto à gravidade.

A caracterização dos projetos de pesquisa, baseando-se no risco de dano, é fundamental para o processo de avaliação. Muitas regulamentações consideram o risco mínimo, que segundo Kopelman (104), é discutível, já que, com frequência, interpretações citadas de risco mínimo são inaceitáveis. O autor sugere a interpretação de exames de rotinas padronizados, como sendo mais viável. Neste contexto, podemos incluir um processo sistematizado de avaliação do risco para todos os projetos submetidos aos CEPs.

A avaliação de risco, como processo contínuo e sistemático para identificação e quantificação do risco, ou verificação do dano associado, é um constante desafio para os Comitês de Ética em Pesquisa, na análise dos projetos de pesquisa farmacológica. O estudo de London (105) assinala que antes dos participantes serem inseridos num ensaio clínico, uma revisão pelos CEPs deveria determinar que os riscos que a investigação representa para os sujeitos de pesquisa são razoáveis e considera que discussões ao tema devem ser abordadas a fim de construir uma estrutura para a avaliação dos riscos, podendo fornecer orientações precisas, operacionalmente, para as deliberações dos vários intervenientes, que foi o mote do presente estudo. Os eventos adversos (EAs) previstos, quando quantificados, tratam-se de riscos; se não-quantificados, são considerados chances de danos, por ter apenas uma chance associada; já os EAs não citados são desconhecidos quando do início do projeto. Para Shrader-Frechette (75) dizer que um risco, quando incerto ou desconhecido, seja igual a zero ou não importante, é indevido.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o projeto e o manual do pesquisador devem apresentar, adequadamente descritos, os eventos adversos importantes, seja pela alta probabilidade de ocorrência (frequência esperada do risco), seja pela gravidade, comunicados em estudos anteriores com o fármaco investigado, em concordância com o Princípio da Precaução. Com os resultados obtidos da análise dos 58 projetos, verificou-se que os riscos de EAs estavam descritos e quantificados, na sua grande maioria, apenas no manual do pesquisador. Constatou-se a falta da informação de parte destes riscos no TCLE e no projeto do pesquisador. O TCLE, na maioria das vezes, apresentava linguagem coloquial, e sem a utilização de termos técnicos, o que propicia o entendimento do sujeito de pesquisa, porém não apresentava todos os riscos descritos, nem a probabilidade de ocorrência, o que, por sua vez, pode influenciar o fator de decisão quanto à participação no estudo. Já no projeto de pesquisa, raramente estavam relatados os

riscos. De um total de 9734 referências de riscos de EAs gerais, das diferentes especialidades, apenas 138 (1,4%) estavam simultaneamente informadas nos três documentos (TCLE, projeto e manual). Em relação à Figura 3, que expressa este resultado, observa-se grande discrepância no relato dos riscos de eventos que deveriam constar no TCLE, no projeto e no manual do pesquisador; uma vez que o único documento de acesso para o participante é o termo de consentimento, somente o que consta nele é transposto para o meio externo. Já o pesquisador local pode dar atenção principalmente ao projeto e TCLE, deixando de ler detalhadamente o manual do pesquisador. O CEP também tem acesso a todos os documentos, mas normalmente valoriza pouco o manual do investigador. O CEP tem a função de proteger os sujeitos de pesquisa, tarefa árdua, tendo em vista a dificuldade de pesar riscos contra benefícios, conforme estudo de Musschenga et al. (106).

As referências de riscos de eventos adversos, com embasamento teórico, estavam descritas, geralmente, apenas nos documentos não disponibilizados ao participante, projeto ou manual, caracterizando acesso privilegiado da informação. Considerando-se as mesmas 9734 referências de riscos de EAs gerais, apenas 1225 (12,6%) referências estavam compartilhadas entre participante e pesquisador, tendo embasamento teórico, conforme Figura 4. Cabe salientar que parte das referências de riscos (13,9%) estavam citadas somente no TCLE, e em nenhum outro documento, portanto sem embasamento teórico descrito.

Dos 58 projetos analisados, a percentagem encontrada de riscos de EAs gastrintestinais foi de 15%, correspondentes a 1463 referências. Destes projetos avaliados, apenas 2 não tinham relato de EA gastrintestinal; os demais tinham de 1 a 155 referências de riscos em cada um, e em três projetos encontrou-se 100 ou mais referências de riscos de EAs gastrintestinais descritas, demonstrando a participação e a significância da área da Gastroenterologia.

Os riscos de EAs gastrintestinais com maior repetição de referências nos projetos avaliados foram: náusea e vômitos, alteração do hábito intestinal, aumento dos níveis de transaminases e da desidrogenase láctica (vide Tabela 1). Dependendo da especialidade do estudo, estes riscos de EAs podem ter grande relevância. A náusea e vômitos, por exemplo, podem resultar em um impedimento importante na participação em um determinado estudo, visto que há a possibilidade de interferir no tratamento com outros medicamentos; enquanto que, em outros estudos, podem ser um evento tolerável.

Com menores repetições, mas com relevância diante das possíveis limitações decorrentes, estão eventos adversos gastrintestinais como a hemorragia gastrintestinal, hemorragia do ânus e do reto, colecistite, pancreatite aguda, icterícia e outras formas de obstrução intestinal (Tabela 1). Estes tipos de EAs gastrintestinais, de gravidade moderada à grave, podem comprometer o prosseguimento do participante na pesquisa.

De acordo com os resultados obtidos (*kappa* de 0,56 a 0,65), na classificação da gravidade (Figura 7), realizada por três médicos especialistas em gastroenterologia, observa-se que este critério de classificação é, em parte, subjetivo. A concordância entre os médicos especialistas avaliadores foi moderada. Já considerando apenas os eventos adversos que foram efetivamente classificados (graves, moderados e leves), os valores de *kappa* aumentaram (0,63 a 0,69), mostrando uma boa concordância entre esses julgadores (Figura 8).

É importante ressaltar que, mesmo considerando uma parcela de subjetividade na classificação dos tipos de riscos de EAs gastrintestinais pelos médicos avaliadores, obteve-se a maioria como sendo graves, seguido dos moderados, leves, e múltipla classificação (Figura 9), demonstrando a importância da informação compartilhada destes riscos, para o processo de tomada de decisão, quanto à participação por parte do paciente. Vale salientar que, eventos adversos considerados leves, ou múltipla classificação, quanto à gravidade pelos julgadores, como náusea e vômitos, alteração do hábito intestinal, flatulência, constipação e dispepsia, aparentemente triviais, podem ter repercussão muito séria na vida do paciente e não devem ser banalizados.

Em relação à Figura 10, ao estender-se a classificação quanto à gravidade às 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais, obteve-se 48,8% leves (714 referências), 35,5% moderadas (519 referências) e 15,7% graves (230 referências), demonstrando uma maior citação dos riscos leves e moderados, ou seja, minimização do fator gravidade na comunicação.

Reportando-se à seriedade, das 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais, 11,8% (172 referências) foram consideradas sérias em estudos clínicos anteriores (fases 1, 2 ou 3) com o mesmo fármaco pesquisado (Figura 11). Uma vez que a seriedade representa a conseqüência, ou seja, o desfecho do evento adverso no estudo anterior, e que por ser sério resultou em prolongamento da hospitalização, morte ou outro evento significativo do ponto de vista médico, é

importante o conhecimento por parte do participante dos eventos adversos sérios, através do TCLE. Ao contrário do manual do investigador, que apresentava e diferenciava os eventos adversos sérios dos não sérios, raramente esta informação estava presente no TCLE.

Da mesma forma que ocorreu com os EAs gerais, considerando-se as referências de riscos de EAs gastrintestinais nos documentos, também verifica-se o comportamento diferente em relação à citação e quantificação. Das 1463 referências, apenas 40 (2,7%) estavam simultaneamente informadas nos três documentos (TCLE, projeto e manual), conforme Figura 5. O participante tem acesso a apenas 28,4% das referências de riscos (Tabela 3), e destas, 12,4% (Figura 6) estavam desprovidas de fundamentação teórica, ou seja, constavam somente no TCLE, e em nenhum outro documento, o que é preocupante, por não ter respaldo científico. Em relação às citadas, ainda no TCLE, há predominância das referências não quantificadas (76,9%), ou seja, não traz a probabilidade de ocorrência do risco para o participante (Tabela 4). Vale salientar que, na maioria das vezes, esta probabilidade era conhecida (frequência esperada do risco), uma vez que constava no manual, ou projeto do pesquisador.

No projeto, a citação dos riscos (11,5%) foi pequena em comparação com os outros documentos (Tabela 3). Isto pode ter repercussão se considerarmos que o manual é mais prolixo, e o projeto passa a ser o documento mais manipulado pelo pesquisador. Quanto à quantificação e não quantificação dos riscos, o projeto apresentou distribuição equivalente (Tabela 4).

Já no manual, das 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais totais, 81,7% estavam citadas (Tabela 3). Das citadas, apenas 26,3% não estavam quantificadas. As demais apresentavam probabilidade de ocorrência (73,7%), o que permite averiguar a frequência esperada do risco (Tabela 4). Os estudos multicêntricos geralmente são propostos e patrocinados pela indústria farmacêutica, com pesquisadores, muitas vezes, somente cumprindo com o papel de executadores do projeto, sem a participação no planejamento do estudo, nem na elaboração das análises e documentos envolvidos, nem tampouco na avaliação do risco/benefício associado, e apenas esporadicamente se detém na leitura criteriosa do manual, onde estão referenciados e quantificados a maior parte dos riscos de eventos adversos. Cabe salientar que, no manual, estes riscos apresentavam-se dispersos ao longo do documento, sendo difícil de cotejar estes dados com as intervenções

propostas. O estudo de Sharp e Orr (107) sugere que os investigadores e patrocinadores devem antecipar medidas que poderiam produzir resultados clinicamente importantes e devem descrever explicitamente planos de monitorização de dados, divulgação e acompanhamento, incluindo dados validados e confiáveis para embasar o próprio CEP.

A pesquisa em questão constatou a não organização dos dados descritos no manual, sendo um agravante para a avaliação do risco, dificultando o trabalho dos CEPs e do investigador local. Igualmente, o estudo proposto por Califf et al. (108), enfatiza a desorganização do manual do investigador e a necessidade de se dar mais atenção aos eventos adversos, montando um banco de dados apropriado. Os CEPs têm dificuldade de realizar acompanhamento seguro pela análise individual dos EAs e são freqüentemente sobrecarregados pela duplicação de opiniões dos grandes estudos multicêntricos (108). Não existem normas para a monitorização por parte dos Comitês. E os patrocinadores não divulgam os dados de segurança em um resumo coerente, bem como deveriam prestar uma maior atenção à monitorização dos EAs, atualizando a base de dados junto ao investigador local.

Risco é a probabilidade de ocorrência de um evento desfavorável, englobando medidas de probabilidades baseadas em dados estatísticos, ou julgamentos subjetivos (74). O estudo de Morris e Nelson (109) demonstrou que o potencial de impacto psicológico negativo dos participantes devem ser considerados na avaliação do risco. Porém, o delineamento da presente pesquisa, propositalmente, não incluiu a avaliação subjetiva do risco.

Raras vezes, o risco foi citado, simultaneamente, nos três documentos, sendo apenas 40 das 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais, conforme já abordado. E quando isso ocorreu, eles estavam expressos de forma diferente em cada documento. No manual estavam quantificados, com a freqüência de muito comum, enquanto que os mesmos, no TCLE, não estavam quantificados, ou com a freqüência do risco considerada comum (Tabela 2).

No TCLE, dos riscos quantificados, predominou a referência dos riscos comuns e muito comuns. O mesmo não ocorre no projeto e manual, em que estão melhor distribuídos os riscos classificados quanto à freqüência, estando também presentes os raros e incomuns (Tabelas 5 e 8). Estas informações acabavam omitidas do TCLE, apesar de muitas vezes serem riscos graves, e, portanto, importantes.

Analisando-se os documentos não disponibilizados ao participante (projeto e manual), comparativamente ao disponibilizado (TCLE), das 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais, apenas 235 referências, o que corresponde a 16,0% (vide Figura 6), estavam compartilhadas entre participante e pesquisador, tendo embasamento teórico. Verifica-se maior citação dos riscos no projeto e manual (87,6%), do que no TCLE, 28,4% (Tabela 6). Da mesma forma, os riscos estão principalmente quantificados no projeto e manual (71,5%), em comparação ao documento de acesso ao participante (23,1%), vide Tabela 7, caracterizando o não compartilhamento das informações.

Na Tabela 9, verifica-se que, proporcionalmente, existe omissão no relato dos eventos adversos graves no TCLE. Igualmente, na Tabela 10, observa-se que o TCLE apresenta menos riscos graves e mais leves, proporcionalmente, que os descritos no projeto e manual, não disponibilizados ao participante.

Na avaliação de risco pela relação gravidade/freqüência, verifica-se os eventos adversos importantes e que efetivamente deveriam estar compartilhados entre pesquisador e participante. Sempre que um dano apresentar alta freqüência, mesmo sendo considerado dano leve, ou for pouco provável de ocorrer, porém grave, é dito evento adverso importante, sendo situação de alto risco associado e deveria estar referido no TCLE. Na Tabela 12, das 1463 referências de riscos de EAs gastrintestinais totais, 37,6% apresentam alto risco associado. Já na Tabela 14, 17,7% dos riscos descritos somente no TCLE apresentam essa característica, seja pela probabilidade de ocorrência (muito comum e comum), ou pela gravidade, não havendo embasamento teórico. Passando-se à tabela 15, com as referências de riscos não disponibilizadas ao participante, 39,3% são de eventos adversos importantes, configurando-se em alto risco associado, não sendo transpostas para o TCLE. Estes eventos adversos apresentam embasamento teórico e deveriam ter sido compartilhados entre pesquisador e participante.

O participante, ao ser inserido num estudo clínico, tem o direito de ser informado pelo pesquisador dos eventos adversos importantes, com alto risco associado, que são os muito comuns (extremamente prováveis), independentemente de causar dano grave, moderado ou leve; dos eventos adversos comuns (muito prováveis), quando graves ou moderados; dos eventos adversos raros/incomuns (pouco prováveis de ocorrer), e os não quantificados, ambos quando graves.

Preocupação semelhante ao objetivo primordial deste trabalho, ou seja, a proteção do participante da pesquisa, teve Takayanagi et al. (110) ao verificar que nem todos os eventos adversos têm a necessidade de serem comunicados, porém sua comunicação depende da relação causal entre o evento e o fármaco, bem como da probabilidade de ocorrência dos EAs, e somente os importantes devem ser informados. Durante a realização de estudos clínicos, informações resguardando a segurança nas investigações dos fármacos são submetidas por um patrocinador seguindo as normas de Boas Práticas Clínicas. No estudo do grupo de Tóquio, relatos de estudos clínicos foram examinados, focando-se na informação segura destinada ao IRB/CEP. Houve discrepância entre o que os investigadores consideraram digno de informação ao sujeito de pesquisa, incluindo os EAs e o que o CEP recomendou como importante para ser comunicado ao participante. Baseado nisso, os autores sugeriram estabelecimento de um sistema para unificar e avaliar as informações a respeito da segurança do fármaco, que é necessário para o desenvolvimento de estudos clínicos eficazes e seguros. Vale ressaltar que este estudo de Takayanagi et al. (110), ao contrário do presente trabalho investigativo, não avaliou o risco, e sim a análise dos EAs relatados ao longo da execução dos projetos; porém, são estes EAs comunicados em estudos clínicos anteriores, que vão gerar as informações que permitirão a avaliação do risco para um próximo estudo, com o mesmo fármaco pesquisado em outro local, já que tratam-se de estudos multicêntricos.

Ao analisar-se as referências quanto à frequência esperada do risco no TCLE, versus projeto ou manual, das efetivamente citadas e quantificadas com embasamento teórico, que correspondem a 73 referências (Tabela 16) das 1463 totais, a concordância é boa, κ 0,774; porém, na maioria da vezes o risco não foi citado, nem quantificado no TCLE (Tabela 17). Vale salientar, que muitas destas referências descritas no projeto ou manual, eram muito comuns e comuns. Causa surpresa o aparecimento de algumas referências descritas no TCLE como muito comuns ou comuns e que não estavam citadas no projeto, nem no manual do investigador.

Das 73 referências que estavam quantificadas nos documentos, a mediana do risco citado no Projeto ou Manual (8,0%) foi maior do que no TCLE (5,0%), demonstrando que a frequência esperada do risco é inferior no documento de acesso ao participante, como forma de minimizar o risco para o mesmo.

Deve-se diferenciar os riscos decorrentes da intervenção da pesquisa, riscos criados, dos naturalmente presentes na vida dos participantes. O estudo de Morris e Nelson (109) corrobora e estende esta idéia, dizendo que o risco específico da participação na pesquisa deve ser considerado separadamente dos riscos inerentes a tratamentos de sujeitos da pesquisa de condições diversas.

