

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

EVENTOS ADVERSOS EM PROJETOS DE PESQUISA FARMACOLÓGICA:
INCIDÊNCIA DOS RELATOS DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AOS
RISCOS GASTRINTESTINAIS MAIS CITADOS NOS PROTOCOLOS DE
PESQUISA.

Ana Paula da Silva Pedroso

Porto Alegre
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

EVENTOS ADVERSOS EM PROJETOS DE PESQUISA FARMACOLÓGICA:
INCIDÊNCIA DOS RELATOS DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AOS
RISCOS GASTRINTESTINAIS MAIS CITADOS NOS PROTOCOLOS DE
PESQUISA.

Ana Paula da Silva Pedroso

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas, UFRGS, como requisito para
obtenção do título de Mestre

Orientador: José Roberto Goldim

Porto Alegre
2012

CIP - Catalogação na Publicação

da Silva Pedroso, Ana Paula
EVENTOS ADVERSOS EM PROJETOS DE PESQUISA
FARMACOLÓGICA: INCIDÊNCIA DOS RELATOS DE EVENTOS
ADVERSOS RELACIONADOS AOS RISCOS GASTROINTESTINAIS
MAIS CITADOS NOS PROTOCOLOS DE PESQUISA / Ana Paula
da Silva Pedroso. -- 2012.
74 f.

Orientador: José Roberto Goldim.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Pesquisa Farmacológica. 2. Ética em Pesquisa. 3.
Risco. 4. Efeitos Adversos. I. Goldim, José Roberto,
orient. II. Título.

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu amigo e professor de longa data, Professor José Roberto Goldim pela paciência, aprendizado, bom humor e conhecimento em nossas reuniões semanais.

Ao grupo de Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que me proporcionou desenvolvimento científico e humano. Agradecer a todos os colegas de trabalho e amigos: Lucas Garcia, Elenara Franzen, Fátima Ferreira, Kátia Rodrigues, Bruna Genro, Gabriella Santos, Julhana Pohlmann, Fernanda Trindade, Rosmari W. Vieira, Cristina Melnik, Cristiane Avancini, Eliana Trotta, Ana Paula de Abreu, e todos os outros.

As ex-colegas e amigas para sempre: Raquel Yurika Tanaka, Sara Almeida Schwambach, Daniela Gonzaga Martins, Jennifer Braathen Salgueiro e Júlia Protas pelo carinho e atenção.

A Professora e amiga Márcia Santana Fernandes pelo carinho de sempre e apontamentos na redação deste trabalho.

Ao pessoal do Laboratório de Medicina Genômica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo carinho e troca de conhecimento.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós Graduação de Ciências Médicas - UFRGS por me proporcionar uma oportunidade de crescimento profissional e acadêmico.

A Welcome Trust, e a Sagra Gibbon, pesquisadora da Universidade Colégio de Londres, pelo apoio e incentivo durante a realização da presente dissertação.

Ao FIPE e a CAPES pela concessão de Bolsa de mestrado e pelos recursos necessários a realização do presente projeto de pesquisa.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo bom atendimento e carinho em todas as horas.

Ao Eli Robinson e família pelo apoio em todas as horas.

A minha mãe, Tânia pelo carinho e ensinamentos ao longo da vida.

As minhas irmãs, Tina e Tati pelas horas divertidas e aos meus amados sobrinhos: Natan, Julia, Juan, Jennyfer e a mais nova integrante da família, Sofia.

*“Respeita cada ser vivo, em princípio,
como uma finalidade em si,
e trata-o como tal,
na medida do possível.”*

Fritz Jahr, 1927.

