

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

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

### 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.*

**Descriptor:** *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.*

**Descriptor:** *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.*

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

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

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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<sup>(1)</sup>. A Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde estabeleceu as atuais diretrizes para a realização de projetos de pesquisa que envolvam seres humanos<sup>(2)</sup>.

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 revistas em 1993 e em 2002<sup>(3)</sup>.

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<sup>(4)</sup>.

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<sup>(4)</sup>.

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<sup>(4)</sup>.

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<sup>(5)</sup>.

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 sistematizada 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.

---

**Endereço do autor/Author's address:**  
José Roberto Goldim  
Rua Ramiro Barcellos, 2350, sala 2227f  
90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil  
*E-mail:* [jgoldim@hcpa.ufrgs.br](mailto:jgoldim@hcpa.ufrgs.br)

Recebido em: 12/04/2004  
Aprovado em: 05/07/2004