Esta pesquisa permite que se coloque como perspectivas práticas os seguintes pontos:

- a) estimular a prática da avaliação do risco nas pesquisas farmacológicas, que precede o início do estudo, classificando os riscos progressivos de EAs já relatados em estudos clínicos anteriores, quanto à previsibilidade, frequência e gravidade, permitindo uma apreciação mais adequada dos projetos por parte dos CEPs e investigadores locais;
- b) criar uma Base de Dados para Módulo de Riscos, conforme realizado neste estudo, mas com harmonização a nível nacional e internacional para padronização na avaliação dos riscos;
- c) ter uma Base de Dados para os EAs comunicados ao longo da execução do projeto, com classificação dos eventos quanto a causalidade e seriedade, confrontando com a Base de Dados do Módulo de Riscos, permitindo verificar se o risco do evento adverso foi adequado, subestimado ou superestimado quando do início do projeto. Com isto, o CEP realiza um acompanhamento no percurso do desenvolvimento do projeto e se o risco real/ocorrido for maior que o risco previsto/esperado, faz com que os Comitês reavaliem o estudo, sugiram alteração do TCLE, e até interrompam o processo investigativo dependendo da gravidade;
- d) propor que os eventos adversos importantes, com alto risco associado, seja pela frequência ou gravidade, devam estar referidos no documento de acesso ao participante – TCLE;
- e) aprimorar o modelo de avaliação dos eventos adversos já existente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, integrando as bases de eventos adversos comunicados, de riscos previstos das intervenções de pesquisa e de riscos naturais associados, permitindo a obtenção do risco diferencial da pesquisa, ou seja, a diferença entre o risco construído e o risco natural pré-existente.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, foi possível estabelecer as seguintes conclusões:

- a) a maioria dos riscos de eventos adversos gastrintestinais, descritos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, encontra-se desprovida de uma quantificação e caracterização adequadas;
- b) no projeto de pesquisa, os riscos de eventos adversos estavam habitualmente em menor número e com pouca descrição;
- c) no manual do investigador, encontra-se o maior número de informações sobre os riscos de uso de um novo fármaco, local em que os eventos adversos estão citados e quantificados; apesar disso, na grande maioria das vezes, estes riscos estão dispersos ao longo do documento, apresentados de forma incompleta e não consolidada, levando a uma dificuldade de utilização desses dados nas intervenções propostas. O agravante de encontrarem-se de forma não organizada dificulta a apreensão dos dados para a avaliação do risco, seja por parte do CEP, ou do próprio pesquisador local;
- d) a forma de citação e quantificação do risco de eventos adversos, no documento compartilhado (TCLE), e nos documentos não disponibilizados ao participante (projeto e manual), ocorre de maneiras distintas, levando a informações não congruentes;
- e) quanto às referências de riscos repetidas, padronizadas pelo Código Internacional de Doenças, décima revisão (CID 10), evidenciou-se os riscos, náusea e vômitos, alteração do hábito intestinal, aumento dos níveis de transaminases e da desidrogenase láctica e outras dores abdominais. Também constatou-se outros riscos de eventos adversos gastrintestinais importantes que tiveram repetições de referências mais baixas, como hemorragia gastrointestinal, hemorragia do ânus e do reto, colecistite, pancreatite aguda, icterícia não especificada, e outras formas de obstrução intestinal e as não especificadas;
- f) quanto à frequência esperada do risco, ou seja, na classificação dos riscos por probabilidade de ocorrência, verificou-se maior porcentagem

de quantificação no manual, seguido do projeto e TCLE, respectivamente;

- g) quanto à gravidade, na classificação dos tipos de riscos de eventos adversos gastrintestinais, pelos médicos especialistas em gastroenterologia, obteve-se mais riscos graves, seguidos de moderados e leves. Ao estender a avaliação ao total das referências de riscos de EAs gastrintestinais levantadas nos documentos, predominaram os leves, seguidos de moderados e graves, respectivamente, demonstrando uma maior citação dos riscos leves e moderados, ou seja, minimização do fator gravidade na comunicação.

Os riscos de eventos adversos de maior frequência (probabilidade de ocorrência), ou de maior gravidade, devido ao alto dano associado, devem estar adequadamente informados em todos os documentos, sendo considerados de importância significativa.

A análise dos eventos adversos depende do conhecimento adequado das informações progressas sobre riscos associados. Todos os documentos relativos ao projeto de pesquisa deveriam conter a descrição e quantificação desses riscos importantes.

Tem-se que considerar a qualidade e tipo de informações que são fornecidas a todos os envolvidos, especialmente aos participantes, sendo esta uma tarefa que exige grande responsabilidade por parte dos pesquisadores. O manual do investigador deveria conter estas informações em um quadro consolidado de riscos já conhecidos, com suas respectivas faixas de ocorrências previstas. O projeto deveria listar os riscos de eventos adversos e dizer em que documentos se apresentam descritos.

Vale lembrar que esses riscos são decorrentes da intervenção da pesquisa e não os naturalmente presentes na vida dos participantes. Um adequado acompanhamento pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deve prever o monitoramento de todos os EAs, especialmente quando a sua frequência ultrapassar o risco previsto. Neste caso, o CEP pode decidir por encaminhar uma solicitação de reformulação do TCLE ao pesquisador, ou até mesmo decidir pela interrupção do estudo.

Nos projetos analisados, observa-se a falta de homogeneidade e padronização para expressarem-se adequadamente os riscos já ocorridos em

estudos prévios. Isso demonstra a importância da leitura atenta de toda documentação encaminhada para avaliação pelo CEP, visando a proteção ativa dos sujeitos da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- 1 Conferência Internacional de Harmonização (ICH). Manual para boa prática clínica [monografia na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 1998 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/gcport.htm>.
- 2 Associação Médica Mundial (WMA). Declaração de Helsinki I [monografia na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 1997 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>.
- 3 Associação Médica Mundial (WMA). Declaração de Helsinki VI [monografia na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2000 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/helsin6.htm>.
- 4 Goldim JR. Bioethics and research in Brazil. In: Salles ALF, Bertomeu MJ, editors. Bioethics latin american perspectives. Amsterdam: Rodopi; 2002. p. 141-50.
- 5 Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução 01, de 13 de junho de 1988: normas de pesquisa em saúde [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2003 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/r01-88.htm>.
- 6 Francisconi CF, Kipper DJ, Clotet J, Oselka G, Goldim JR. Comitês de Ética em Pesquisa: levantamento de 26 hospitais brasileiros. Bioética. 1995;3(1):61-7.
- 7 Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996: diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res19696.htm>.
- 8 Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução 251, de 7 de agosto de 1997: normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res25197.htm>.
- 9 Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução 292, de 8 de julho de 1999: pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res292.htm>.

- 10 Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução 346, de 13 de janeiro de 2005: projetos de pesquisa multicêntricos [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res346.htm>.
- 11 Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO; 1993.
- 12 Kimmelman J. Valuing risk: the ethical review of clinical trial safety. *Kennedy Inst Ethics J*. 2004;14(4):369-93.
- 13 Baram M. Making clinical trials safer for human subjects. *Am J Law Med*. 2001;27:253-82.
- 14 Steinbrook, R. Improving protection for research subjects. *N Engl J Med*. 2002;346:1425-30.
- 15 National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research [monograph on the Internet]. Bethesda: Office of Human Subjects Research; 1979 [cited 2008 Jan 16]. Available from: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>.
- 16 Goldim JR. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. *Rev AMRIGS*. 2002;46(3/4):109-16.
- 17 Jonas H. Reflexões filosóficas sobre a experimentação com seres humanos. In: Jonas H, editor. *Ética, medicina e técnica*. Lisboa: Veja; 1994. p. 117-69.
- 18 Ferreira ABH. *Novo dicionário da Língua Portuguesa*. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1972. Adverso; p. 41.
- 19 Zanini AC, Carvalho MF. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2001;37(3):215-24.
- 20 World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva; 2002.

- 21 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
- 22 Heineck I, Camargo AL, Ferreira MBC. Reações adversas a medicamentos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editores. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 73-85.
- 23 Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Reis AMM, organizadores. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 125-45.
- 24 Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9.
- 25 Edwards R, Biriell C. Harmonization in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1994;10(2):93-102.
- 26 Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein. Eventos adversos [monografia na Internet]. São Paulo; 2007 [citado 2007 dez 7]. Disponível em: <http://www.einstein.br/portal2007/con-cham-enti.aspx?ic=139&iex=12&ix=70&ix1=107&ix2=171&&id=42&id1=95>.
- 27 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conceitos de farmacovigilância [monografia na Internet]. Brasília (DF); 2003 [citado 2007 mar 8]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito_glossario.htm.
- 28 Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos en Curso. ¿Qué es un ensayo clínico? Definición básica [monografía en la Internet]. Bogotá; 2004 [citado 2008 enero 17]. Disponible en: http://www.latinrec.org/que_es_ensayo.htm.
- 29 Cobert B, Biron P. Pharmacovigilance from A to Z: adverse drug event surveillance. *Int J Pharm Med*. 2002;16(1):59.
- 30 Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R, Sousa Lobo J. *Tecnologia farmacêutica*. 6ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2003.

- 31 Rezende JM. Droga, fármaco, medicamento, remédio [monografia na Internet]. In: Rezende JM. Linguagem médica. 3ª ed. Goiânia: AB; 2004 [citado 2007 nov 20]. Disponível em: <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/droga.htm>.
- 32 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Denominação Comum Brasileira (DCB): glossário [monografia na Internet]. Brasília (DF); 2007 [citado 2007 nov 21]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/glossario.pdf>.
- 33 Wikipedia [enciclopédia na Internet]. [s./l.]; 2007 [citado 2007 nov 20]. Fármaco. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/F%C3%A1rmaco>.
- 34 Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet*. 2000;356:1339-43.
- 35 Fuchs FD. Efeitos adversos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, editores. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 51-3.
- 36 Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*. 4ª ed. New York: Oxford University Press; 1991.
- 37 Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cad Saúde Pública*. 1998;14(2):237-64.
- 38 Castro LLC, Bevilaqua LDP. Aspectos históricos conceituais e econômicos da farmacovigilância. *Espaço Saúde*. 2002;4(1):9-15.
- 39 Lee PR, Herzsteins J. International drug regulation. *Annu Rev Pub Health*. 1986;7:217-35.
- 40 Marin N, Luiza VL, Osorio de Castro CGS, Machado dos Santos S. *Assistência farmacêutica para gerentes municipais*. Rio de Janeiro: OPAS/OMS; 2003.
- 41 Mannesse CK, Derkx FHM, De Ridder MAJ, Man In't Veld' AJ, Van Der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*. 2000;29:35-9.

- 42 Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(3):237-41.
- 43 Guzzo GC, Aquino JAL, Siqueira R. Estudos das reações adversas a medicamentos no Hospital de Pronto Socorro Municipal de Belém por meio de farmacovigilância. *Infarma.* 2002;14(11/12):59-62.
- 44 Naranjo CA, Busto U. Reações adversas às drogas. In: Kalant H, Roschlau WHE. *Princípios de farmacologia médica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 537-42.
- 45 Naranjo CA, Janecek E. Desenvolvimento das drogas e regulamentações. In: Kalant H, Roschlau WHE. *Princípios de farmacologia médica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 588-94.
- 46 MERCOSUL, Grupo Mercado Comum. Resolução nº 129/96: boas práticas clínicas [monografia na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/bpcmerco.htm>.
- 47 Phases of an Investigation, 21 C.F.R. Sec. 312.21 (2003).
- 48 Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica.* Porto Alegre: Artmed; 2006.
- 49 Waldman M. Drive for drugs leads to baby clinical trials. *Nature.* 2006;440:406-7.
- 50 Goldim JR. A Avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. *Rev HCPA.* 2007;27(1):66-73.
- 51 Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. International Conference on Harmonisation: guidance on general considerations for clinical trials [monograph on the Internet]. *Fed Regist.* 1997 Dec 17 [cited 2008 Jan 12];62(242). Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/1857fnl.pdf>.
- 52 National Institutes of Health. Glossary of Clinical Trials Terms [monograph on the Internet]. Bethesda; 2007 [cited 2008 Jan 12]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary>.

- 53 Guilhem D. Double standards in medical research in developing countries. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(1):334-6.
- 54 Protas J, Cidade C, Fernandes MS, Goldim JR. Vulnerabilidade e consentimento informado em pesquisa. *Rev HCPA*. 2006;26(Supl 1):246.
- 55 Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APKD, Gazzalle A. Eventos adversos graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. *Rev Gaúcha Enferm*. 2004;25(2):202-6.
- 56 National Institutes of Health. *An introduction to clinical trials*. Bethesda; 2006.
- 57 Boer APKD, Pedroso AP, Salgueiro JB, Raymundo MM, Goldim JR. Programa de monitoramento e avaliação de eventos adversos graves do GPPG-HCPA. *Rev HCPA*. 2006;26(Supl 1):248.
- 58 Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Rev Panam Salud Publica*. 2008; 23(3):198-206.
- 59 Mello NK, Mendelson JH, Lukas SE, Gastfriend DR, Teoh SK, Holman BL. Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: clinical and preclinical studies. *Harv Rev Psychiatry*. 1993;1(3):168-83.
- 60 Treatment Use of an Investigational New Drug, 21 C.F.R. Sec. 312.34 (2003).
- 61 Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26, de 17 de dezembro de 1999: aprova o seguinte Regulamento, constante do anexo desta Resolução, destinado a normatizar a avaliação e aprovação de programas de acesso expandido somente de produtos com estudos de fase III em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem e com programa de acesso expandido aprovado no país de origem, ou com registro do produto no país de origem [legislação na Internet]. São Paulo; 1999 [citado 2008 jan 12]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/26_99rdc.htm.
- 62 Phase 4 Studies, 21 C.F.R. Sec. 312.85 (2006).
- 63 Organização Mundial da Saúde. *Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância*. Brasília (DF); 2005.

- 64 Thompson L. Experimental treatments: unapproved but not always unavailable. *FDA Consum.* 2000;34(1):8-13.
- 65 What's on the FDA fast track? *Am Med News* [serial on the Internet]. 2006 [cited 2007 Dec 17];49(15). Available from: <http://www.ama-assn.org/amednews/2006/04/17/hlca0417.htm>.
- 66 Agência Nacional de Vigilância Sanitária [página na Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; c2003 [atualizada 2008 jan 8; citada 2008 jan 8]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.
- 67 Food and Drug Administration. Expanded access to investigational drugs for treatment use. *Fed Reg.* 2006;71(240):75147-68.
- 68 European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) N° 726/2004 of 31 March 2004: laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Off J Eur Union* [serial on the Internet]. 2004 Apr 30 [cited 2007 Dec 8];L136. p. 1-33. Available from: http://www.fsai.ie/legislation/food/eu_docs/Vet_Meds_illegalsubstances/Reg726_2004.pdf.
- 69 Nishioka SA, Guimarães de Sá PF. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(1):60-2.
- 70 Marodin G, Atik DM, Schulz DB, Goldim JR. Risk information assessment in pharmacological projects. *Eubios J Asian Int Bioeth.* 2007;17(4):109-12.
- 71 Goldim JR. Modelo Bioética e Complexidade [monografia na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2002 [citado 2007 dez 12]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/modcomp.htm>.
- 72 Giddens A. *Modernidade e identidade*. Rio de Janeiro: Zahar; 2002.
- 73 Goldim JR. Risco [monografia na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2001 [citado 2007 maio 2]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/risco.htm>.
- 74 Kennedy Institute of Ethics. *Bioethics Thesaurus*. Washington: Georgetown; 1995. Risk; p. 44.

- 75 Shrader-Frechette, K. Ethics of scientific research. Boston: Rowman & Littlefield, 1994, p. 105.
- 76 Corrêa CL, Alonzo HGA, Trevisan RMS. Avaliação do risco. In: Oga S. Fundamentos da toxicologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 68-76.
- 77 Goldim JR. O consentimento informado e a adequação de seu uso na pesquisa em seres humanos [tese]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999.
- 78 Lloyd A, Haynes P, Bell PR, Naylor AR. The role of risk and benefit perception in informed consent for surgery. *Med Decis Making*. 2001;21(2):141-9.
- 79 Goldim JR. O princípio da precaução [monografia na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2002 [citado 2007 maio 2]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/precau.htm>.
- 80 Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. The effectiveness of a primer to help people understand risk. *Ann Intern Med*. 2007;146(4):256-65.
- 81 Zanini AC, Paulo LG. Reações adversas medicamentosas. In: Paulo LG, Zanini AC. Compliance: sobre o encontro paciente-médico. São Roque: Ipex; 1997. p. 91-114.
- 82 Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001. Ambigüidade; p. 183.
- 83 Osório CMS. Ambigüidade e incerteza: sua importância na formação médica [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
- 84 Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes T, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51. p. 2268-71.
- 85 Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical safety information on drug from CIOMS Working Group III. Geneva: WHO; 1995.

- 86 Dias MF, Tolentino M, Figueiredo PM, Vila-Inda CJ, Leite EL, Queiroz F, et al. Notificações de suspeitas de reação adversa a medicamento para Unidade de Farmacovigilância ANVISA no primeiro semestre de 2002 [monografia na Internet]. In: Anais do 1º Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária; 2002 dez 2-4; São Paulo, Brasil. Brasília (DF): ANVISA; 2002 [citado 2007 jun. 6]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/posters/simbravisa_3.pdf.
- 87 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther.* 1981;46:239-45.
- 88 Loosen PT, Beyer JL, Sells SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Baird RP, et al. Transtornos do humor. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B, organizadores. *Psiquiatria: diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Artmed; 2002. p. 288-324.
- 89 Harvey RA, Champe PC, Mycek MJ. *Farmacologia ilustrada*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 1998.
- 90 Kuchenbecker RS. Antivirais. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB, organizadores. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 450-72.
- 91 Valente C. Distúrbios gastrintestinais com os inibidores da protease. *Inf SIDA.* 2004;47:38-40.
- 92 Werneck-Silva AL, Prado IB. Dyspepsia in HIV-infected patients under highly active antiretroviral therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1712-6.
- 93 Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW, Reisler RB, Chung RT, Robbins GK. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43(3):320-3.
- 94 Wannmacher L, Ferreira MBC. Antiinflamatórios esteróides. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, organizadores. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 306-22.
- 95 Granger DK. Enteric-coated mycophenolate sodium: results of two pivotal global multicenter trials. *Transplant Proc.* 2001;33:3241-4.

- 96 Wannmacher L, Ferreira MBC. Antiinflamatórios não-esteróides. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, organizadores. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 296-305.
- 97 Lazzaroni M, Porro GB. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(Suppl 2):48-58.
- 98 Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002;325:619-23.
- 99 Bricks LF, Silva CAA. Toxicidade dos antiinflamatórios não-hormonais. *Pediatrics (São Paulo).* 2005;27(3):181-93.
- 100 Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol.* 2001;153:1089-93.
- 101 World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th revision: version for 2007. Geneva; 2007 [cited 2007 set 9]. Available from: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
- 102 Altman GD. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall; 1994.
- 103 Silverman DI, Cirullo L, DeMartinis NA, Damato K, DeMeo M, Fernandez GA, et al. Systematic identification and classification of adverse events in human research. *Contemp Clin Trials.* 2006;27(3):295-303.
- 104 Kopelman LM. Minimal risk as an international ethical standard in research. *J Med Philos.* 2004;29(3):351-78.
- 105 London AJ. Reasonable risks in clinical research: a critique and a proposal for the Integrative Approach. *Stat Med.* 2006;25(17):2869-85.
- 106 Musschenga AW, Van Luijn HE, Keus RB, Aaronson NK. Are risks and benefits of oncological research protocols both incommensurable and uncompensable? *Accountability Res.* 2007;14(3):179-96.

- 107 Sharp HM, Orr RD. When “minimal risk” research yields clinically-significant data, maybe the risks aren’t so minimal. *Am J Bioeth.* 2004;4(2):W32-6.
- 108 Califf RM, Morse MA, Wittes J, Goodman SN, Nelson DK, DeMets DL, et al. Toward protecting the safety of participants in clinical trials. *Control Clin Trials.* 2003;24(3):256-71.
- 109 Morris MC, Nelson RM. Randomized, controlled trials as minimal risk: an ethical analysis. *Critical Care Medicine.* 2007 Mar;35(3):940-4.
- 110 Takayanagi R, Nakamura Y, Nakajima Y, Shimizu A, Nakamura H, Yamada Y, et al. Analysis of information submitted by clinical trial sponsors regarding the safety of investigational drugs. *Yakugaku Zasshi.* 2004;124(4):225-9.