Resumo

Introdução: A pesquisa na área farmacológica envolvendo seres humanos é fundamental para a geração de novos conhecimentos, com a finalidade de trazer benefícios na assistência, porém apresenta riscos associados. Conforme o Manual para Boas Práticas em Pesquisa Clínica (GCP), Evento Adverso (EA) é “qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida pelo participante da pesquisa ou sujeito em investigação clínica com fármacos e que não possui, necessariamente, uma relação causal com este tratamento”. **Objetivo:** Verificar a incidência de Eventos Adversos (EAs) relacionados aos riscos gastroenterológicos mais citados em protocolos de pesquisa farmacológica. **Métodos:** Trata-se de um estudo de casos incidentes (coorte não-controlada). O fator em estudo foi o conjunto dos eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) relatados. Foram avaliados os relatos de eventos adversos comunicados ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de janeiro a dezembro de 2010. Nos últimos doze meses foram monitorados 110 diferentes projetos de pesquisa farmacológica com um acumulado de 8179 relatos de eventos adversos avaliados. **Resultados:** Da amostra de 26 diferentes projetos envolvidos ao longo de 2010 (jan-dez), foram relatados 63 ocorrências de EA-GI. Os EA-GI mais frequentes foram náusea/vômitos com 21 (33,3%) das ocorrências; outras dores abdominais e as não especificadas com 12 (19%); alteração do hábito intestinal com dez (15,9%) das ocorrências; elevação das enzimas hepáticas com nove (14,3%) e os demais EA-GI com 17, 5%. Estes EA-GI comparativamente aos riscos descritos não estavam adequadamente descritos nos documentos dos protocolos de pesquisa. **Conclusão:** As presentes conclusões evidenciam a necessidade de uma avaliação criteriosa dos Comitês de Ética em Pesquisa com relação à documentação dos protocolos de pesquisa a serem avaliados e dos relatos de eventos adversos a serem monitorados. O conjunto destas avaliações - prévia e continuada - devem sempre buscar a proteção adequada dos participantes dos projetos de pesquisa.

Palavras-Chave: Pesquisa Farmacológica. Ética em Pesquisa. Risco. Efeitos Adversos.

Abstract

Background: Human pharmacological research is essential for the generation of new knowledge in order to generate benefits in health care, but risks are associated. According to the Handbook for Good Clinical Practice (GCP), Adverse Event (AE) is "any untoward medical occurrence inconveniences suffered by the participant or subject of research in clinical research with drugs and do not necessarily have a causal relationship with this treatment ". Objective: To determine the incidence of adverse events (AEs) related to the most cited gastroenterological risks in pharmacological research protocols. Methods: An incident cases study (non-controlled cohort) was performed. The factor under study was the set of GI adverse events (AE-GI) reported. We assessed reports of adverse events reported to the Hospital de Clinicas de Porto Alegre Research Ethics Committee from January to December 2010. In the last twelve months have been monitored more than 110 different pharmacological research projects with a cumulative 8,179 adverse event reports evaluated (3). Results: The sample involved 26 different projects in 2010 (Jan-Dec), 63 occurrences were reported as EA-GI. The EA-GI were more frequent nausea / vomiting 21 (33.3%) of cases, abdominal pain with 12 (19%), diarrhea with ten (15.9%) of cases, elevated liver enzymes with nine (14.3%) and other GI with EA-17, 5%. The reports occurred in other associated centers totaling 87.3% and 12.7% at HCPA. Conclusion: These findings highlight the need for a careful evaluation of the Research Ethics Committee specially when documents of research protocols were evaluated and when adverse events reports were monitored. All these evaluations - prior and ongoing - should always seek appropriate protection of participants in research projects.

Keywords: Pharmacological Research. Research Ethics. Risk. Adverse Effects

Lista de Tabelas

Tabela 1– Projetos com relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) por ano de aprovação e situação, CEP/HCPA, 2010.....	39
Tabela 2– Especialidade médica e número de relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) por projeto, CEP/HCPA, 2010.....	40
Tabela 3– Tipos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) relatados em 26 projetos de pesquisa farmacológica, CEP/HCPA, 2010.	41
Tabela 4– Classificação dos eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) relatados em 26 projetos de pesquisa farmacológica, quanto a previsibilidade, CEP/HCPA, 2010.	42
Tabela 5– Critérios de seriedade descritos nos relatos de 63 eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) ocorridos em 26 projetos de pesquisa farmacológica, CEP/HCPA, 2010.	44
Tabela 6– Comorbidades associadas aos relatos de eventos adversos gastrintestinais ocorridos em 26 projetos de pesquisa farmacológica, CEP/HCPA 2010.	45
Tabela 7– Relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) associados ao desfecho de morte, CEP/HCPA, 2010.	46
Tabela 8 - Relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) associados a descrição no TCLE, CEP/HCPA, 2010.	47