ANEXO A – Escala de Probabilidades de Reações Adversas aos Fármacos

Perguntas	Sim	Não	Não se sabe	Pontos
1. Existem relatos prévios conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0	
2. O efeito adverso aparece após o fármaco suspeito ser administrado?	+2	-1	0	
3. A reação adversa melhora com a suspensão do fármaco ou quando se administra um antagonista específico?	+1	0	0	
4. A reação adversa surgiu novamente quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (além do fármaco) que possam sozinhas ter causado a reação?	-1	+2	0	
6. A reação apareceu após a administração do placebo?	-1	+1	0	
7. O fármaco foi detectado no sangue (ou outros fluidos) em concentrações reconhecidamente tóxicas?	+1	0	0	
8. A reação foi mais grave quando a dose foi aumentada ou menos grave quando a dose foi reduzida?	+1	0	0	
9. O paciente apresentou uma reação análoga ao mesmo fármaco ou a fármacos semelhantes em alguma exposição prévia?	+1	0	0	
10. O efeito adverso foi confirmado por alguma evidência objetiva?	+1	0	0	
Contagem Total de Pontos				

Para avaliar uma reação adversa ao fármaco, as questões são respondidas atribuindo-se a cada item o número de pontos pertinentes. O total de pontos (que pode variar de -4 a +13) indica a probabilidade crescente de um evento observado estar relacionado ao fármaco.

Algoritmo de Naranjo/Avaliação da causalidade.

Segundo Naranjo CA, et al. 1981.

Categoria (causalidade do evento)	Pontuação
Definida	≥9
Provável	5-8
Possível	1-4
Duvidosa	≤0

APÊNDICE A – Riscos de eventos adversos gastrintestinais, padronizados através do Código Internacional de Doenças (CID 10), e suas referências repetidas, nos documentos dos projetos de pesquisa avaliados

EVENTO ADVERSO GASTRINTESTINAL	CID	REFERÊNCIAS DE RISCOS REPETIDAS
Enterite por salmonela	A02.0	0,14%
Septicemia por salmonela	A02.1	0,07%
Enterocolite devida a Clostridium difficile	A04.7	0,47%
Intoxicação alimentar bacteriana não especificada	A05.9	0,07%
Giardíase [lamblíase]	A07.1	0,07%
Doença intestinal não especificada por protozoários	A07.9	0,07%
Enterite por rotavírus	A08.0	0,07%
Infecção intestinal devida a vírus não especificado	A08.4	0,34%
Diarréia e gastroenterite de origem infecciosa presumível	A09	1,84%
Hepatite aguda B(aguda)(viral)SOE	B16.9	0,14%
Hepatite viral SOE	B19.9	0,07%
Candidíase de outras localizações urogenitais	B37.4	0,07%
Candidíase de outras localizações	B37.8	0,27%
Outras micoses especificadas	B48.8	0,07%
Outras doenças infecciosas	B99	0,07%
Neoplasia maligna do esôfago não especificado	C15.9	0,07%
Neoplasia maligna do estômago, não especificado	C16.9	0,14%
Neoplasia maligna do intestino delgado, não especificado	C17.9	0,07%
Neoplasia maligna do cólon, não especificado	C18.9	0,20%
Neoplasia maligna do reto, ânus e do canal anal	C21.8	0,07%
Carcinoma de células hepáticas	C22.0	0,07%
Neoplasia maligna do fígado, não especificada	C22.9	0,14%

Neoplasia maligna do pâncreas, não especificado	C25.9	0,34%
Neoplasia maligna de localizações mal definidas dentro do aparelho digestivo	C26.9	0,27%
Neoplasia maligna secundária do intestino grosso e do reto	C78.5	0,07%
Neoplasia benigna do cólon, não especificada	D12.6	0,07%
Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do reto	D37.5	0,07%
Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do fígado, vesícula biliar e vias biliares	D37.6	0,14%
Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido de órgão digestivo, não especificado	D37.9	0,07%
Outras porfirias	E80.2	0,07%
Síndrome de Gilbert	E80.4	0,07%
Distúrbio não especificado do metabolismo da bilirrubina	E80.7	1,50%
Hemorróidas	I84.-	0,47%
Hemorróidas não especificadas com outras complicações	I84.8	0,07%
Varizes esofagianas sangrantes	I85.0	0,07%
Varizes esofagianas SOE	I85.9	0,14%
Outras lesões e as não especificadas da mucosa oral	K13.7	1,64%
Esofagite	K20	0,61%
Doença de refluxo gastroesofágico com esofagite	K21.0	0,34%
Doença de refluxo gastroesofágico sem esofagite	K21.9	0,47%
Úlcera do esôfago	K22.1	0,27%
Obstrução do esôfago	K22.2	0,07%
Perfuração do esôfago	K22.3	0,14%
Discinesia do esôfago	K22.4	0,27%
Outras doenças especificadas do esôfago	K22.8	0,20%
Úlcera gástrica	K25.-	0,07%
Úlcera gástrica – crônica ou não especificada com hemorragia	K25.4	0,07%
Úlcera gástrica – crônica ou não especificada com perfuração	K25.5	0,07%
Úlcera gástrica – não especificada como aguda ou crônica, sem hemorragia ou perfuração	K25.9	0,61%

Úlcera duodenal	K26.-	0,47%
Úlcera duodenal – crônica ou não especificada com hemorragia e perfuração	K26.6	0,14%
Úlcera péptica de localização não especificada	K27.-	0,27%
Úlcera péptica de localização não especificada – crônica ou não especificada com hemorragia	K27.4	0,07%
Úlcera gastrojejunal	K28.-	0,14%
Úlcera gastrojejunal – crônica ou não especificada com hemorragia	K28.4	0,07%
Úlcera gastrojejunal – crônica ou não especificada com perfuração	K28.5	0,27%
Gastrite hemorrágica aguda	K29.0	0,14%
Gastrite superficial crônica	K29.3	0,34%
Outras gastrites	K29.6	0,07%
Gastrite não especificada	K29.7	0,82%
Duodenite	K29.8	0,27%
Dispepsia	K30	3,14%
Estenose pilórica hipertrófica do adulto	K31.1	0,07%
Outras doenças especificadas do estômago e do duodeno	K31.8	0,14%
Doenças do estômago e do duodeno, sem outra especificação	K31.9	0,47%
Apendicite aguda com peritonite generalizada	K35.0	0,14%
Apendicite aguda com abscesso peritonal	K35.1	0,14%
Apendicite aguda sem outra especificação	K35.9	0,14%
Apendicite, sem outras especificações	K37	0,54%
Hérnia inguinal unilateral ou não especificada, com obstrução sem gangrena	K40.3	0,07%
Hérnia inguinal unilateral ou não especificada, sem obstrução ou gangrena	K40.9	0,27%
Hérnia umbilical com obstrução, sem gangrena	K42.0	0,07%
Hérnia umbilical sem obstrução ou gangrena	K42.9	0,27%
Hérnia ventral	K43.-	0,27%
Hérnia diafragmática sem obstrução ou gangrena	K44.9	0,34%
Hérnia abdominal não especificada, com obstrução, sem gangrena	K46.0	0,27%

Hérnia abdominal não especificada, sem obstrução ou gangrena	K46.9	0,14%
Doença de Crohn de localização não especificada	K50.9	0,07%
Colite ulcerativa, sem outra especificação	K51.9	0,20%
Gastroenterite e colite não-infecciosas, não especificadas	K52.9	1,98%
Transtornos vasculares agudos do intestino	K55.0	0,27%
Transtorno vascular do intestino, sem outra especificação	K55.9	0,47%
Íleo paralítico	K56.0	0,20%
Outras obstruções do intestino	K56.4	0,20%
Outras formas de obstrução intestinal, e as não especificadas	K56.6	1,02%
Íleo, não especificado	K56.7	0,34%
Doença diverticular do intestino	K57.-	0,20%
Doença diverticular do intestino, de localização não especificada, sem perfuração ou abscesso	K57.9	0,34%
Síndrome do cólon irritável sem diarreia	K58.9	0,14%
Constipação	K59.0	3,3%
Megacólon não classificado em outra parte	K59.3	0,07%
Espasmo anal	K59.4	0,14%
Fissura anal, não especificada	K60.2	0,27%
Fístula anal	K60.3	0,07%
Abscesso anal	K61.0	0,41%
Prolapso retal	K62.3	0,07%
Hemorragia do ânus e do reto	K62.5	1,30%
Úlcera do ânus e do reto	K62.6	0,07%
Outras doenças especificadas do ânus e do reto	K62.8	0,07%
Doença do ânus e do reto, sem outra especificação	K62.9	0,27%
Perfuração do intestino (não-traumática)	K63.1	0,14%
Úlcera do intestino	K63.3	0,20%
Pólipo de cólon	K63.5	0,14%

Doença do intestino, sem outra especificação	K63.9	0,20%
Peritonite aguda	K65.0	0,14%
Peritonite, sem outras especificações	K65.9	0,14%
Aderências peritoniais	K66.0	0,34%
Hemoperitônio	K66.1	0,20%
Doença hepática tóxica	K71.-	0,47%
Doença hepática tóxica com colestase	K71.0	0,14%
Insuficiência hepática não classificada em outra parte	K72.-	0,20%
Insuficiência hepática, sem outras especificações	K72.9	0,61%
Hepatite crônica, sem outra especificação	K73.9	0,07%
Fibrose hepática	K74.0	0,07%
Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas	K74.6	0,14%
Hepatite autoimune	K75.4	0,07%
Doença hepática inflamatória, sem outra especificação	K75.9	0,95%
Degeneração gordurosa do fígado não classificada em outra parte	K76.0	0,47%
Congestão passiva crônica do fígado	K76.1	0,14%
Doença hepática veno-oclusiva	K76.5	0,41%
Doença hepática, sem outra especificação	K76.9	0,75%
Colelitíase	K80.-	0,07%
Calculose da vesícula biliar sem colecistite	K80.2	1,16%
Colecistite aguda	K81.0	0,34%
Colecistite crônica	K81.1	0,07%
Colecistite, sem outra especificação	K81.9	1,23%
Colesterolose da vesícula biliar	K82.4	0,07%
Outras doenças especificadas da vesícula biliar	K82.8	0,14%
Colangite	K83.0	0,20%
Obstrução de via biliar	K83.1	0,27%

Espasmo do esfíncter de Oddi	K83.4	0,14%
Pancreatite aguda	K85	1,23%
Cisto do pâncreas	K86.2	0,07%
Doença do pâncreas, sem outra especificação	K86.9	0,07%
Outras formas de má-absorção intestinal	K90.8	0,07%
Mau funcionamento de colostomia e enterostomia	K91.4	0,07%
Hematêmese	K92.0	0,61%
Melena	K92.1	0,54%
Hemorragia gastrointestinal, sem outra especificação	K92.2	1,98%
Outras doenças especificadas do aparelho digestivo	K92.8	0,07%
Cisto pilonidal sem abscesso	L05.9	0,14%
Prurido anal	L29.0	0,14%
Dor abdominal e pélvica	R10.-	0,27%
Abdome agudo	R10.0	0,14%
Dor localizada no abdome superior	R10.1	1,64%
Dor pélvica e perineal	R10.2	0,34%
Outras dores abdominais e as não especificadas	R10.4	4,85%
Náusea e vômitos	R11	14,10%
Pirose	R12	0,70%
Disfagia	R13	1,02%
Flatulência e afecções correlatas	R14	3,50%
Incontinência fecal	R15	0,27%
Hepatomegalia não classificada em outra parte	R16.0	0,47%
Esplenomegalia não classificada em outra parte	R16.1	0,54%
Icterícia não especificada	R17	1,16%
Ascite	R18	0,70%
Massa, tumoração ou tumefação intra-abdominal e pélvica	R19.0	0,07%

Ruídos hidroaéreos anormais	R19.1	0,20%
Peristaltismo visível	R19.2	0,14%
Rigidez abdominal	R19.3	0,20%
Alteração do hábito intestinal	R19.4	6,50%
Outras anormalidades fecais	R19.5	1,10%
Outros sintomas e sinais especificados relativos ao aparelho digestivo e ao abdome	R19.8	2,50%
Hemorragia não classificada em outra parte	R58	0,14%
Aumento dos níveis de transaminases e da desidrogenase láctica (DHL)	R74.0	5,74%
Níveis anormais de outras enzimas séricas	R74.8	1,64%
Anormalidade da albumina	R77.0	0,27%
Resultados anormais de estudos de função hepática	R94.5	3,00%
Dispositivos usados em gastroenterologia e em urologia, associados a incidentes adversos -	Y73.0	0,20%
Fígado transplantado	Z94.4	0,07%
TOTAL		100,00%

**APÊNDICE B – Classificação de Gravidade dos Riscos de Eventos Adversos
Gastrintestinais Previstos**

CID	TIPOS DE RISCOS DE EVENTOS ADVERSOS GASTRINTESTINAIS	GRAVE	MODERADO	LEVE
		Potencialmente fatal, hospitalização ou prolongamento de hospitalização, retirada do fármaco e tratamento específico.	Modificação da terapêutica medicamentosa, sem necessidade da suspensão do fármaco_agressor, pode provocar ou prolongar a hospitalização e requer tratamento específico.	Curta duração; não são necessários antídotos, tratamento ou suspensão da medicação; sem provocar ou prolongar hospitalização.
A02.0	Enterite por salmonela		X	
A02.1	Septicemia por salmonela	X		
A04.7	Enterocolite devida a Clostridium difficile	X		
A05.9	Intoxicação alimentar bacteriana não especificada		X	
A07.1	Giardíase [lamblíase]		X	
A07.9	Doença intestinal não especificada por protozoários		X	
A08.0	Enterite por rotavírus		X	
A08.4	Infecção intestinal devida a vírus não especificado			X
A09	Diarréia e gastroenterite de origem infecciosa presumível	X	X	
B16.9	Hepatite aguda B (aguda) (viral) SOE	X		
B19.9	Hepatite viral SOE	X		
B37.4	Candidíase de outras localizações urogenitais			X
B37.8	Candidíase de outras localizações		X	
B48.8	Outras micoses especificadas			X
B99	Outras doenças infecciosas	X		
C15.9	Neoplasia maligna do esôfago não especificado	X		
C16.9	Neoplasia maligna do estômago, não especificado	X		
C17.9	Neoplasia maligna do intestino delgado, não especificado	X		

C18.9	Neoplasia maligna do cólon, não especificado	X		
C21.8	Neoplasia maligna do reto, ânus e do canal anal	X		
C22.0	Carcinoma de células hepáticas	X		
C22.9	Neoplasia maligna do fígado, não especificada	X		
C25.9	Neoplasia maligna do pâncreas, não especificado	X		
C26.9	Neoplasia maligna de localizações mal definidas dentro do aparelho digestivo	X		
C78.5	Neoplasia maligna secundária do intestino grosso e do reto	X		
D12.6	Neoplasia benigna do cólon, não especificada		X	
D37.5	Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do reto	X		
D37.6	Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do fígado, vesícula biliar e vias biliares	X		
D37.9	Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido de órgão digestivo, não especificado	X		
E80.2	Outras porfirias	X		
E80.4	Síndrome de Gilbert			X
E80.7	Distúrbio não especificado do metabolismo da bilirrubina	X	X	
I84.-	Hemorróidas			X
I84.8	Hemorróidas não especificadas com outras complicações			X
I85.0	Varizes esofagianas sangrantes	X		
I85.9	Varizes esofagianas SOE	X		
K13.7	Outras lesões e as não especificadas da mucosa oral		X	
K20	Esofagite			X
K21.0	Doença de refluxo gastroesofágico com esofagite			X
K21.9	Doença de refluxo gastroesofágico sem esofagite		X	X
K22.1	Úlcera do esôfago		X	
K22.2	Obstrução do esôfago	X		
K22.3	Perfuração do esôfago	X		
K22.4	Discinesia do esôfago		X	

K22.8	Outras doenças especificadas do esôfago	X		
K25.-	Úlcera gástrica			X
K25.4	Úlcera gástrica - crônica ou não especificada com hemorragia	X		
K25.5	Úlcera gástrica - crônica ou não especificada com perfuração	X		
K25.9	Úlcera gástrica - não especificada como aguda ou crônica, sem hemorragia ou perfuração		X	
K26.-	Úlcera duodenal		X	
K26.6	Úlcera duodenal - crônica ou não especificada com hemorragia e perfuração	X		
K27.-	Úlcera péptica de localização não especificada		X	
K27.4	Úlcera péptica de localização não especificada - crônica ou não especificada com hemorragia	X		
K28.-	Úlcera gastrojejunal		X	
K28.4	Úlcera gastrojejunal - crônica ou não especificada com hemorragia	X		
K28.5	Úlcera gastrojejunal - crônica ou não especificada com perfuração	X		
K29.0	Gastrite hemorrágica aguda	X		
K29.3	Gastrite superficial crônica			X
K29.6	Outras gastrites			X
K29.7	Gastrite não especificada			X
K29.8	Duodenite			X
K30	Dispepsia		X	X
K31.1	Estenose pilórica hipertrófica do adulto	X		
K31.8	Outras doenças especificadas do estômago e do duodeno		X	
K31.9	Doenças do estômago e do duodeno, sem outra especificação	X	X	
K35.0	Apendicite aguda com peritonite generalizada	X		
K35.1	Apendicite aguda com abscesso peritonal	X		
K35.9	Apendicite aguda sem outra especificação	X		
K37	Apendicite, sem outras especificações	X		
K40.3	Hérnia inguinal unilateral ou não especificada, com obstrução sem gangrena	X		

K40.9	Hérnia inguinal unilateral ou não especificada, sem obstrução ou gangrena		X	
K42.0	Hérnia umbilical com obstrução, sem gangrena	X		
K42.9	Hérnia umbilical sem obstrução ou gangrena		X	
K43.-	Hérnia ventral		X	
K44.9	Hérnia diafragmática sem obstrução ou gangrena			X
K46.0	Hérnia abdominal não especificada, com obstrução, sem gangrena	X		
K46.9	Hérnia abdominal não especificada, sem obstrução ou gangrena		X	
K50.9	Doença de Crohn de localização não especificada	X		
K51.9	Colite ulcerativa, sem outra especificação		X	
K52.9	Gastroenterite e colite não-infecciosas, não especificadas		X	X
K55.0	Transtornos vasculares agudos do intestino	X		
K55.9	Transtorno vascular do intestino, sem outra especificação	X		
K56.0	Íleo paralítico		X	
K56.4	Outras obstruções do intestino			X
K56.6	Outras formas de obstrução intestinal, e as não especificadas	X	X	
K56.7	Íleo, não especificado		X	X
K57.-	Doença diverticular do intestino		X	
K57.9	Doença diverticular do intestino, de localização não especificada, sem perfuração ou abscesso			X
K58.9	Síndrome do cólon irritável sem diarreia		X	
K59.0	Constipação		X	X
K59.3	Megacólon não classificado em outra parte	X		
K59.4	Espasmo anal			X
K60.2	Fissura anal, não especificada		X	
K60.3	Fístula anal		X	
K61.0	Abscesso anal		X	
K62.3	Prolapso retal		X	
K62.5	Hemorragia do ânus e do reto	X	X	X