Tabela 9 - Relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) associados a descrição no Manual do Investigador, CEP/HCPA, 2010.....	48
Tabela 10- Relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) associados a descrição no Projeto de Pesquisa, CEP/HCPA, 2010.....	49

Lista de Abreviaturas

SIGLA Significado

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science
EA-GI	Evento Adverso Gastrointestinal
EAI	Evento Adverso Inesperado
GCP	Good Clinical Practices
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
GMC	Grupo Mercado Comum
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ICH	Internacional Conference on Harmonization
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
WMA	World Medical Association

Sumário

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Pesquisa Farmacológica.....	16
2.2 Normas e Diretrizes Nacionais e Internacionais	17
2.3 Ética em Pesquisa	21
2.4 Noção de risco	23
2.5 Evento Adverso	25
2.5.1 Classificação de Eventos Adversos	26
2.5.2 Monitoramento e Avaliação de Riscos e Eventos adversos.....	30
2.5.3 Pesquisas sobre eventos adversos gastrintestinais	32
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo Geral.....	36
3.2 Objetivos Específicos.....	36
4 MÉTODO	37
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
7 REFERÊNCIAS	54
8 APÊNDICE - ARTIGO - VERSÃO EM LÍNGUA PORTUGUESA.....	58
9 ANEXOS.....	72
9.1 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	72
9.2 Formulário de Comunicação de Evento Adverso do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....	73

1 INTRODUÇÃO

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 (2). A identificação da relação risco-benefício é imprescindível para a avaliação de estudos clínicos. A maioria dos riscos associados à pesquisa clínica é obtida a partir do registro de eventos adversos ocorridos durante a realização dos projetos.

Conforme o Manual para Boas Práticas em Pesquisa Clínica (GCP), Evento Adverso (EA) é “qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida pelo participante da pesquisa ou sujeito em investigação clínica com fármacos e que não possui, necessariamente, uma relação causal com este tratamento” (3).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) classifica os Eventos Adversos como sendo sérios ou não-sérios. Evento Adverso Sério (EAS) é “qualquer ocorrência médica desfavorável resultando em: morte; ameaça ou risco de vida; hospitalização prolongada ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, excetuando-se as cirurgias eletivas e as internações previstas no protocolo; incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita ou defeito de nascimento e a ocorrência medica significativa” (4).

Segundo as Resoluções CNS 196/96 e 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é responsável pela avaliação do Protocolo de Pesquisa desde o seu

planejamento até o seu encerramento. A avaliação prévia da relação risco-benefício e o monitoramento da ocorrência de eventos adversos encaminhados pelo investigador no transcorrer do estudo, são elementos fundamentais para garantir a proteção dos participantes da pesquisa (5) (6).

A avaliação do CEP, previamente a realização da pesquisa, tem como elemento básico o Protocolo de Pesquisa, que é composto por vários documentos, tais como o projeto de pesquisa propriamente dito, o Manual do Investigador e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Estes documentos devem apresentar os riscos e os benefícios associados aos procedimentos de pesquisa que serão realizados. Estas informações essenciais, baseadas nas comunicações ocorridas em estudos preliminares ou em fases anteriores de pesquisa clínica, são necessárias à tomada de decisão dos sujeitos de pesquisa, quanto a sua participação ou não. No acompanhamento da execução das pesquisas, a notificação dos eventos adversos ocorridos constitui a base de informações necessárias para a atuação do CEP.

Em 2001, o Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) implantou o Programa de Monitoramento e Avaliação dos Riscos e Eventos Adversos, que avalia os riscos e eventos adversos dos projetos de pesquisa recebidos pelo CEP/HCPA. O Programa de Monitoramento recebe todos os eventos adversos que ocorreram no Hospital, ou em outros centros associados, dos protocolos de pesquisa aprovados pelo CEP/HCPA (7).

Os dados gerados pelo Programa de Monitoramento possibilitaram a criação, em 2002, de uma linha de pesquisa nesta área de monitoramento e avaliação de riscos e eventos adversos. Foram produzidos temas livres, artigos, trabalhos de

conclusão de curso, dissertações e teses sobre este tema, com ênfase nos eventos adversos gastrintestinais.