K62.6	Úlcera do ânus e do reto		X	
K62.8	Outras doenças especificadas do ânus e do reto		X	
K62.9	Doença do ânus e do reto, sem outra especificação		X	X
K63.1	Perfuração do intestino (não-traumática)	X		
K63.3	Úlcera do intestino		X	
K63.5	Pólipo de cólon		X	
K63.9	Doença do intestino, sem outra especificação	X	X	
K65.0	Peritonite aguda	X		
K65.9	Peritonite, sem outras especificações	X		
K66.0	Aderências peritoniais		X	X
K66.1	Hemoperitônio	X		
K71.-	Doença hepática tóxica	X	X	
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase		X	
K72.-	Insuficiência hepática não classificada em outra parte	X		
K72.9	Insuficiência hepática, sem outras especificações	X		
K73.9	Hepatite crônica, sem outra especificação	X		
K74.0	Fibrose hepática		X	
K74.6	Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas	X		
K75.4	Hepatite autoimune	X		
K75.9	Doença hepática inflamatória, sem outra especificação		X	
K76.0	Degeneração gordurosa do fígado não classificada em outra parte		X	
K76.1	Congestão passiva crônica do fígado		X	
K76.5	Doença hepática veno-oclusiva	X		
K76.9	Doença hepática, sem outra especificação		X	
K80.-	Colelitíase		X	
K80.2	Calculose da vesícula biliar sem colecistite		X	
K81.0	Colecistite aguda	X		

K81.1	Colecistite crônica	X		
K81.9	Colecistite, sem outra especificação	X		
K82.4	Colesterolose da vesícula biliar			X
K82.8	Outras doenças especificadas da vesícula biliar			X
K83.0	Colangite	X		
K83.1	Obstrução de via biliar	X		
K83.4	Espasmo do esfíncter de Oddi		X	
K85	Pancreatite aguda	X	X	
K86.2	Cisto do pâncreas	X		
K86.9	Doença do pâncreas, sem outra especificação		X	
K90.8	Outras formas de má-absorção intestinal		X	
K91.4	Mau funcionamento de colostomia e enterostomia		X	
K92.0	Hematêmese	X		
K92.1	Melena	X	X	
K92.2	Hemorragia gastrointestinal, sem outra especificação	X		
K92.8	Outras doenças especificadas do aparelho digestivo	X		
L05.9	Cisto pilonidal sem abscesso			X
L29.0	Prurido anal			X
R10.-	Dor abdominal e pélvica			X
R10.0	Abdome agudo	X	X	
R10.1	Dor localizada no abdome superior			X
R10.2	Dor pélvica e perineal		X	
R10.4	Outras dores abdominais e as não especificadas		X	X
R11	Náusea e vômitos	X	X	X
R12	Pirose			X
R13	Disfagia		X	
R14	Flatulência e afecções correlatas			X

R15	Incontinência fecal			X
R16.0	Hepatomegalia não classificada em outra parte		X	
R16.1	Esplenomegalia não classificada em outra parte		X	
R17	Icterícia não especificada	X	X	
R18	Ascite		X	
R19.0	Massa, tumoração ou tumefação intra-abdominal e pélvica	X		
R19.1	Ruídos hidroaéreos anormais			X
R19.2	Peristaltismo visível			X
R19.3	Rigidez abdominal		X	
R19.4	Alteração do hábito intestinal			X
R19.5	Outras anormalidades fecais			X
R19.8	Outros sintomas e sinais especificados relativos ao aparelho digestivo e ao abdome		X	X
R58	Hemorragia não classificada em outra parte	X	X	
R74.0	Aumento dos níveis de transaminases e da desidrogenase láctica (DHL)		X	
R74.8	Níveis anormais de outras enzimas séricas		X	
R77.0	Anormalidade da albumina		X	
R94.5	Resultados anormais de estudos de função hepática	X	X	
Y73.0	Dispositivos usados em gastroenterologia e em urologia, associados a incidentes adversos -	X		
Z94.4	Fígado transplantado	X		

APÊNDICE C – Artigo Completo Publicado no *Eubios Journal of Asian and International Bioethics*

Eubios Journal of Asian and International Bioethics 17 (July 2007)

109

Risk Information Assessment in Pharmacological Projects

- Gabriela Marodin, M.Sc.
 Doctorate Degree Course in Post-Graduate Program:
 Gastroenterology/Medicine Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS
 - Diana Monti Atik
 - Danielle Beheregaray Schulz
 Pharmaceutics Academy, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS
 - José Roberto Goldim Ph.D.
 de Porto Alegre; Post-Graduate Program Professor of Gastroenterology/Medicine Sciences, UFRGS.
 Contact: Gabriela Marodin – Rua Coronel Joaquim Pedro Salgado, 267 apt. 701, Bairro Rio Branco - 90420-060, Porto Alegre, Brazil
 Email: gmarodin@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Good Clinical Practices should guarantee the rights to the participants' safety, protection and well-being. Risk assessment is a continuous challenge for the Research Ethics Committees (RECs) and a requirement established in Regulatory Process. The purpose of this study is to verify, as an incident case study, the risks of adverse events (AE) expected in pharmaceutical industry sponsored research projects, by analyzing the Informed Consent Form (ICF), the researcher brochure and the Research Protocol. Considering 61 protocols, 8543 AE risk references were identified. Only 708 (8%) were informed, with theoretical basis, to both participant and researcher. The other 1716 (20%) risk references were presented only in the ICF without theoretical basis, and 6119 (72%) to the researcher, with theoretical basis, in the protocol or brochure. Our data shows the importance of a careful reading of the documentation submitted to the RECs evaluation, whose purpose is the participant's active protection.

Key words: Adverse events, Research Ethics Committee, clinical research.

The study was performed in the Research and Post-Graduation Group of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, where all the authors also work (Rua Ramiro Barcellos, 2350 - 90035-903 - Porto Alegre, Brazil).

Financial support acknowledged from FIPE/HCPA and CAPES.

1. Introduction

Studies involving human subjects should describe the possible adverse events/expected risks, either in the protocol or in the researcher brochure or in the Informed Consent Form, and should be specified in the project, approved by the Research Ethics Committee, in order to comply with the requirements of the Informed Consent Form.

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected (ICH, 1996).

The International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects were published in 1983 by the Council for International Organizations of Medicinal Sciences (CIOMS), in cooperation with the World Health Organization (WHO). These guidelines were later revised in 1993 and in 2002 (CIOMS 1993). In 1996, the Brazilian National Health Council (CNS) locally established that the Research Ethics Committee should be informed of all adverse

events involving the research projects (Conselho Nacional de Saúde, 1996).

An adverse event (AE) may be any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. It can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product (ICH, 1996).

A serious adverse event (SAE) is any untoward medical occurrence, that at any dose, results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability/incapacity, or is a congenital anomaly/birth defect (ICH, 1996).

Performing scientific studies with new drugs is a very important issue, which requires special care, mainly regarding the severity of risks of adverse events, to maintain an ethically adequate standard.

One of the main factors linked with the ethical adequacy of research projects is the risk associated with such studies. Many times, the risk is unknown due to insufficient supporting data or as not being properly described, which may affect the study development.

According to *Bioethics Thesaurus*, risk is the probability that an unfavorable event will occur, comprising a variety of probability measures based on statistic data or subjective judgment (Kennedy Institute of Ethics, 1995). Risk, according to Brazilian Research Guidelines, is the possibility of damages to physical, psychic, moral, intellectual, social, cultural and spiritual dimensions of the human being, in any stage of a study or resulting from it (Conselho Nacional de Saúde, 1996).

Giddens (2002) classifies risks according to their origin: natural or constructed risks. Research-related adverse events would be classified as constructed risks, as the subjects are exposed to them only due to their participation in the project. This author defines high-consequence risks as those in which the more disastrous the involved damages, the smaller the experience we will have about what we put at risk. Then, serious adverse events would be considered as high-consequence constructed risks.

The adverse events are classified by the pharmaceutical companies supporting the study or by the researchers regarding their cause-effect relation, as: related; possibly related; the relation cannot be discarded; possibly unrelated or unrelated. Related adverse events imply that there is a known reaction standard to the studied drug. It is confirmed with the improved situation after the drug interruption and recurrent manifestations when using the drug again, and cannot be explained by known characteristics of the patient's disease. For possibly related adverse events, there is a reaction that follows a reasonable temporal sequence after the drug utilization, with a known reaction standard. It is confirmed with the drug interruption, without re-exposure. For 'the relation cannot be discarded', there is a reaction after a reasonable temporal sequence, but it may or may not follow a known reaction standard. Concerning possibly unrelated events, they present higher probability of being linked with factors other than those involving the suspected drug (Naranjo and Busto, 1991).

An adverse event can also be classified as being predictable or unpredictable, or expected or unexpected. When considered as expected, it can be classified regarding its occurrence probability as: very common (over 10%); common (1% to 10%); uncommon (0.1% to 1%); rare (0.01% to 0.1%) and very rare (under 0.01%) (CIOMS, 1995).

An unexpected adverse event is a reaction to the drug that has not been described yet, and then, it has not been

included in a research protocol, researcher brochure, Informed Consent Form, or in the drug circular, for those already approved (ICH, 1996).

When combining the cause-effect and expected-unexpected criteria, the adverse events can be sorted into three different fields: risk, uncertainty and unknown reactions. Related and expected events present a quantifiable risk, which should be described in all study-related documents. Unrelated, but expected, events are in the uncertainty field category, as only subjective probabilities can be established regarding their occurrence. Unexpected events, whether related to the study intervention or not, are unknown by definition at the project elaboration moment. All these situations generate new information, which may indicate the need for project alterations, changes and updates in the information provided to participants, or even its interruption for security reasons.

The risk assessment is a systematic process through which damage possibility, exposure and risk are identified and quantified. This assessment process is intended to prevent health damages caused by exposures to the drug. The risk assessment objectives include the risk-benefit ratio analysis, the definition of risk levels and the help provided to define priority monitoring and vigilance activities (Oga and Siqueira, 2003).

The elevated risk is directly associated with a higher probability of health-related adverse event occurrences. According to the adverse event severity and its occurrence probability, it is possible to determine whether an estimated risk is negligible, tolerable or intolerable. Then, the risk characterization represents an important connection between scientific data from different studies and decision-making issues, from risk monitoring to communication (Oga and Siqueira, 2003).

Unknown risk, associated with scientific studies, generates a clear feeling of ambiguity. If the risk is fully unknown, the reaction may present a feeling of attraction due to a desired or repulsive known reaction, if we consider the knowledge as forbidden. Uncertainty is associated with the chance of a certain event to occur and is expressed as a ratio. The risk, when expected and known, indicates the occurrence probability.

The assumption that participating in a study is a risk situation is based on the Precautionary Principle, which is the guarantee that protection measures exist against potential risks that, according to the current knowledge, cannot be identified yet. This principle states that the existence of a risk causing a serious or irreversible damage requires the implementation of measures that can prevent such damage.

The Precautionary Principle should not be seen as an obstacle to clinical, and mainly, research activities. It is a way to protect the legitimate interests of each person in particular, and of the society as a whole. Recognizing the existence of damage occurrence possibility and the need for its assessment based on available knowledge is the great challenge to the world scientific community.

The execution of scientific studies with new drugs is necessary, but they should be supervised in all their stages by researchers, sponsors, institutions where the study is being conducted, research ethics committees and regulatory agencies, with the purpose of actively protecting the subjects involved in the study.

An Informed Consent Form, freely provided, should be obtained from each research subject before his/her participation in the clinical study, investigating the possibilities of risks/adverse events adequately. It is important to explain the risk associated with the research procedures, verifying the understanding and comprehension of the information provided to the research participants.

The purpose of this study is to verify the risk of adverse events (AEs) expected in pharmaceutical industry research projects by analyzing the Informed Consent Form (ICF), the researcher brochure and the protocol.

2. Method

This is a study of incident cases, with an observation reference to adverse events. For this reason, a study was performed in 61 pharmacological research projects sponsored by pharmaceutical industries, submitted to and approved by the Research Ethics Committee (REC) of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA).

The study consisted of verifying the risks expected in the ICF comparing to those presented in the protocol or researcher brochure. A careful reading of the researcher project (protocol) was done, verifying the expected risks described and whether they presented the occurrence probabilities for adverse events, followed by the ICF reading, which considered the same aspects. Concomitantly, all adverse events were checked in the researcher brochure that occurred in other preliminary studies and in previous clinical phases (Phases I, II, III) performed in the country of origin and other countries, including Brazil, where they are being conducted. Previously conducted studies allowed calculation of risk occurrence probabilities regarding the studied drug and that those risks should be properly described in the security section of the researcher/sponsor brochure. After performing the study and comparisons involving the ICF, the protocol and the researcher brochure, the collected information was stored in a risk management system database of the Research and Post-Graduation Division of HCPA.

The obtained and calculated data was analyzed by descriptive and inferential statistics. Data assessment was performed with the help of SPSS program, version 14.

Figure 1: Expected adverse event risks described in pharmacological research protocols, in the Informed Consent Form and in the researcher brochure.

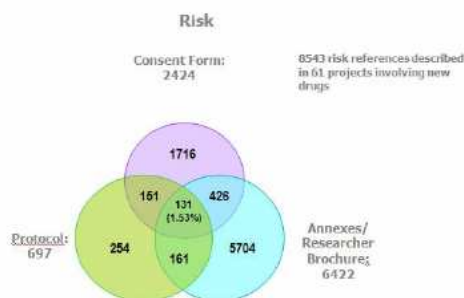
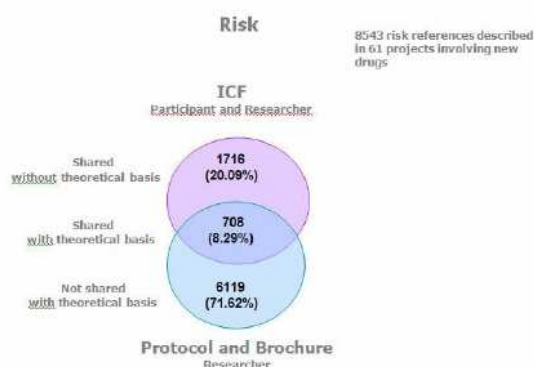


Figure 2: Expected adverse event risks described in the Informed Consent Form/ICF (participant and researcher) and in documents of access restricted to the researcher (protocol and brochure).



3. Results

Based on the total 61 analyzed projects, 8543 references were identified for expected risks of adverse events (AEs). The researcher brochure described 6422 references to risks; the Informed Consent Form (ICF) presented 2424 and the research protocol presented 697 references. Many times, the risks were not adequately informed in all three documents. Concerning the report on expected risks, 5704 (66.77%) of the risk references were described only in the researcher brochure, 1716 (20%) were described in the ICF and 254 (3%) were mentioned only in the protocol. Both ICF and researcher brochure mentioned simultaneously 426 (5%) of the risk references. Both protocol and brochure presented the description of 161 (1.9%) risk references, just as in ICF and the protocol: 151 (1.8%) references. Only 131 risk references (1.5%) out of the total 8543 reported references were simultaneously informed in all three documents (ICF/Protocol/Brochure), as illustrated in Figure 1.

Only 708 risk references (8%) were informed, with theoretical basis, to both participant and researcher. The other 1716 (20%) risk references were presented only in the ICF without theoretical basis and 6119 (72%) were informed only to the researcher, with theoretical basis, in the protocol or brochure. Considering the 2424 risk references described in the ICF, 71% (1716 risk references) were mentioned only in the ICF and in no other document. Considering the 6827 risk references informed in the protocol or Research Brochure (see Figure 2), 6119 (90%) of them were mentioned only in researcher's documents (protocol and brochure), i.e., non-shared information.

Most of quantified risks were presented only in the researcher brochure. The ICF described part of the risks, but not in quantified form.

4. Discussion

The evaluation of risks in pharmacological research projects is a continuous challenge for Research Ethics Committees (RECs), since it is a systematic process through which damage possibility, exposure and risk are identified and quantified. The risk, when expected, indicates the occurrence probability of adverse events. The protocol, the researcher brochure and the Informed Consent Form (ICF) should present,

properly described, the AEs informed in previous studies involving the studied drug, providing the participants with knowledge to decide about the research participation. Based on the results obtained, it was possible to verify that most risks of AEs were described and quantified only in the researcher brochure. The ICF and the researcher protocol did not present information on part of such risks. Most of the ICFs were presented in clear language, enabling the research participant's understanding, but did not present all described risks, nor the occurrence probability, which may influence the decision factor regarding the study participation. Only 131 (1.5%) out of the total 8543 risk references of AEs were simultaneously informed in all three documents (ICF/Protocol/Brochure) and only 708 (8%) risk references were adequately shared, with theoretical basis, to participant and researcher. It is possible to observe a great discrepancy in the reporting of event risks that should be mentioned with theoretical basis, in the ICF and in the protocol or in the researcher's brochure (Figures 1 and 2).

The researcher has the access to the ICF, protocol and brochure. The participant has the access to the ICF only. Only the information contained in the consent term is externally published.

5. Final Considerations

The study refers to risk as those resulting from the research intervention, and not those naturally present in the participants' lives. An adequate investigation performed by the Research Ethics Committee (REC) should include the monitoring of all AEs, especially if the number of occurred events exceeds the expected risk.

The analyzed projects do not present homogeneity and standardization to properly express risks that have already occurred in previous studies. It shows the importance of a careful reading of all documentation submitted to the RECs evaluation, whose purpose is the participants' active protection.

The presented results indicate that the institutions should be committed to investigating systematically and in details the research projects involving subjects that are performed in their facilities. The information should be sent to the Research Ethics Committee for its assessment, and if required, the REC should promote changes in previously approved projects.

After these considerations, we can think of the consequences of performing a certain study, and whether it should be conducted or not. Opting for not performing some studies, or preventing certain subjects from participating, implies the protection against risks, especially in potential cases. Opting for allowing studies with expected risks, and informed serious adverse events, may result in exposure to risks, but with adequate control of the study and new forms of information to the participants (ICF); and greater damages might be previously perceived and prevented. In addition, once established that the risk is higher than the benefit, there is a possibility of thinking it over and interrupting the process, aiming at the health security.