A presente dissertação levantou todos os eventos adversos gastrintestinais que foram relatados ao CEP/HCPA no ano de 2010. Foi utilizado como referencial os riscos gastrintestinais em 2004 (8). Como forma de ampliar a avaliação destes estudos clínicos, também foram coletados os dados referentes às comorbidades dos participantes, a previsibilidade, a causalidade e a seriedade destes eventos adversos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Pesquisa Farmacológica

A Pesquisa Farmacológica envolvendo seres humanos, tem por finalidade trazer benefícios para a assistência à saúde humana e também gerar novos conhecimentos fundamentais para o aprimoramento e produção de novos medicamentos, testes diagnósticos e vacinas. Porém, este tipo de pesquisa também apresenta riscos, pois o participante pode sofrer alguma intercorrência desagradável durante a execução do estudo (8).

A realização de pesquisas científicas que envolvem o uso de novos fármacos em seres humanos é necessária, mas deve ser acompanhada em todas as suas etapas. Este acompanhamento deve ser feito pelos pesquisadores, pelas empresas farmacêuticas patrocinadoras, pelas instituições onde a pesquisa está sendo realizada, pelos Comitês de Ética em Pesquisa e pelas agências regulatórias. Este acompanhamento deve ser realizado tendo como parâmetro as normas e diretrizes para a pesquisa envolvendo seres humanos, sejam elas de abrangência local, nacional ou internacional. O acompanhamento destas pesquisas tem como objetivo a proteção ativa de todos os participantes da pesquisa, sejam eles pacientes, outros sujeitos de pesquisa, pesquisadores e outros profissionais envolvidos (2).

2.2 Normas e Diretrizes Nacionais e Internacionais

Desde o início do século XX começaram as preocupações em estabelecer regras para a pesquisa em seres humanos. O resultado das pesquisas com novas vacinas gerou uma série de questões éticas sobre a participação de seres humanos neste tipo de atividade, especialmente quando estivessem em situações de vulnerabilidade, tais como crianças, idosos e gestantes. A divulgação das atividades realizadas nos campos de concentração durante a 2ª Guerra Mundial ampliou a discussão sobre a necessidade de estabelecer padrões de adequação ética para pesquisas com seres humanos.

A Declaração de Helsinki, da Associação Médica Mundial (WMA), adotada pela primeira vez em 1964, foi o primeiro documento internacional sobre questões éticas na pesquisa em seres humanos a ter ampla repercussão e aplicação. Esta Declaração estabelece, logo de início, um compromisso para o médico: "A Saúde do meu paciente será minha primeira consideração" (9).

Esta Declaração sofreu inúmeras atualizações. Na versão aprovada em 2000, o parágrafo 22 estabelece: "Em toda pesquisa com seres humanos, cada indivíduo potencial deve receber informações adequadas acerca dos objetivos, métodos, fontes de financiamento, possíveis conflitos de interesses, afiliações institucionais do pesquisador principal, benefícios calculados, riscos previsíveis e qualquer desconforto derivado do experimento" (9). Nessa mesma linha de raciocínio, a Declaração estabelece que sempre que houver risco de dano irreparável ou de morte, o experimento não deve ser realizado (9). Vale lembrar que a Declaração de

Helsinki sempre se refere aos riscos previsíveis, ou seja, a situações já ocorridas, que foram documentadas e serviram para estabelecer um risco associado à realização de um tipo de procedimento ou produto.

No Brasil, esta preocupação teve início em 1988 com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) número 01. Estas Normas de Pesquisa em Saúde não tiveram muita repercussão a época (10). Posteriormente, em 1996, o próprio Conselho Nacional de Saúde substituiu a Resolução CNS 01/88 pela Resolução CNS 196/96, que estabeleceu as atuais Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. A Resolução 196/96 se baseou nos principais documentos internacionais que apresentaram critérios de adequação para pesquisas. A Resolução 196/96 utilizou os quatro referenciais básicos da Bioética Principlista: Autonomia, Não-maleficência, Beneficência e Justiça (5).

O objetivo principal destas Diretrizes foi assegurar os direitos e os deveres relacionados à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado brasileiro em relação às atividades de pesquisa científica envolvendo seres humanos. O estabelecimento de padrões de adequação ética para pesquisa com novas drogas mereceu uma resolução complementar à Resolução 196/96 (5). A Resolução CNS 251/97 incorpora todas as disposições contidas na Resolução CNS 196/96, complementando os aspectos específicos da área temática específica de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos (6). Nestes documentos nacionais existe a determinação de que os sujeitos de pesquisa devem ser adequadamente informados dos riscos previsíveis aos quais serão submetidos e que todos os profissionais e instituições envolvidos devem avaliar a

relação risco/benefício ao longo de todo o processo de coleta dos dados, com a realização, inclusive, de análises interinas. Caso seja constatado que o risco previsto foi suplantado pelos eventos já ocorridos no projeto, o Comitê de Ética em Pesquisa poderá propor que a realização do estudo seja interrompida (11).

Na área regulatória, a preocupação surgiu depois do episódio ocorrido com a Talidomida, no início da década de 1960, quando a droga, já liberada para uso assistencial, apresentou efeitos adversos, simultaneamente, sérios, inesperados e graves em mais de 10.000 bebês apenas nos Estados Unidos (12). Anteriormente, na década de 1930, já havia surgido a primeira determinação regulatória no sentido de que todos os novos medicamentos deveriam ser registrados junto a uma agência regulatória, no caso norte-americano a Food and Drug Administration (FDA). Isto ocorreu em função de mais de 30 óbitos relacionados ao uso de sulfa. O que acarretou a morte destas pessoas não foi a droga, mas sim o veículo utilizado para a sua administração, que era o dietileno glicol (12).

Estas situações provocaram uma série de reflexões sobre como os novos medicamentos deveriam ser produzidos e avaliados, especialmente no que diz respeito a segurança de seu uso. Disto resultou a elaboração de normas regulatórias sobre boas práticas clínicas e boas práticas de produção. Inicialmente estas Boas Práticas tinham abrangência restrita, com padrões regulatórios que diferiam de país para país.

Com a finalidade de estabelecer um padrão com abrangência internacional, foi elaborado pela Conferência Internacional de Harmonização Tripartite (ICH), de 1997, as Boas Práticas Clínicas (GCP-IHC). Estas Boas Práticas foram harmonizadas para os Estados Unidos, Comunidade Européia e Japão. O Manual

de Boas Práticas Clínicas estabelece um padrão de qualidade internacional para o planejamento, condução, registro e divulgação de estudos que envolvam a participação de seres humanos. O objetivo das Boas Práticas Clínicas é facilitar a utilização de dados clínicos pelas autoridades regulatórias dos países signatários. A adesão a estas normas padronizadas assegura a garantia de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes destes estudos sejam protegidos (3). Estas normas são adequadas, desde o ponto de vista ético, aos princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki.

Neste mesmo sentido, no âmbito do MERCOSUL, foi elaborada a Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC) Nº 129/96, da qual o Brasil é signatário, que dispõe acerca de regulamento técnico sobre a verificação de boas práticas de pesquisa clínica. Esta Resolução refere-se às pesquisas farmacológicas em qualquer uma de suas fases: I, II ou III. Do mesmo modo, pesquisas de fase IV, que utilizam medicamentos já comercializados, também devem seguir estas diretrizes, quando a pesquisa alterar o seu uso em modalidades, indicações, doses ou vias de administração daquelas estabelecidas quando da autorização do registro, incluindo seu emprego em combinações. Os estudos de biodisponibilidade e ou de bioequivalência também deverão acatar esta padrão regulatório (13).

Estas normas regulatórias foram expandidas do MERCOSUL para toda a América Latina com a proposição do Documento das Américas, que consolidou as Boas Práticas Clínicas em um só documento, incorporando e harmonizando as normas em vigor nos diferentes países, assim como buscando a sua adequação com os demais documentos internacionais sobre o tema (14).

Em todos estes documentos, sejam eles de aspecto ético ou regulatório, existe a referência de que os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) devem ser os responsáveis pela avaliação da relação risco-benefício dos projetos de pesquisa. Isto também envolve o monitoramento e acompanhamento dos eventos adversos ocorridos ao longo da execução dos projetos.