References

- CIOMS. 1995. *Guidelines for preparing core clinical safety information on drug from CIOMS Working Group III*. Geneva: WHO.
- CIOMS. 1993. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: WHO.
- Conselho Nacional de Saúde. 1996. Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, 16 out. 1996:21082-21085.
- Giddens, A. 2002. *Modernidade e identidade*, 105-134. Rio de Janeiro: Jorge Zahar.
- ICH. 1996. Manual para boas práticas em pesquisa clínica. *Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais; Unidade de Avaliação de Medicamentos Humanos*.

- Kennedy Institute of Ethics. 1995. *Bioethics Thesaurus*. Washington: Georgetown.
- Naranjo, C.A, and U. Busto. 1991. Reações adversas às drogas. In *Princípios de farmacologia médica*, ed. H. Kalant, and W. H. E. Roschlau, 537-542. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Oga, S., and M.E.P.B. Siqueira. 2003. Introdução à toxicologia. In *Fundamentos da toxicologia*, ed. S. Oga, 1-7. São Paulo: Atheneu, 2th edition.
-

APÊNDICE D – Artigo Completo Publicado na Revista Gaúcha de Enfermagem

202

Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APK, Gazzalle A. Eventos adversos graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. Rev Gaúcha Enferm, Porto Alegre (RS) 2004 ago;25(2):202-6.

PESQUISA

EVENTOS ADVERSOS GRAVES: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário

José Roberto GOLDIM^a
Marcia Mocellin RAYMUNDO^b
Gabriela MARODIN^c
Ana Paula Kurz de BOER^d
Anajara GAZZALLE^e

RESUMO

Trata-se de um estudo de casos incidentes sobre eventos adversos graves ocorridos em projetos de pesquisa clínica apresentados ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil. Os tipos, as classificações e as repercussões são apresentadas em um levantamento preliminar de 1543 eventos adversos graves notificados ao Hospital em diversas especialidades médicas.

Descritores: efeitos fisiológicos de drogas; efeitos adversos; comitês de ética em pesquisa; pesquisa biomédica.

RESUMEN

Uno estudio de los casos incidentes sobre los acaecimientos desfavorables graves ocurridos en proyectos de pesquisa clínica presentados para al Comité de Ética de Pesquisa del Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil. Los tipos, las clasificaciones y las repercusiones son presentadas en un registro preliminar de 1543 acaecimientos desfavorables graves informados en diversas especialidades médicas.

Descriptorios: efectos fisiológicos de las drogas; efectos adversos; comités de ética de la investigación; investigación biomédica

Título: Acaecimientos desfavorables graves: evaluación de pesquisas hechas en un hospital universitario.

ABSTRACT

This is a report of the study on incidents cases about severe adverse events from clinical research protocols that were presented to Research Ethic Committee from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil. The adverse events types, classifications and repercussions are presented in a preliminary evaluation from 1543 severe adverse events notified to Hospital in various medicals specialties.

Descriptorios: physiological effects of drugs; adverse effects; ethics committees, research; biomedical research.

Title: Severe adverse effects: evaluation in research protocols on going in a university hospital.

^a PhD em Medicina-Bioética. Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre/Brasil.

^b MSc em Ciências Biológicas: Fisiologia / UFRGS. Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Doutoranda do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre/Brasil.

^c MSc em Educação. Professora do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI e Doutoranda do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre/Brasil.

^d Acadêmica de Medicina. Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre/Brasil.

^e Acadêmica de Medicina. Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre/Brasil.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil a pesquisa em seres humanos vem merecendo atenção dos órgãos reguladores de saúde desde a década de 1980⁽¹⁾. A Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde estabeleceu as atuais diretrizes para a realização de projetos de pesquisa que envolvam seres humanos⁽²⁾.

Em nível internacional vários documentos propõem medidas que visam proteger os sujeitos de pesquisa. As sucessivas revisões da Declaração de Helsinki, as Diretrizes do Council for International Organizations of Medicinal Sciences (CIOMS) e as Boas Práticas Clínicas são exemplos disto.

A Declaração de Helsinki, desde a sua primeira edição de 1964 até a atualmente vigente tem estabelecido os critérios mínimos de segurança para a realização deste tipo de experimentação. A necessidade de avaliação da relação risco-benefício e a necessidade de obtenção de consentimento informado são os dois critérios que mais são utilizados.

Em 1983 foram publicadas as Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos pelo CIOMS, em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS), que foram posteriormente revisadas em 1993 e em 2002⁽³⁾.

As Boas Práticas em Pesquisa Clínica estabeleceram um padrão de qualidade internacional para o planejamento, condução, registro e relato de estudos que envolvam a participação de seres humanos. A adesão a essas diretrizes visam assegurar a garantia pública dos direitos à segurança, à proteção e o bem-estar dos sujeitos participantes⁽⁴⁾.

A avaliação da relação risco-benefício depende da realização de estudos que permitam estimar os riscos de danos e de benefícios associados às intervenções decorrentes da pesquisa. Uma importante fonte de informações são os próprios eventos adversos ocorridos ao longo dos projetos de pesquisa.

Um evento adverso pode ser qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um

sujeito da pesquisa ou indivíduo em investigação clínica com produto farmacêutico e que não apresenta, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. Pode ser um sinal desfavorável e não intencional, sistema ou doença temporariamente associada ao uso de um produto medicinal em investigação, seja ele relacionado ou não a este produto⁽⁴⁾.

Um evento adverso grave é qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose administrada que resulte em óbito; represente risco de vida; requeira hospitalização do sujeito da pesquisa, ou prolongamento de uma hospitalização pré-existente; resulte em incapacitação/incapacidade significativa ou persistente; provoca malformação/anomalia congênita⁽⁴⁾.

De acordo com a classificação de riscos proposta por Anthony Giddens, os eventos adversos graves seriam considerados como riscos de alta consequência. Este mesmo autor classifica os riscos também de acordo com a sua origem, podendo ser naturais ou construídos. Os eventos adversos relacionados à pesquisa se enquadrariam como riscos construídos, pois os sujeitos somente estão expostos a eles em decorrência de sua participação no projeto⁽⁵⁾.

Os eventos adversos podem ser classificados pelas empresas farmacêuticas patrocinadoras do estudo ou pelos pesquisadores quanto à associação causa-efeito como: relacionados; possivelmente relacionados; a relação não pode ser excluída; possivelmente não relacionados, ou não relacionados.

Um evento adverso pode também ser classificado como sendo esperado ou inesperado. Quando é considerado como esperado, pode ser classificado, quanto a sua probabilidade de ocorrência, como sendo muito comum (acima de 10,00%); comum (de 1,00% a 10,00%); incomum (de 0,10% a 1,00%) e raro (de 0,01% a 0,10%).

Um evento adverso inesperado é uma reação à droga que ainda não havia sido descrita, isto é, não constava no projeto de pesquisa, no manual do investigador, no Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido, ou na bula do medicamento, para aqueles já aprovados (Vide Manual ICH para o Gerenciamento de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Emitidos).

Conjugando os critérios de causa-efeito e de ser esperado-inesperado os eventos adversos podem ser caracterizados em três diferentes campos: risco, incerteza e desconhecimento. Os eventos relacionados e esperados têm risco quantificável, devendo constar em todos os documentos relativos ao estudo. Os eventos não relacionados, mas esperados, situam-se no campo da incerteza, pois podem ser estabelecidas apenas probabilidades subjetivas à sua ocorrência. Os eventos não esperados, independentemente do fato de serem relacionados ou não à intervenção de pesquisa, são desconhecidos, quando da elaboração do projeto. Todas estas situações geram novas informações, que talvez indiquem a necessidade de alterar o projeto, de modificar e atualizar as informações dadas aos participantes ou até mesmo a sua interrupção, por motivos de segurança.

A realização de pesquisas científicas com o uso de novos fármacos é necessária, mas deve ser acompanhada em todas as suas etapas pelos pesquisadores, empresas patrocinadoras, instituições onde a pesquisa está sendo realizada, comitês de ética em pesquisa e agências reguladoras com o objetivo de proteger ativamente os sujeitos de pesquisa envolvidos.

O presente estudo tem como objetivo descrever e avaliar preliminarmente os eventos adversos graves ocorridos em projetos de pesquisa realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de 1996 a 2003.

2 MÉTODO

Foi realizado um estudo de casos incidentes, com unidade de observação nos eventos adversos graves. Para tanto foi feito um levantamento dos projetos de pesquisa na área farmacológica, submetidos e aprovados pelo

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) do ano de 1996 a 2003. Foram analisadas todas as comunicações de eventos adversos graves encaminhadas pelas empresas farmacêuticas patrocinadoras dos estudos ou pelos próprios pesquisadores.

As comunicações dos Eventos adversos graves constantes na base de dados do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram analisadas por especialidade e, também, por projetos isolados. Isso permitiu levantar o número e frequência das ocorrências considerando cada caso particular. Foram feitas análises também quanto à classificação dos eventos em termos de relacionamento direto ou não com a intervenção do projeto de pesquisa.

As comunicações de eventos que relatavam de maneira simultânea mais de um tipo de situação clínica dos participantes foram desdobradas em ocorrências individualizadas, com a finalidade de permitir a sua avaliação de forma particular.

Os dados obtidos ou calculados foram analisados por meio de estatística descritiva. A frequência dos eventos foi comparada com a totalidade dos Eventos adversos graves comunicados. A avaliação dos dados foi realizada com o auxílio do programa EPI-INFO 2002.

3 RESULTADOS

No período de 1996 a 2003 foram notificados ao CEP/HCPA 1543 Eventos adversos graves com a individualização de 2842 ocorrências, referentes a 122 diferentes projetos de pesquisa. A especialidade com maior número de projetos que relatou Eventos adversos graves foi a Oncologia, com 26 projetos, seguida da Endocrinologia e Cardiologia (Tabela).

A comunicação de Eventos adversos graves por especialidades destaca a Cardiologia com o maior número de ocorrências, seguida da Oncologia e Reumatologia, todas com mais de 16% do total de eventos relatados (Tabela).

Associando o número de Eventos adversos graves com o de projetos por especialidade, os valores se alteram. A Pediatria, com apenas dois projetos teve 163 ocorrências, ou seja, uma média de 81,5 ocorrências/projeto. As especialidades de Mastologia e Reumatologia vêm a seguir, com 55,5 e 51,2 ocorrências/projeto respectivamente (Tabela).

Tabela - Ocorrências e projetos por especialidade. Dados obtidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre 1996 e 2003.

Origem	Projetos de pesquisa	Total de ocorrências	Média das ocorrências por projetos
Pediatria	2 (1,6%)	163 (5,7%)	81,5
Mastologia	2 (1,6%)	111 (3,9%)	55,5
Reumatologia	9 (7,4%)	461 (16,2%)	51,2
Cardiologia	10 (8,2%)	479 (16,9%)	47,9
Pneumologia	7 (5,7%)	250 (8,8%)	35,7
Oncologia	26 (21,3%)	477 (16,8%)	18,3
Endocrinologia	16 (13,1%)	131 (4,6%)	8,2
Total	122 (100,0%)	2842 (100,0%)	3,3%

Fonte: Banco de dados sobre eventos adversos do GPPG / HCPA.

Vale salientar que apenas cinco projetos, dos 122 estudados, relataram isoladamente 33,2% das ocorrências contidas nos Eventos adversos graves comunicados. Um projeto da área de Reumatologia apresentou 9,8% de todas as ocorrências do período. Os demais projetos eram das áreas de Cardiologia (7,1%), Oncologia (6,9%), Pediatria (5,6%) e Mastologia (3,8%).

Quanto à ocorrência nenhum evento foi considerado como muito comum, porém 11 foram classificados como sendo comuns, pois tiveram frequências entre 1,1% e 2,3%. Estes eventos foram: dor torácica, pneumonia, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, diarreia, dispnéia, insuficiência cardíaca congestiva, vômito, hipotensão, anemia e alteração da função hepática.

Os eventos adversos graves são classificados, de acordo com a sua relação direta ou não com as intervenções decorrentes do pro-

jeto de pesquisa. Foram considerados, pelos departamentos de farmacovigilância das empresas patrocinadoras dos projetos ou pelos próprios pesquisadores, como relacionados ou possivelmente relacionados à pesquisa 69,4% dos Eventos adversos graves comunicados e 23,0% foram considerados como não relacionados ou possivelmente não relacionados. Em 7,6% das comunicações esta informação não foi fornecida.

4 DISCUSSÃO

Este levantamento preliminar da base de dados de eventos adversos graves dos projetos de pesquisa realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre sugere que a ocorrência dos mesmos não se relaciona estritamente a especialidade a qual o estudo está vinculado. A ocorrência e a gravidade dos mesmos pode ser relacionada ao projeto em si, as suas intervenções e características prévias dos participantes incluídos.

O importante é identificar quais eventos são efetivamente associados a situações de risco, incerteza ou desconhecimento. Os riscos decorrentes de pesquisas são sempre construídos e devem ser caracterizados previamente a realização do projeto. Eles devem ser informados a todas as pessoas e instituições envolvidas, especialmente aos participantes, quando do processo de obtenção do consentimento informado. Os eventos esperados e não relacionados, por serem incertos, devem ser monitorados atentamente, inclusive para detectar eventuais falhas metodológicas ou de execução do projeto. Os eventos inesperados só podem ser avaliados ao longo da execução do projeto, pois são informações não disponíveis quando da sua elaboração e aprovação, mas que podem influir na sua continuidade.

Estes resultados, ainda que preliminares, demonstram a necessidade de que as instituições tenham capacidade de acompanhar sistêmica e detalhadamente os projetos de pes-

quisa em seres humanos realizados nas suas dependências. Estas informações devem ser repassadas ao Comitê de Ética em Pesquisa para que possa avaliar a necessidade ou não de modificações nos projetos previamente aprovados.

REFERÊNCIAS

- 1 Goldim JR. Bioethics and research in Brazil. *In*: Salles ALF, Bertomeu MJ. *Bioethics: latin American perspectives*. Amsterdam: Rodopi; 2002. 199 p. p. 141-50.
- 2 Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96: diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)* 1996 out 16; Seção 1:21082-5.
- 3 Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: WHO; 1993. 151 p.
- 4 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *ICH: Guidelines for Good Clinical Practice*. London: EMEA; 1997. Disponível em: URL: <<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>>. Acessado em: 16 jan 2004.
- 5 Giddens A. *Modernidade e identidade*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar; 2002. 233 p. p. 105-34.

**APÊNDICE E – Artigo Completo Submetido a Revista da Escola de
Enfermagem da USP**

**CONFUSÕES E AMBIGÜIDADES NA CLASSIFICAÇÃO DE EVENTOS
ADVERSOS EM PESQUISA CLÍNICA**

**CONFUSIONS AND AMBIGUITIES IN THE CLASSIFICATION OF ADVERSE
EVENTS IN CLINICAL RESEARCH**

**CONFUSIONES Y AMBIGÜIDADES EN LA CLASIFICACIÓN DE EVENTOS
ADVERSOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Gabriela Marodin¹

José Roberto Goldim²

Local de Realização: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcellos, 2350. Porto Alegre, RS, Brasil – CEP: 90035-903.

Autor para correspondência: Gabriela Marodin

Rua Coronel Joaquim Pedro Salgado, 267, apto. 701, Bairro Rio Branco.

CEP: 90.420-060, Porto Alegre, RS, Brasil

Fones: 55-51-33321903 e 51-99227281

E-mail: gmarodin@hcpa.ufrgs.br

¹ MSc em Educação pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Unijuí). Doutoranda do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia/Medicina da UFRGS. Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA. E-mail: gmarodin@hcpa.ufrgs.br.

² Dr. em Medicina – Bioética pela UFRGS. Professor do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia/Medicina da UFRGS. Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA. E-mail: jrgoldim@gmail.com.

RESUMO

É comum considerar ambíguo como sinônimo de confuso. Em uma informação confusa, várias informações têm um mesmo significado. Na informação ambígua, ao contrário, vários significados são atribuídos a uma mesma palavra. Informações excessivas também geram ambigüidade, daí a necessidade de concisão e clareza na linguagem. O termo evento adverso (EA) é definido como qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um sujeito da pesquisa em investigação clínica. A confusão e a ambigüidade no uso de palavras podem gerar conseqüências importantes na valorização de EAs. O objetivo deste estudo, de natureza teórica, é harmonizar o vocabulário utilizado na caracterização dos riscos e na comunicação de EAs na pesquisa clínica. Os EAs podem ser classificados quanto à gravidade, seriedade, previsibilidade, causalidade e ocorrência. Muitas vezes, em documentos regulatórios, os EAs são definidos em função da seriedade e causalidade. A harmonização do vocabulário na comunicação de EAs é fundamental para evitar a utilização equivocada de palavras com sentido confuso, ou ambíguo.

Descritores: Efeitos adversos. Pesquisa biomédica. Ética em pesquisa. Bioética.

ABSTRACT

It is ordinary considering ambiguous as synonym of confusing. In confusing information, several variations of information have the same meaning. In ambiguous information, on the other hand, several meanings are attributed to the same word. Excessive information also generates ambiguity; therefore, the need of concision and clearness in the language. The term adverse event (AE) is defined as any inconvenient medical occurrence, suffered by a subject of research in clinical investigation. Confusion and ambiguity in the use of words may generate important consequences in the valuation of the AEs. The objective of this theoretical study, is harmonizing the vocabulary utilized in the characterization of risks and in the communication of the AEs in clinical research. The AEs may be classified as to the gravity, seriousness, foresee ability, causality and occurrence. Many times, in regulatory documents, the AEs are defined in view of the seriousness and causality. Harmonization of vocabulary in the communication of AEs is essential in order to avoid the mistaken utilization of words with confusing or ambiguous meaning.

Keywords: Adverse effects. Biomedical research. Ethics, research. Bioethics.

RESUMEN

Es común considerar ambiguo como sinónimo de confuso. En una información confusa, varias informaciones tienen un mismo significado. En la información ambigua, al contrario, varios significados son atribuidos a una misma palabra. Informaciones excesivas también generan ambigüedad; por esto, la necesidad de concisión y claridad en el lenguaje. El término evento adverso (EA) es definido como cualquier ocurrencia médica inconveniente, sufrida por un sujeto de la pesquisa en investigación clínica. La confusión y la ambigüedad en el uso de palabras pueden generar consecuencias importantes en la valorización de EAs. El objetivo de este estudio teórico es armonizar el vocabulario utilizado en la caracterización de los riesgos y en la comunicación de EAs en investigación clínica. Los EAs pueden ser clasificados cuanto a la gravedad, seriedad, previsibilidad, causalidad y ocurrencia. Muchas veces, en documentos reguladores, los EAs son definidos en función de la seriedad y causalidad. La armonización del vocabulario en la comunicación de EAs es fundamental para evitar la utilización equivocada de palabras con sentido confuso o ambiguo.

Descriptorios: Efectos adversos. Investigación biomédica. Ética en investigación. Bioética.

INTRODUÇÃO

As Boas Práticas em Pesquisa Clínica, conhecidas pela denominação inglesa *Good Clinical Practice* (GCP), são um padrão de qualidade científica e ética internacional para o desenho, condução, registro e relato de pesquisas na área da saúde, que envolvam a participação de seres humanos. A adesão a esses estudos deve assegurar a garantia pública dos direitos à segurança, proteção e bem-estar dos sujeitos participantes⁽¹⁾.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) tem o caráter de avaliar e acompanhar os projetos de pesquisa⁽²⁾. O processo de avaliação do risco de eventos adversos (EAs), a partir do protocolo de pesquisa, ajuda a estabelecer a relação risco/benefício. Já na atividade de acompanhamento da execução do projeto, o monitoramento dos eventos adversos é fundamental.

Em 1993 foram publicadas as Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos pelo *Concil for International Organizations of Medicinal*

Sciences (CIOMS) ⁽³⁾, em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS), que foram revisadas no ano de 2002 ⁽⁴⁾. Em 1996, no Brasil, a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96 estabelece, no item V.4, que o “Comitê de Ética em Pesquisa da instituição deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo” ⁽²⁾. A Resolução CNS 251/97 sobre as normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, no item III.2.d, diz que o pesquisador responsável deverá “comunicar ao CEP a ocorrência de efeitos adversos e ou de reações adversas não esperadas” ⁽⁵⁾.

Uma das limitações na avaliação e acompanhamento dos eventos adversos é a própria significação dos termos utilizados. A inapropriação na utilização gera confusão e ambigüidade, mesmo por parte dos autores. A falta de entendimento e de uma linguagem concisa prejudica a avaliação e a comunicação dos eventos adversos na pesquisa clínica. O objetivo deste trabalho de natureza teórica é harmonizar o vocabulário utilizado na caracterização dos riscos e na comunicação de EAs na pesquisa clínica.

CONFUSÕES E AMBIGÜIDADES

Ambigüidade corresponde à obscuridade de sentido de palavras, frases. Tem também o sentido de hesitação, dúvida, indecisão entre duas ou mais possibilidades ou multiplicidade de significados ⁽⁶⁾. É comum considerar ambíguo como sinônimo de confuso. Em uma informação confusa, várias informações têm um mesmo significado. Na informação ambígua, ao contrário, vários significados são atribuídos a uma mesma palavra. Informações excessivas também geram ambigüidade, daí a necessidade de concisão e clareza na linguagem.

O termo evento adverso é definido como qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um sujeito da pesquisa, ou indivíduo em investigação clínica. A confusão e a ambigüidade no uso de palavras podem gerar conseqüências importantes na valorização de EAs. Os EAs podem ser classificados quanto à previsibilidade, freqüência, gravidade, causalidade e seriedade.

Os EAs, quanto à gravidade, são classificados em leves, moderados, graves e letais ⁽⁷⁾, de acordo com a intensidade das intercorrências verificadas. Diferentes autores confundem essa classificação com a de seriedade que engloba os EAs sérios e não-sérios, que são assim classificados em função da conseqüência resultante desse evento. Um EA sério implica em morte, hospitalização, prolongamento da hospitalização, ou outra conseqüência relevante do ponto de vista médico, incluindo deficiência/ incapacidade persistente ou significativa, e

anomalia congênita/ malformação⁽¹⁾. O termo “grave” é freqüentemente usado para descrever a intensidade (gravidade) de um evento específico (como no infarto miocárdico leve, moderado, ou grave); entretanto, o próprio evento pode ter um significado clínico relativamente menor (como cefaléia grave). Isso não é o mesmo que “sério”, que se baseia no resultado do paciente/evento, ou nos critérios de ação associados habitualmente com eventos que apresentam uma ameaça à vida, ou ao funcionamento do organismo de um paciente. Então, podemos ter um EA de intensidade grave (náusea grave), que não teve nenhum desfecho aplicado ao termo EA sério, portanto, evento clínico de baixa repercussão, dito não-sério. Já, um EA de intensidade moderada que resulte em hospitalização é considerado sério.

EVENTOS ADVERSOS

Eventos adversos, definidos como complicações não intencionais decorrentes do cuidado prestado, são reconhecidos como um dos maiores problemas na área da saúde⁽⁸⁾. Evento adverso, na literatura inglesa, *adverse event*, é qualquer ocorrência médica indesejável, que se apresenta durante um tratamento com um produto farmacêutico, mas não necessariamente tem uma relação causal com o tratamento⁽⁹⁾. A partir da mudança do enfoque dos estudos, que evoluiu de um caráter médico legal para estudos de melhoria de qualidade, o evento adverso passou a ser definido como lesão não intencional que resultou em incapacidade temporária ou permanente e/ ou prolongamento do tempo de permanência ou morte como conseqüência do cuidado prestado⁽¹⁰⁾. Por exemplo, qualquer episódio alérgico constitui, a priori, um evento adverso. Se um paciente, fazendo uso de um fármaco, apresentar alergia, isto não caracteriza que essa seja decorrente do uso do fármaco. Outro fator identificado, não relacionado ao medicamento, pode ser o fator desencadeante. Porém, o profissional de saúde não deve concluir, de antemão, que a alergia seja decorrente desse fator⁽¹¹⁾. Após constatação do evento adverso, deve-se investigar a relação causa-efeito entre a alergia e a medicação.

Um evento adverso pode ser qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um sujeito da pesquisa, ou indivíduo em investigação clínica com produto farmacêutico e que não apresenta, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. Pode ser um sinal desfavorável e não intencional, sistema, ou doença temporariamente associada ao uso de um produto medicinal em investigação, seja ele relacionado, ou não a este produto⁽¹⁾.

Já um evento adverso sério é qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose administrada, que: resulte em óbito; represente risco de vida; requeira hospitalização do sujeito da pesquisa, ou prolongamento de uma hospitalização pré-existente; resulte em incapacitação/incapacidade significativa, ou persistente; provoca malformação/anomalia congênita⁽¹⁾.

A reação adversa inesperada ao fármaco é uma reação de natureza, ou gravidade não consistente com a informação aplicável ao produto em questão (ex.: Brochura do Investigador para produtos sob investigação, ainda não aprovados, ou bula/resumo das características do fármaco para produtos aprovados⁽¹⁾).

Quando se administra um medicamento, ou fármaco em estudo, além dos efeitos terapêuticos úteis, observa-se, em algumas pessoas, certos efeitos não desejados. Não existe fármaco isento de risco de reação adversa. A probabilidade de ocorrência pode variar, a reação pode ser leve, ou grave, pode ser previsível, ou não, mas o médico/pesquisador e o paciente/sujeito de pesquisa devem estar sempre atentos para a possibilidade de seu aparecimento.

Classificação dos eventos adversos (EAs)

Os eventos adversos podem ser classificados quanto à previsibilidade, frequência, gravidade/severidade, causalidade e seriedade (Quadro 1).

EVENTOS ADVERSOS					
ANTES			DEPOIS		
PREVISIBILIDADE	FREQÜÊNCIA	GRAVIDADE/SEVERIDADE	CAUSALIDADE		SERIEDADE
<p><u>PREVISÍVEIS</u></p> <p>• Já relatados em outros estudos</p> <p><u>IMPREVISÍVEIS</u></p> <p>• Desconhecidos (Incerteza)</p>	<p><u>MUITO RARO</u></p> <p>< 0,01%</p> <p><u>RARO</u></p> <p>≥ 0,01% e < 0,1%</p> <p><u>INCOMUM</u></p> <p>≥ 0,1% e < 1%</p> <p><u>COMUM</u></p> <p>≥ 1% e < 10%</p> <p><u>MUITO COMUM</u></p> <p>≥ 10%</p> <p><u>NÃO QUANT.</u></p> <p>Chance</p>	<p><u>LEVE</u></p> <p>• Curta duração</p> <p>• Não requer suspensão do medicamento, nem tto específico.</p> <p>• Sem provocar, ou prolongar hospitalização</p> <p><u>MODERADA</u></p> <p>• Modificação terapêutica</p> <p>• Sem necessidade de suspensão do medicamento</p> <p>• Pode provocar, ou prolongar hospitalização</p> <p>• Requer tto específico</p> <p><u>GRAVE</u></p> <p>• Potencialmente fatal</p> <p>• Hospitalização ou prolongamento da mesma</p> <p>• Retirada do medicamento</p> <p>• Tto específico</p> <p><u>LETAL</u></p> <p>• Contribuem para morte</p>	<p><u>OMS</u></p> <p><u>DEFINIDA</u></p> <p><u>PROVÁVEL</u></p> <p><u>POSSÍVEL</u></p> <p><u>IMPROVÁVEL</u></p> <p><u>CONDICIONAL</u></p> <p><u>NÃO CLASSIFICÁVEL</u></p>	<p><u>NARANJO</u></p> <p><u>DEFINIDA</u></p> <p><u>PROVÁVEL</u></p> <p><u>POSSÍVEL</u></p> <p><u>DUVIDOSA</u></p>	<p><u>NÃO SÉRIO</u></p> <p><u>SÉRIO</u></p> <p>• Prolongamento da hospitalização</p> <p>• Hospitalização</p> <p>• Morte</p> <p>• Outro</p>

Quadro 1 – Classificação dos Eventos Adversos – Porto Alegre – 2007.

Eventos adversos quanto à previsibilidade

Em relação à previsibilidade, os eventos adversos previstos são aqueles que já estão descritos na literatura, na monografia do produto, no manual do investigador, ou no protocolo do estudo. Evento adverso imprevisto é aquele que ainda não esteja descrito, incluindo eventos que possam ser sintomaticamente e fisiopatologicamente relacionados a outro já descrito, mas que diferem desse evento pelo grau de gravidade e especificidade.

Eventos adversos quanto à frequência

Quanto à frequência, os eventos adversos são considerados como: muito comuns, quando a frequência é maior ou igual a 10,00%; comuns, maior ou igual a 1,00% e menor que 10,00%; incomuns, maior ou igual a 0,10% e menor que 1,00%; raros, maior ou igual a 0,01% e menor que 0,10%; e muito raros, menor que 0,01%⁽¹²⁾.

Eventos adversos quanto à gravidade ou severidade

Os eventos adversos, quanto à gravidade/severidade, são classificados em leves, moderados, graves/severos e letais⁽⁷⁾, de acordo com a intensidade das intercorrências verificadas.

A severidade das alterações adversas nos sinais, ou sintomas físicos, será considerada como: leves, de curta duração, não requerem tratamento específico, nem suspensão do medicamento, não são necessários antídotos, nem hospitalização; moderadas, alteram a atividade normal do paciente, exigem modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do fármaco agressor, podem provocar ou prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico; graves, são potencialmente fatais, requerem interrupção da administração do fármaco e tratamento específico, exigem hospitalização ou prolongamento da estadia de pacientes já internados; letais, contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente⁽⁷⁾.

A OMS também considera quatro categorias de gravidade/severidade, que são: leves, reações de pouca importância e curta duração, podem requerer tratamento, mas não afetam substancialmente a vida normal do paciente; moderadas, alteram a atividade normal do paciente, resultam em incapacidade transitória sem seqüelas, provocam hospitalização, prolongamento da hospitalização, atenção em serviço de urgência, ou falta ao trabalho, ou colégio; graves, reações que ameaçam diretamente a vida do paciente, anomalias congênitas, resultem em incapacidade permanente ou significativa, ou que necessitem de intervenção para prevenir seqüelas; letais, reações que levam ao óbito⁽¹³⁾.

Eventos adversos quanto à causalidade

Quanto à causalidade, por convenção, um EA pode estar associado com a intervenção realizada – relação retrospectiva causa/efeito – sendo classificado como: definida, provável, possível ou duvidosa⁽⁷⁾. Já a OMS considera as seguintes categorias de causalidade: definida, provável, possível, improvável, condicional (não classificado) e não classificável (não acessível), dependendo do grau de certeza da relação causa-efeito⁽¹⁴⁾.

Definida: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento deve ser clinicamente plausível. O

evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução satisfatória, se necessário⁽¹⁴⁾.

Provável: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante, ou outros medicamentos, ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento. Informações sobre a reintrodução não são necessárias para completar esta definição⁽¹⁴⁾.

Possível: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante, ou outros medicamentos, ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento podem estar ausentes ou obscuras⁽¹⁴⁾.

Improvável: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas, ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis⁽¹⁴⁾.

Condicional/ Não classificada: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada, ou quando os dados adicionais estão sendo analisados⁽¹⁴⁾.

Não classificável/ Não acessível: notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada⁽¹⁴⁾.

A OMS desdobra a causalidade duvidosa em improvável, condicional, ou não classificável. Desta forma, a causalidade pode ser caracterizada utilizando-se seis categorias: definida, provável, possível, improvável, condicional e não classificável⁽¹⁴⁾.

Eventos adversos quanto à seriedade

A classificação de seriedade engloba os eventos adversos sérios e não-sérios, que são assim classificados em função da consequência resultante desse evento. Um evento adverso sério implica em morte, hospitalização, prolongamento da hospitalização ou outra consequência relevante do ponto de vista médico⁽¹⁾. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 39, de 5 de junho de 2008, no item X, os eventos adversos sérios são definidos como aqueles em que resulte qualquer experiência adversa com fármacos ou

produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos: óbito; evento adverso potencialmente fatal (aquele que, na opinião do notificante, coloca o indivíduo sob risco imediato de morte devido ao evento adverso ocorrido); incapacidade/ invalidez persistente ou significativa; exige internação hospitalar do paciente ou prolonga internação preexistente; anomalia congênita ou defeito de nascimento ⁽¹⁵⁾. Um evento adverso não sério é qualquer evento adverso que não preenche os critérios de evento adverso sério.

PESQUISA DE NOVOS FÁRMACOS: RISCOS ASSOCIADOS

A etapa clínica das pesquisas com novos medicamentos é subdividida em quatro fases, I a IV, dependendo do nível de conhecimento que se tem sobre efeitos dos fármacos em modelos celulares, animais e humanos. Para se diferenciar essas fases, faz-se uso também dos objetivos específicos de cada tipo de estudo, o tipo de delineamento utilizado, e o número e características dos participantes. As fases são sucessivas e escalonadas, com níveis crescentes de complexidade e de exposição ⁽¹⁶⁾.

A Resolução CNS 251/97 ⁽⁵⁾ incorpora as decisões contidas na Resolução CNS 196/96 ⁽²⁾, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da qual esta é parte complementar da área de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

Os estudos Fase I são realizados com pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias, de um novo princípio ativo, ou formulação. Dependendo da especialidade e objetivo da pesquisa, os estudos Fase I podem ser realizados diretamente com pacientes de grupos específicos, portadores de doenças crônicas irreversíveis, como, por exemplo, pacientes oncológicos, com transtornos psiquiátricos, ou com função renal alterada ^(5,17).

Os estudos Fase II são estudos terapêuticos piloto para demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade, ou condição patológica. Realizam-se com um número limitado de participantes e freqüentemente são seguidas de um estudo de administração, visando estabelecer as relações dose-resposta ⁽⁵⁾. Consta-se de fases IIa e IIb, avaliação de titulação de dosagem e da eficácia.

Os estudos Fase II iniciais (fase IIa) utilizam doses do fármaco já testados como seguros em estudos Fase I. Tratam-se de estudos que visam avaliar a tolerabilidade e

segurança deste novo fármaco ⁽¹⁸⁾. As amostras são pequenas e com medidas de controle rigorosas ⁽¹⁷⁾.

Os estudos Fase II avançados (fase IIb) são conduzidos em amostras maiores de indivíduos, com critérios bem definidos de inclusão, tendo a finalidade de acrescentar dados relativos a eficácia do fármaco em questão ⁽¹⁸⁾. Mesmo com o curto período de acompanhamento, já é possível verificar a ocorrência de alguns eventos adversos.

Os estudos Fase III são estudos terapêuticos ampliados, realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo, e, de maneira geral, o valor terapêutico relativo. Visam estabelecer ou refutar o benefício presumido. Explora-se, nesta fase, o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como as características especiais do medicamento ⁽⁵⁾.

Os estudos Fase III, recentemente, foram subdivididos em fases IIIa e IIIb. A primeira tem como princípio avaliar eficácia de fármacos já testados em estudos Fase I e II. Os estudos Fase IIIb são realizados ao longo do período de trâmite da solicitação de registro de um novo fármaco. Com essa etapa, aumenta-se o período de observação dos efeitos do medicamento ⁽¹⁸⁾.

O monitoramento clínico continuado dos estudos de fase III é necessário para permitir o acompanhamento adequado do processo de recrutamento e seleção dos participantes, a fidedignidade e qualidade dos dados, o seguimento dos sujeitos de pesquisa e a avaliação dos eventos adversos. Isto é especialmente relevante para os eventos adversos sérios, por envolverem o prolongamento das hospitalizações, a necessidade de hospitalização, ou o óbito de participantes de um projeto.

Se o produto estiver dentro dos padrões de toxicidade aceitáveis, ele é aprovado. Porém, como o número de pacientes até a fase III raramente atinge mais de dez mil, ainda é difícil identificar reações adversas de incidência menor que 1:20.000 ⁽¹¹⁾.

Os estudos Fase IV são pesquisas que visam o monitoramento, ou vigilância pós-comercialização do fármaco, tendo como objetivo estabelecer o valor terapêutico, em larga escala, e o surgimento de novas reações adversas, como as menos frequentes, e/ou confirmação da frequência de aparecimento das já conhecidas e as estratégias de tratamento ⁽⁵⁾.

De acordo com o item I.4 da Resolução CNS 251/97 ⁽⁵⁾, “em qualquer ensaio clínico, e particularmente nos conflitos de interesses envolvidos na pesquisa com novos produtos, a

dignidade e o bem estar do sujeito incluído na pesquisa devem prevalecer sobre outros interesses, sejam econômicos, da ciência ou da comunidade”.

De acordo com as Resoluções nacionais e internacionais, todo projeto de pesquisa de novos fármacos, envolvendo seres humanos, deve ser submetido ao CEP e vir acompanhado do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do manual do pesquisador. O manual, também conhecido como brochura do investigador, contém informações a respeito dos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos do medicamento estudado, estudos de toxicidade, estudos clínicos anteriormente realizados (por exemplo, com o mesmo fármaco em outros países), eventos adversos previstos; ou seja, consta de testes pré-clínicos e testes clínicos já realizados com o fármaco em questão.