No Brasil, o sistema de avaliação e acompanhamento dos projetos de pesquisa inclui tanto os Comitês de Ética em Pesquisa sediados nas próprias instituições de pesquisa, quanto a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que avalia os projetos de maior impacto, como os ensaios clínicos farmacológicos multicentricos (15).

2.3 Ética em Pesquisa

O objetivo da avaliação dos aspectos éticos envolvidos em projetos de pesquisa em seres humanos é garantir que a beneficência, o respeito à pessoa e a justiça estejam adequadamente contemplados nas propostas de estudos (16). Este é o objetivo da Ética em Pesquisa.

A avaliação ética das pesquisas tem como base verificar a qualificação da equipe de pesquisadores, da instituição onde o projeto irá ocorrer e do próprio projeto de pesquisa em si, especialmente com a avaliação da relação risco-benefício, do processo de obtenção do consentimento informado e dos aspectos metodológicos envolvidos. Esta avaliação prévia deve ser sempre realizada, de forma colegiada, por um Comitê de Ética em Pesquisa (16).

A avaliação prévia por um Comitê de Ética em Pesquisa independente, deve ser realizada com a participação de pesquisadores capazes, além de representantes da comunidade. O Comitê deve avaliar o conjunto dos aspectos científicos, regulatórios, legais e éticos do projeto de pesquisa, assim como a integridade e a qualificação da equipe de pesquisadores (16).

Na qualificação da equipe devem ser avaliadas as competências dos pesquisadores para planejar, executar e divulgar adequadamente um projeto de pesquisa.

Em relação ao processo de obtenção do consentimento, o pesquisador responsável deve garantir a preservação dos dados, a confidencialidade e o anonimato dos participantes. O consentimento informado deve ser livre e voluntário, pressupondo-se que o indivíduo esteja plenamente capaz para exercer a sua vontade e que este indivíduo receba todas as informações essenciais sobre o estudo em que ele está sendo convidado (16). O pesquisador deve garantir, igualmente, que os dados obtidos no estudo serão utilizados apenas para fins científicos, preservando a privacidade dos voluntários participantes (16).

É no processo de obtenção do consentimento que o potencial participante da pesquisa deve receber o conjunto de informações sobre os riscos previsíveis de sua eventual participação no estudo. A adequada descrição dos procedimentos, riscos e benefícios compõem o conjunto das informações essenciais que devem ser transmitidas pelo pesquisador ao potencial participante.

Nas pesquisas clínicas, a avaliação da relação risco-benefício é pautada em duas etapas fundamentais que se complementam: a avaliação de risco e o

monitoramento dos eventos adversos no transcorrer dos estudos. A avaliação de risco é um processo sistemático pelo qual a possibilidade do dano, a exposição e o próprio risco são identificados e quantificados (8, 17).

A avaliação de risco-benefício depende da realização prévia de estudos que permitam estimar os riscos de danos e os benefícios associados às intervenções decorrentes da pesquisa. Na avaliação de risco é imprescindível que haja um equilíbrio ou ponderação entre riscos e benefícios, nesse sentido toda a pesquisa farmacológica deverá prever o máximo de benefícios e o mínimo de riscos (5).

O monitoramento de eventos adversos é uma atividade fundamental a ser desenvolvida pelo Comitê de Ética em Pesquisa ao longo do andamento e da execução dos protocolos de pesquisa. As comunicações dos eventos adversos ao serem avaliadas contribuem para que a tomada de decisão seja realizada de forma dinâmica (7). Para uma análise mais abrangente dos eventos adversos, é necessário que a informação de cada relato seja cotejada com o risco daquela ocorrência. Essa informação de risco deve estar contida nos documentos relativos aos projetos de pesquisa (18).

2.4 Noção de risco

Muitas vezes as pessoas associam o risco apenas a magnitude do dano acarretado por uma ação, isto é, à sua potencial gravidade. Além da gravidade do dano, o risco também deve levar em consideração a frequência com que este dano ocorre. A percepção de risco associado a uma ação, não deve estar associada, de

forma isolada, nem a gravidade, nem a frequência. A percepção adequada de risco deve integrar estas duas variáveis (17).