O projeto, o manual do pesquisador e o TCLE devem apresentar, adequadamente descritos, os eventos adversos comunicados em estudos clínicos com o fármaco em investigação, permitindo o conhecimento e decisão por parte dos sujeitos quanto à participação na pesquisa.

A pesquisa de novos fármacos requer cuidados, seja com a avaliação dos riscos previstos, como com o monitoramento dos eventos adversos (EAs) durante a execução do projeto.

Dois etapas importantes e complementares são a avaliação do risco e o monitoramento dos eventos adversos. A avaliação consiste em verificar os riscos previstos antes do início da pesquisa, seja no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no projeto e manual do investigador. O monitoramento se dá através da comunicação dos EAs ocorridos que vão ser agregados ao longo da pesquisa, contribuindo para que o processo de tomada de decisão seja dinâmico. Se o risco for maior que o benefício, o CEP pode reavaliar o projeto, visando à segurança dos participantes.

Com a execução do projeto surgem os EAs, ditos atuais. A avaliação do risco precede este momento e permite verificar se aquele EA já foi relatado, e, portanto, previsível, ou se não havia sido relatado, estando no campo da incerteza. Os EAs já relatados podem ser classificados de acordo com a frequência, em muito comuns, comuns, incomuns, raros e muito raros⁽¹²⁾. ; bem como em relação à gravidade ou severidade, segundo a intensidade do evento, podendo ser leve, moderado, grave ou letal⁽⁷⁾. Já o monitoramento ocorre ao longo da execução do projeto, permitindo classificar o evento ocorrido (real) quanto à causalidade, baseada na relação retrospectiva causa/efeito, podendo se estabelecer à associação causal entre o fármaco e o evento adverso ocorrido, nas seguintes categorias propostas pela OMS:

definida, provável, possível, improvável, condicional e não-classificável⁽¹⁴⁾. Baseado na consequência/desfecho que resultou este evento pode ser classificado de acordo com a seriedade em não-sério, ou sério que provoca prolongamento da hospitalização, hospitalização, morte, outro evento significativo do ponto de vista médico⁽¹⁾ (Figura 1).

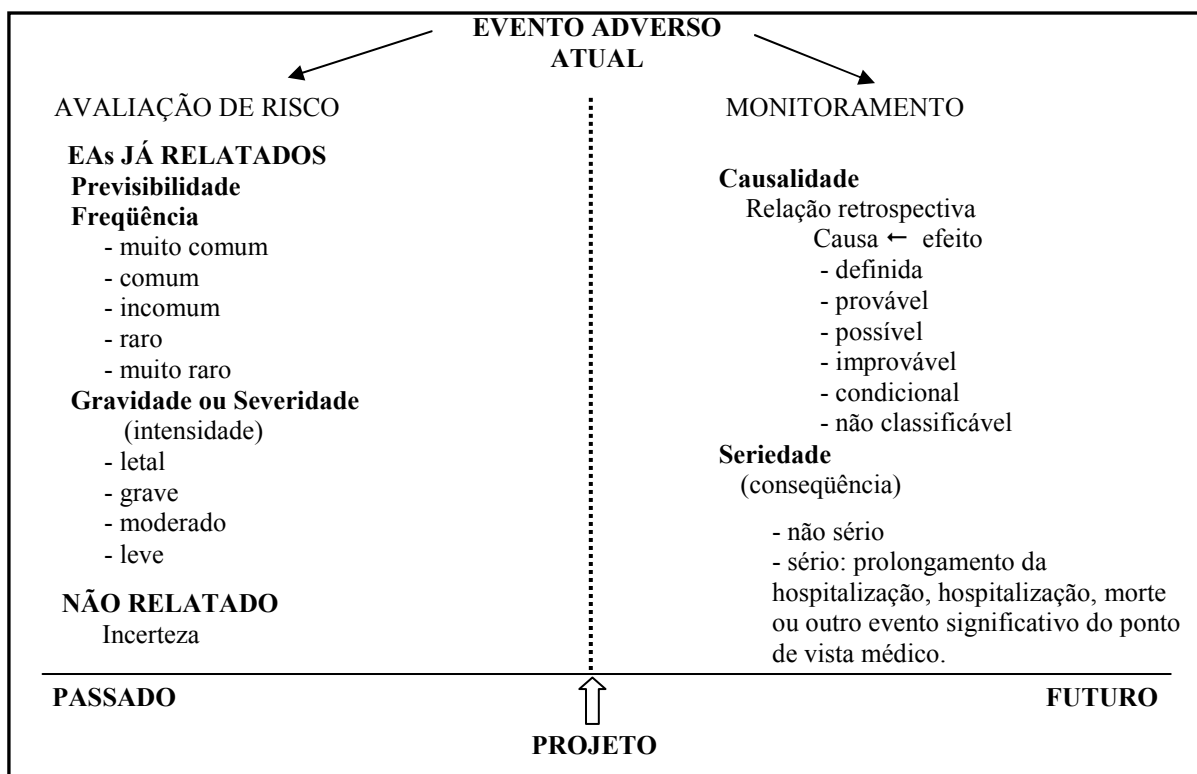


Figura 1 – Relação entre tempo e evento adverso – Porto Alegre – 2007

Vale lembrar que na avaliação de risco são considerados aqueles EAs previstos e quantificados, isto é, que apresentam probabilidade de ocorrência. Os EAs descritos e não-quantificados são incertos, podendo apenas ter chance associada, não são considerados riscos propriamente ditos, mas sim danos associados. Já os EAs imprevistos, são desconhecidos quando do início do projeto.

Nos projetos de pesquisas científicas de fármacos, não podemos perder de vista o risco real, o risco previsto e o risco imprevisto inerentes a eles. Risco previsto é o risco conhecido e esperado, já observado em projetos semelhantes, inclusive em ensaios clínicos utilizando o mesmo fármaco; deve constar no manual do investigador, no projeto e no TCLE com suas probabilidades de risco de ocorrência. Risco real também é conhecido: trata-se do evento adverso ocorrido. Risco imprevisto é um dano inesperado que ocorre *a posteriori*; algo que não era esperado e aconteceu na realidade. Caso o risco real exceder ao previsto, o projeto deve ser revisto.

CONCLUSÃO

A classificação dos eventos adversos quanto à previsibilidade, frequência e gravidade (severidade) são baseadas em estudos anteriores (estudos preliminares e de fases clínicas I, II e III) com o fármaco pesquisado, precedem o início do estudo. Já a classificação dos eventos adversos quanto à causalidade e seriedade ocorrem *a posteriori*, sendo possível classificá-los somente ao longo da execução do projeto.

Na maioria das vezes, mesmo em documentos regulatórios, os EAs são definidos em função da sua seriedade e causalidade. A importância da harmonização do vocabulário na comunicação de EAs é fundamental para evitar a utilização equivocada de palavras com sentido confuso ou ambíguo.

Deve-se evitar a informação ambígua, no sentido de mais de um significado, que acarretam incompreensão, confusão, imprecisão e falta de clareza. A avaliação do risco de EAs, bem como a comunicação e monitoramento dos EAs requerem linguagem apropriada para o entendimento dos próprios pesquisadores e autores envolvidos, caso contrário, as atividades de avaliação e acompanhamento serão prejudicadas.

REFERÊNCIAS

1. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice. London; 2002.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comitê Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília; 1997.
3. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO; 1993.
4. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO; 2002.
5. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução 251, de 7 de agosto de 1997: normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res25197.htm>.
6. Houaiss A, Villar M S. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001.

- 7.Naranjo CA, Busto U. Reações adversas às drogas. In: Kalant H, Roschlau WHE. Princípios de farmacologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 537-42.
- 8.Gallotti, RMD. Eventos adversos e óbitos hospitalares em serviço de emergências clínicas de um hospital universitário terciário: um olhar para a qualidade da atenção [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
- 9.Edwards R, Biriell C. Harmonization in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1994;10(2):93-102.
- 10.Mendes W, Travassos C, Martins M, Noronha JC. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. *Rev Brás Epidemiol.*2005;8(4):393-406.
- 11.Zanini AC, Carvalho MF. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. *Rev Bras Cienc Farm.* 2001;37(3):215-24.
- 12.Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical safety information on drug from CIOMS Working Group III. Geneva: WHO; 1995.
- 13.Dias MF, Tolentino M, Figueiredo PM, Vila-Inda CJ, Leite EL, Queiroz F, et al. Notificações de suspeitas de reação adversa a medicamento para Unidade de Farmacovigilância ANVISA no primeiro semestre de 2002 [monografia na Internet]. In: Anais do 1º Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária; 2002 dez. 2-4; São Paulo. Brasília: ANVISA; 2002 [citado 2007 out. 10]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/posters/simbravisa_3.pdf.
- 14.Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília (DF); 2005.
- 15.Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento para a realização de Pesquisa Clínica. Resolução RDC nº 39, de 05 de junho de 2008. Diário oficial da União 06 de junho de 2008.
- 16.Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica. Porto Alegre: Artmed; 2006.
17. Phases of an Investigation, 21 C.F.R. Sec. 312.21 (2003).
- 18.Goldim JR. A Avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. *Rev HCPA.* 2007;27(1):66-73.

AGRADECIMENTOS

Financiamento/Apoio: FIPE/HCPA e CAPES.

APÊNDICE F – Prêmios Recebidos

2005 Melhor trabalho na Área de Gastroenterologia, “Estudo de Riscos de Eventos Adversos Gastrointestinais Previstos em Projetos de Pesquisa Farmacológica”, no III Congresso Gaúcho de Gastroenterologia e Endoscopia – SGG.

2005 Destaque em Pesquisa com o trabalho “Estudo de Riscos de Eventos Adversos Gastrointestinais Previstos em Projetos de Pesquisa Farmacológica”, na 25ª Semana Científica do HCPA.

Estudo de Riscos de Eventos Adversos Gastrointestinais Previstos em Projetos de Pesquisa Farmacológica

Em pesquisas envolvendo seres humanos deverão estar descritos os riscos previstos de eventos adversos (EAs), decorrentes de estudos prévios com fármacos, seja no projeto, no manual do pesquisador e no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, especificada no protocolo, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O principal fato associado quanto à adequação ética de pesquisas é o risco associado a tais estudos, ou seja, o risco que pode ser infringido às pessoas ao serem incluídas em um projeto de pesquisa. Risco, de acordo com a Resolução 196/96 do CNS, é a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente. Shrader-Frechette (1994), propõe que é eticamente inadequado assumir que um risco, quando incerto ou desconhecido, seja igual a zero ou considerado como não importante. Realizou-se um estudo de casos incidentes, com unidade de observação nos eventos adversos graves (EAGs), por meio de um levantamento de risco de projetos de pesquisa na área farmacológica com patrocínio privado, submetidos e aprovados pelo CEP do HCPA no ano de 2003. Num total de 27 projetos analisados, foram identificados 2291 riscos de EAs sendo que 393 (17,15%) eram gastrointestinais. Nestes projetos totalizaram 62 tipos diferentes de riscos de EAs gastrointestinais e os com maior frequência foram: náusea (9,92%), diarreia (9,92%), vômito (8,91%), dor abdominal (8,65%), constipação (5,60%), alteração da função hepática (4,83%), dispepsia (4,33%), alanino aminotransferase aumentada (3,56%), aspartato aminotransferase aumentada (3,05%), flatulência (3,30%), problema gastrointestinal (2,04%), hepatite (1,53%), icterícia (1,53%), pancreatite (1,53%). Dos 27 projetos analisados, apenas um não tinha qualquer relato de EA gastrointestinal. Os demais 26 projetos tinham descritos de 1 a 21 EAs, sendo que cinco deles apresentaram 15 ou mais EAs gastrointestinais. Dos 393 riscos de EAs gastrointestinais, no manual do pesquisador foram descritos 294 (74,80%), no TCLE 141 (35,87%) e no projeto 7 (1,78%) riscos. Somente cinco (1,27%) riscos de EAs gastrointestinais estavam simultaneamente informados em toda documentação (TCLE/Projeto/Manual). Muitas vezes os riscos de EAs descritos no TCLE não vêm acompanhados da probabilidade de ocorrência, bem como foi verificada a falta da informação de parte destes riscos que encontravam-se apenas no manual do pesquisador. Observa-se a falta de homogeneidade e padronização para expressarem adequadamente os riscos já ocorridos em estudos prévios e que serviria como meio de proteção ao sujeito de pesquisa.

2005 Menção Honrosa com o trabalho “Avaliação de Risco em Projetos de Pesquisa Farmacológica”, no IV Bioética Sul – SORBI

Avaliação de Risco em Projetos de Pesquisa Farmacológica

As Boas Práticas em Pesquisa Clínica (GCP-ICH) devem assegurar a garantia dos direitos à segurança, à proteção e o bem-estar dos sujeitos participantes. Assim, a avaliação de risco, já identificados e descritos em estudos clínicos anteriores, bem como o acompanhamento e a avaliação de eventos adversos graves (EAGs) no decorrer da pesquisa clínica, é um contínuo desafio para os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e uma obrigação contida na Resolução 196/96. Um dos principais fatos associados quanto à adequação ética da pesquisa é a avaliação do risco associado a tais estudos. Segundo o Bioethics Thesaurus (1995), risco é a probabilidade de ocorrência de um evento desfavorável, englobando uma variedade de medidas de probabilidades baseadas em dados estatísticos ou julgamentos subjetivos. O objetivo deste estudo é verificar os riscos de eventos adversos (EAs) previstos nos projetos de pesquisa da indústria farmacêutica, através da análise do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), do manual do pesquisador e do próprio projeto. Realizou-se um estudo de casos incidentes, com unidade de observação nos EAGs, por meio de um levantamento de risco de projetos de pesquisa na área farmacológica com patrocínio privado, submetidos e aprovados pelo CEP do HCPA no ano de 2003. Num total de 27 projetos analisados, foram identificados 2291 riscos de EAGs. No manual do pesquisador foram descritos 1689 riscos, no termo de consentimento 685 riscos, no projeto de pesquisa 60 riscos. Somente 11 riscos (0,48%), de um total de 2291 relatados, estavam informados simultaneamente nos três documentos (TCLE/Projeto/Manual). Vale também salientar que os riscos estavam quantificados, na sua grande maioria, apenas no manual do pesquisador. No TCLE parte dos riscos estavam descritos, porém não quantificados. Isso demonstra a importância da leitura atenta de toda a documentação encaminhada para avaliação pelo CEP visando à proteção ativa do sujeito de pesquisa.

APÊNDICE G – Comunicações e Resumos Publicados em Anais de Congressos e em Periódicos

MARODIN G, GOLDIM JR, RAYMUNDO MM. Eventos adversos graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário In: V Congresso Brasileiro de Bioética, 2004, Recife. Anais do Evento. 2004. p. 22 – 22.

Eventos Adversos Graves: Avaliação de Pesquisas Realizadas em um Hospital Universitário

O acompanhamento e a avaliação de EAGs ocorridos em projetos de pesquisa clínica é um novo desafio para os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs). Os tipos, as classificações e as repercussões são apresentadas em um levantamento preliminar de EAGs notificados ao HCPA. Realizou-se um estudo de casos incidentes, com unidade de observação nos EAGs, por meio de um levantamento dos projetos de pesquisa na área farmacológica, submetidos e aprovados pelo CEP do HCPA do ano de 1996 a 2003. Neste período foram notificados 1543 EAGs com a individualização de 2842 ocorrências, referentes a 122 diferentes projetos de pesquisa. A especialidade com maior número de projetos que relatou EAGs foi a Oncologia. Vale salientar que apenas cinco projetos, dos 122 estudados, relataram isoladamente 33,2% das ocorrências contidas nos EAGs comunicados. A ocorrência e a gravidade dos mesmos pode ser relacionada ao projeto em si, as suas intervenções e características prévias dos participantes incluídos, demonstrando a necessidade de acompanhamento sistemático e detalhado dos projetos de pesquisa em seres humanos.

MARODIN G, RODRIGUES JF, NASCIMENTO AR, RAYMUNDO MM, GOLDIM JR. Avaliação de risco em projetos de pesquisa farmacológica In: VI Congresso Brasileiro de Bioética, 2005, Foz do Iguaçu. Anais do Evento. , 2005. p.125 – 125.

MARODIN G, RODRIGUES JF, NASCIMENTO AR, RAYMUNDO MM, GOLDIM JR. Avaliação de risco em projetos de pesquisa farmacológica In: 25ª Semana Científica do HCPA, 2005, Porto Alegre. Revista HCPA. , 2005. v.25. p.202 – 203.

MARODIN G, NASCIMENTO AR, RODRIGUES JF, RAYMUNDO MM, GOLDIM JR. Avaliação de risco em projetos de pesquisa farmacológica In: IV Bioética Sul, 2005, Porto Alegre. Anais do Evento. 2005. p.25 – 25.

Avaliação de Risco em Projetos de Pesquisa Farmacológica

As Boas Práticas em Pesquisa Clínica (GCP-ICH) devem assegurar a garantia dos direitos à segurança, à proteção e o bem-estar dos sujeitos participantes. Assim, a avaliação de risco, já identificados e descritos em estudos clínicos anteriores, bem como o acompanhamento e a avaliação de eventos adversos graves (EAGs) no decorrer da pesquisa clínica, é um contínuo desafio para os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e uma obrigação contida na Resolução 196/96. Um dos principais fatos associados quanto à adequação ética da pesquisa é a avaliação do risco associado a tais estudos. Segundo o Bioethics Thesaurus (1995), risco é a probabilidade de ocorrência de um evento desfavorável, englobando uma variedade de medidas de probabilidades baseadas em dados estatísticos ou julgamentos subjetivos. O objetivo deste estudo é verificar os riscos de eventos adversos (EAs) previstos nos projetos de pesquisa da indústria farmacêutica, através da análise do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), do manual do pesquisador e do próprio projeto. Realizou-se um estudo de casos incidentes, com unidade de observação nos EAGs, por meio de um levantamento de risco de projetos de pesquisa na área farmacológica com patrocínio privado, submetidos e aprovados pelo CEP do HCPA no ano de 2003. Num total de 27 projetos analisados, foram identificados 2291 riscos de EAGs. No manual do pesquisador foram descritos 1689 riscos, no termo de consentimento 685 riscos, no projeto de pesquisa 60 riscos. Somente 11 riscos (0,48%), de um total de 2291 relatados, estavam informados simultaneamente nos três documentos (TCLE/Projeto/Manual). Vale também salientar que os riscos estavam quantificados, na sua grande maioria, apenas no manual do pesquisador. No TCLE parte dos riscos estavam descritos, porém não quantificados. Isso demonstra a importância da leitura atenta de toda a documentação encaminhada para avaliação pelo CEP visando à proteção ativa do sujeito de pesquisa.

MARODIN G, NASCIMENTO AR, RODRIGUES JF, BOER APK, RAYMUNDO MM, GOLDIM JR. Riscos gastrintestinais relatados em projetos de pesquisa farmacológica In: VI Congresso Brasileiro de Bioética, 2005, Foz do Iguaçu. Anais do Evento. , 2005. p.126 – 126

MARODIN G, BOER APK, RODRIGUES JF, NASCIMENTO AR, RAYMUNDO MM, GOLDIM JR. Riscos gastrintestinais relatados em projetos de pesquisa farmacológica In: 25ª Semana Científica do HCPA, 2005, Porto Alegre. Revista HCPA. 2005. v.25. p.132 - 132

MARODIN G, NASCIMENTO AR, RODRIGUES JF, RAYMUNDO MM, GOLDIM JR. Riscos gastrintestinais relatados em projetos de pesquisa farmacológica In: IV Bioética Sul, 2005, Porto Alegre. Anais do Evento. 2005. p.70 - 70

Riscos Gastrintestinais Relatados em Projetos de Pesquisa Farmacológica

As pesquisas científicas de novos fármacos implicam em uma série de cuidados, principalmente no que tange aos riscos de eventos adversos graves (EAGs), visando a manutenção de um padrão eticamente adequado. A consideração de que a participação em um estudo é de risco fundamenta-se no princípio da precaução, que é a garantia da existência de medidas de proteção contra riscos potenciais. A avaliação do risco é um processo sistemático pelo qual a possibilidade de dano, a exposição e o próprio risco são identificados e quantificados. O risco previsto indica a probabilidade de ocorrência dos eventos adversos (EAs). O projeto, o manual do pesquisador e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) devem apresentar, adequadamente descritos, os EAGs comunicados em estudos anteriores com a droga investigada, permitindo o conhecimento e decisão por parte dos sujeitos quanto à participação na pesquisa. O levantamento foi feito em 27 projetos de pesquisa científica de fármacos envolvendo seres humanos, submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA no ano de 2003. De 2291 riscos descritos, 393 (17,15%) eram gastrintestinais. Destes 393 riscos, no manual do pesquisador foram descritos 294(74,80%), no TCLE 141(35,87%) e no projeto 7 (1,78%)riscos. Somente 5 (1,27%) riscos de EAs gastrintestinais estavam corretamente descritos em toda documentação (TCLE /Projeto/Manual). Dos 27 projetos analisados, apenas um não tinha qualquer relato de EA gastrointestinal. Os demais 26 projetos tinham descritos de 1 a 21 EAs, sendo que cinco deles apresentaram 15 ou mais EAs. Os riscos de EAs gastrintestinais com maior frequência foram: náusea (9,92%), diarreia (9,92%), vômito (8,91%), dor abdominal (8,65%), constipação (5,60%), alteração da função hepática (4,83%) e dispepsia (4,33%). Muitas vezes os riscos de EAs descritos no TCLE não vêm acompanhados da probabilidade de ocorrência, bem como foi verificada a falta de informação de parte destes riscos que encontravam-se apenas no manual do pesquisador. Observa-se a falta de homogeneidade e padronização para expressarem adequadamente os riscos já ocorridos em estudos prévios e que serviria como meio de proteção ao sujeito de pesquisa.

MARODIN G, BOER APK, NASCIMENTO AR, RAYMUNDO MM, GOLDIM JR. Estudo de Riscos de Eventos Adversos Gastrointestinais Previstos em Projetos de Pesquisa Farmacológica In: III Congresso Gaúcho de Gastroenterologia e Endoscopia, 2005, Gramado, RS, 2005.

Estudo de Riscos de Eventos Adversos Gastrointestinais Previstos em
Projetos de Pesquisa Farmacológica

Em pesquisas envolvendo seres humanos deverão estar descritos os riscos previstos de eventos adversos (EAs), decorrentes de estudos prévios com fármacos, seja no projeto, no manual do pesquisador e no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, especificada no protocolo, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O principal fato associado quanto à adequação ética de pesquisas é o risco associado a tais estudos, ou seja, o risco que pode ser infringido às pessoas ao serem incluídas em um projeto de pesquisa. Risco, de acordo com a Resolução 196/96 do CNS, é a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente. Shrader-Frechette (1994), propõe que é eticamente inadequado assumir que um risco, quando incerto ou desconhecido, seja igual a zero ou considerado como não importante. Realizou-se um estudo de casos incidentes, com unidade de observação nos eventos adversos graves (EAGs), por meio de um levantamento de risco de projetos de pesquisa na área farmacológica com patrocínio privado, submetidos e aprovados pelo CEP do HCPA no ano de 2003. Num total de 27 projetos analisados, foram identificados 2291 riscos de EAs sendo que 393 (17,15%) eram gastrointestinais. Nestes projetos totalizaram 62 tipos diferentes de riscos de EAs gastrointestinais e os com maior frequência foram: náusea (9,92%), diarreia (9,92%), vômito (8,91%), dor abdominal (8,65%), constipação (5,60%), alteração da função hepática (4,83%), dispepsia (4,33%), alanino aminotransferase aumentada (3,56%), aspartato aminotransferase aumentada (3,05%), flatulência (3,30%), problema gastrointestinal (2,04%), hepatite (1,53%), icterícia (1,53%), pancreatite (1,53%). Dos 27 projetos analisados, apenas um não tinha qualquer relato de EA gastrointestinal. Os demais 26 projetos tinham descritos de 1 a 21 EAs, sendo que cinco deles apresentaram 15 ou mais EAs gastrointestinais. Dos 393 riscos de EAs gastrointestinais, no manual do pesquisador foram descritos 294 (74,80%), no TCLE 141 (35,87%) e no projeto 7 (1,78%) riscos. Somente cinco (1,27%) riscos de EAs gastrointestinais estavam simultaneamente informados em toda documentação (TCLE/Projeto/Manual). Muitas vezes os riscos de EAs descritos no TCLE não vêm acompanhados da probabilidade de ocorrência, bem como foi verificada a falta da informação de parte destes riscos que encontravam-se apenas no manual do pesquisador. Observa-se a falta de homogeneidade e padronização para expressarem adequadamente os riscos já ocorridos em estudos prévios e que serviria como meio de proteção ao sujeito de pesquisa.

MARODIN G, TONIAL ET, RODRIGUES JF, GOLDIM JR. Avaliação das informações sobre risco em projetos farmacológicos In: IV Encontro Luso-Brasileiro de Bioética, 2006, São Paulo. CD-ROM, 2006.

MARODIN G, TONIAL ET, RODRIGUES JF, GOLDIM JR. Avaliação das informações sobre risco em projetos farmacológicos In: 26ª Semana Científica do HCPA, 2006, Porto Alegre. Revista HCPA. Porto Alegre: Fundação Médica, 2006. v.26. p.247 - 247

MARODIN G, TONIAL ET, RODRIGUES JF, GOLDIM JR. Avaliação das informações sobre risco em projetos farmacológicos In: V Bioética Sul, 2006, Porto Alegre. Anais do Evento. , 2006. v. 1.

Avaliação das Informações sobre Risco em Projetos Farmacológicos

As Boas Práticas em Pesquisa Clínica (GCP-ICH) devem assegurar a garantia dos direitos à segurança, à proteção e ao bem-estar dos sujeitos participantes. Assim, a avaliação de risco, já identificados e descritos em estudos clínicos anteriores, bem como o acompanhamento e a avaliação de eventos adversos graves (EAGs) no decorrer da pesquisa clínica, é um contínuo desafio para os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e uma obrigação contida na Resolução 196/96. Um dos principais fatos associados quanto à adequação ética da pesquisa é a avaliação do risco associado a tais estudos. Segundo o Bioethics Thesaurus (1995), risco é a probabilidade de ocorrência de um evento desfavorável, englobando uma variedade de medidas de probabilidades baseadas em dados estatísticos ou julgamentos subjetivos. O objetivo deste estudo é verificar os riscos de eventos adversos (EAs) previstos nos projetos de pesquisa da indústria farmacêutica, através da análise do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), do manual do pesquisador e do próprio projeto. Realizou-se um estudo de casos incidentes, com unidade de observação nos EAGs, por meio de um levantamento de risco de projetos de pesquisa na área farmacológica com patrocínio privado, submetidos e aprovados pelo CEP do HCPA no ano de 2003. Num total de 61 projetos analisados, foram identificados 8543 riscos de EAs. No manual do pesquisador foram descritos 6422 riscos, no termo de consentimento 2424 riscos e no projeto de pesquisa 697 riscos. Unicamente 131 riscos (1,53%), de um total de 8543 relatados, estavam informados simultaneamente nos três documentos (TCLE/Projeto/Manual). Então, somente 708 riscos (8,29%) estão adequadamente informados para o participante e para o pesquisador. Os demais 1716 (20,1%) riscos são apresentados apenas para o participante no TCLE e 6119 (71,6%) apenas para o pesquisador no projeto ou anexos. Vale também salientar que os riscos estavam quantificados, na sua grande maioria, apenas no manual do pesquisador. No TCLE parte dos riscos estavam descritos, porém não quantificados. Isso demonstra a importância da leitura atenta de toda a documentação encaminhada para avaliação pelo CEP visando à proteção ativa do sujeito de pesquisa.

MARODIN G, RODRIGUES JF, ATIK DM, GOLDIM JR. Informação sobre riscos gastrointestinais em diferentes documentos de pesquisas farmacológicas In: IV Encontro Luso-Brasileiro de Bioética, 2006, São Paulo. CD-ROM, 2006.

MARODIN G, RODRIGUES JF, ATIK DM, GOLDIM JR. Informação sobre riscos gastrointestinais em diferentes documentos e pesquisas farmacológicas In: 26ª Semana Científica do HCPA, 2006, Porto Alegre. Revista HCPA. Porto Alegre: Fundação Médica, 2006. v. 26. p. 247.

MARODIN G, RODRIGUES JF, ATIK DM, GOLDIM JR. Informação sobre riscos gastrintestinais em diferentes documentos de pesquisas farmacológicas In: V Bioética Sul, 2006, Porto Alegre. Anais do Evento. 2006. v.1.

Informação sobre Riscos Gastrintestinais em Diferentes Documentos de Pesquisas Farmacológicas

As pesquisas de novos fármacos implicam em uma série de cuidados, principalmente quanto aos riscos de eventos adversos graves (EAGs), visando a manutenção de um padrão eticamente adequado. Para Naranjo (1991) e Pearson (1994), em relação à gravidade, as reações adversas podem ser classificadas em graves, as quais resultam em morte, hospitalização, prolongamento dessa e retirada do medicamento; moderadas nas quais ocorrem hospitalização, prolongamento dessa, podem ocasionar retirada do medicamento ou alteração no tratamento; leves, as quais são de curta duração, podem não requerer tratamento, nem suspensão da medicação, sem provocar ou prolongar hospitalização. A consideração de que a participação em um estudo é de risco fundamenta-se no princípio da precaução, que vem a ser a garantia da existência de medidas de proteção contra riscos potenciais. A avaliação do risco é um processo sistemático, pelo qual a possibilidade de dano, a exposição e o próprio risco são identificados e quantificados. O risco previsto indica a probabilidade de ocorrência dos eventos adversos (EAs). O projeto, o manual do pesquisador e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) devem apresentar, adequadamente descritos, os EAGs comunicados em estudos anteriores com o fármaco investigado, permitindo o conhecimento e decisão por parte dos sujeitos quanto à participação na pesquisa. O levantamento foi feito em 61 projetos de pesquisa científica de fármacos envolvendo seres humanos, submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA no ano de 2003. De 8543 riscos descritos, 1166 (13,65%) eram gastrintestinais. Destes 1166 riscos, no manual do pesquisador foram descritos 922, no TCLE 350 e no projeto 143 riscos. Somente 47 (4,03%) riscos de EAs gastrintestinais estavam corretamente descritos em toda documentação (TCLE /Projeto/Manual). É importante ressaltar que destes 1166 riscos, 177 aparecem somente no TCLE; já 816 riscos estão descritos, apenas, nos documentos de acesso ao pesquisador e 173 riscos, que representam 14,84% dos riscos gastrointestinais totais, foram compartilhados entre o pesquisador e o sujeito participante. Dos 61 projetos analisados, constatou-se 261 diferentes tipos de EAs gastrintestinais, que foram classificados de acordo com a gravidade, por padrão médio de comportamento, resultando em 87 (33,3%) graves, 61 (23,4%) moderados, 68 (26,1%) leves e 45 (17,2%) inclassificáveis. Muitas vezes, os riscos de EAs descritos nos documentos disponíveis ao pesquisador não são transpostos ao meio externo, caracterizando acesso privilegiado da informação. Os TCLEs não vêm acompanhados da probabilidade de ocorrência, bem como foi verificada a falta de informação de parte destes riscos, os quais encontravam-se apenas no manual do pesquisador. Observa-se a falta de homogeneidade e padronização para expressarem adequadamente os riscos já ocorridos em estudos prévios e que serviria como meio de proteção ao sujeito de pesquisa.

MARODIN G, ATIK DM, SCHULZ DB, GOLDIM JR. Confusões e ambigüidades na classificação de eventos adversos. In: VII Congresso Brasileiro de Bioética, 2007, São Paulo.

MARODIN G, ATIK DM, SCHULZ DB, GOLDIM JR. Confusões e ambigüidades na classificação de eventos adversos. In: 27ª Semana Científica do HCPA, 2007, Porto Alegre. Revista HCPA., 2007;27:274.

Confusões e Ambigüidades na Classificação de Eventos Adversos

É comum considerar ambíguo como sinônimo de confuso. Em uma informação confusa, várias informações têm um mesmo significado. Na informação ambígua, ao contrário, vários significados são atribuídos a uma mesma palavra. Informações excessivas também geram ambigüidade, daí a necessidade de concisão e clareza na linguagem. O termo evento adverso(EA) é definido como qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um sujeito da pesquisa ou indivíduo em investigação clínica. A confusão e a ambigüidade no uso de palavras podem gerar conseqüências importantes na valorização de EAs. Nosso objetivo é buscar harmonizar o vocabulário na comunicação de EAs. Os EAs podem ser classificados quanto à gravidade, seriedade, previsibilidade, causalidade e ocorrência. Os EAs, quanto a gravidade, são classificados em leves, moderados e graves, de acordo com a intensidade das intercorrências verificadas. Diferentes autores confundem essa classificação com a de seriedade que engloba os EAs sérios e não-sérios, que são assim classificados em função da conseqüência resultante desse evento. Um EA sério implica em morte, hospitalização, prolongamento da hospitalização ou outra conseqüência relevante desde o ponto de vista médico. Em relação à previsibilidade, os EAs previstos são aqueles que já estão descritos na literatura. EA imprevisto, é qualquer experiência nociva que ainda não esteja descrita, incluindo eventos que possam ser sintomaticamente e fisiopatologicamente relacionados a um evento já descrito, mas que diferem desse evento pelo grau de gravidade e especificidade. Quanto à causalidade, por convenção, um EA pode estar associado com a intervenção realizada, sendo classificado como: definida, provável, possível ou duvidosa (NARANJO e BUSTO, 1991). Baseado também no grau de certeza dessa relação causa-efeito a OMS distingue diversas categorias de causalidade como: definida, provável, possível, improvável, condicional e não-classificável. Quanto à ocorrência, os EAs, são considerados como muito comuns, quando a freqüência é acima de 10,00%; comuns, de 1,00% a 10,00%; incomuns, de 0,10% à 1,00%; raros, de 0,01% à 0,10%; e muito raros, menos que 0,01%. Na maioria das vezes, mesmo em documentos regulatórios, os EAs são definidos em função da sua seriedade e causalidade. A importância da harmonização do vocabulário na comunicação de EAs é fundamental para evitar a utilização equivocada de palavras com sentido confuso ou ambíguo.

MARODIN G, ATIK DM, SCHULZ DB, GOLDIM JR. Avaliação de ensaios clínicos quanto ao risco de eventos adversos. In: VII Congresso Brasileiro de Bioética, 2007, São Paulo.

MARODIN G, ATIK DM, SCHULZ DB, GOLDIM JR. Avaliação de ensaios clínicos quanto ao risco de eventos adversos. In: 27ª Semana Científica do HCPA, 2007, Porto Alegre. Revista HCPA. , 2007;27:274.

Avaliação de Ensaios Clínicos Quanto ao Risco de Eventos Adversos

O processo de avaliação do risco tem como propósito prevenir os danos à saúde devido à exposição ao fármaco. O risco elevado está diretamente associado com uma probabilidade maior de ocorrência de eventos adversos. De acordo com a gravidade e seriedade dos eventos adversos, e de sua probabilidade de ocorrência, determina-se se o risco previsto é negligenciável, tolerável ou intolerável. Portanto, a caracterização do risco representa um importante elo entre os dados científicos obtidos nos diferentes estudos e as tomadas de decisões, ao monitoramento e à comunicação do risco. Antoine Arnauld e outros autores agregaram a noção de valor à probabilidade do risco: “O medo do dano deveria ser proporcional, não apenas à gravidade do dano, mas também a probabilidade do evento”. O objetivo deste estudo é verificar os riscos de eventos adversos (EAs) previstos nos projetos de pesquisa da indústria farmacêutica, através da análise do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), do manual do pesquisador e do projeto. Realizou-se um estudo de casos incidentes, com unidade de observação nos EAs, através do levantamento de risco de projetos de pesquisa farmacológica, com patrocínio privado, aprovados pelo CEP do HCPA. De 61 projetos analisados, identificou-se 8543 referências de riscos de EAs. Dessas, 1716 (20,1%) são apresentadas ao participante através do TCLE, porém não estão relatadas no manual do pesquisador e projeto. Apenas, 708 (8,29%) referências de riscos estão descritas adequadamente no TCLE, projeto e manual, como informação compartilhada e documentada, para o participante e pesquisador. As demais, 6119 (71,6%) estão relatadas somente para o pesquisador no manual ou projeto. Os riscos estavam quantificados, na sua maioria, apenas no manual. No TCLE parte dos riscos estavam descritos, porém não quantificados. Observa-se grande discrepância no relato dos riscos de eventos adversos que deveriam constar em todos os documentos. O projeto e manual são de acesso restrito ao pesquisador. O participante tem acesso apenas ao TCLE. Somente o que consta no termo de consentimento é transposto para o meio externo. Isso demonstra a importância da leitura atenta da documentação encaminhada para avaliação pelo CEP visando à proteção ativa do participante.