É importante a questão do risco percebido pelo paciente. A noção de risco é por si só ambígua. Desta forma, o risco pode ser superestimado ou subestimado. Em situação de pesquisa sobre processo de consentimento, em uma amostra de participantes brasileiros, analisando as informações prestadas ao longo deste processo, as menos lembradas foram as associadas ao risco (19). Já um estudo sobre riscos assistenciais na Inglaterra revelou que os pacientes superestimavam o risco cirúrgico (20).

O desconhecimento do risco associado às pesquisas científicas gera um claro sentimento de ambiguidade. 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 pode garantir medidas de proteção contra riscos recorrentes, que não poderiam ser identificados, pois não eram esperados (21). O princípio da precaução foi proposto na obra de Hans Jonas, quando afirmou que “a existência de um risco de dano sério, ou irreversível, requer a implementação de medidas que possam prevenir este dano” (22).

As pesquisas farmacológicas devem ter uma justificativa adequada como 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” (23).

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 (24).

Desta forma, risco é a possibilidade de dano associada a um determinado procedimento ou atividade. O risco quantifica esta possibilidade por meio do estabelecimento de probabilidades associadas a uma dada ação.

2.5 Evento Adverso

Muitas vezes ocorre uma confusão entre os conceitos de reação adversa e de evento adverso.

O conceito de Reação Adversa ao Medicamento (RAM) é um problema conhecido desde a antiguidade. Nenhuma substância química é totalmente segura, ou completamente tóxica (25). Em toda prescrição médica pode existir um risco potencial de reações adversas (26).

O Manual de Boas Práticas Clínicas e a Organização Mundial de Saúde conceituam a reação adversa, de maneira semelhante, como toda resposta nociva, ou não, relacionada a um produto medicinal, em qualquer dose ou dose

normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico, ou tratamento de doenças, ou para alteração de função fisiológica (3, 25).

Existe uma confusão entre os conceitos de evento adverso e de reação adversa. Na reação adversa o dano está relacionado diretamente à droga do estudo, enquanto que o evento adverso ocorre quando o participante do estudo tem alguma intercorrência durante a sua participação. O evento adverso pode ou não estar relacionado à droga em estudo (3). Em outras palavras, o evento adverso pode não ser uma reação adversa.

Conforme o Manual para Boas Práticas em Pesquisa Clínica, evento adverso é “qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida pelo participante da pesquisa ou sujeito em investigação clínica com fármacos e que não possui, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. Um evento adverso pode então ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado anormal de laboratório), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um produto medicinal (em investigação), seja ele relacionado ou não a este produto” (3).

2.5.1 Classificação de Eventos Adversos

Os eventos adversos podem ser classificados por meio de diferentes características que podem ser consideradas, tais como: a sua previsibilidade, a causalidade; a frequência de sua ocorrência, a gravidade ou severidade do dano acarretado e a seriedade das consequências associadas.

Quanto a previsibilidade, um evento adverso pode ser previsível ou imprevisto. Os eventos adversos previsíveis são aqueles já relatados em estudos anteriores, são conhecidos e podem ser antecipados no projeto, no Manual do Investigador e, especialmente, no Termo de Consentimento.

Evento Adverso Inesperado ou imprevisto (EAI) é aquele cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações aplicáveis ou conhecidas do produto, e não está descrito na bula ou nos documentos do protocolo de pesquisa (4). Os eventos adversos imprevistos devem ser muito bem avaliados pelo Comitê de Ética em Pesquisa justamente por se constituírem em uma novidade, por se apresentarem pela primeira vez neste tipo de intervenção. Os eventos imprevistos, independentemente do fato de serem relacionados ou não à intervenção de pesquisa, são desconhecidos quando da elaboração do projeto. Estas situações geram novas informações importantes, 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 (2).

Com relação à frequência, os eventos adversos podem ser classificados de forma quantitativa ou qualitativa. A classificação quantitativa apresenta a frequência relativa destes eventos, ou seja, o número de vezes que ocorreu frente ao total de possíveis ocorrências. A classificação qualitativa estabelece faixas de ocorrência, denominando um evento adverso como: raro, quando a frequência varia de 0,01% a 0,10%; incomum, com uma variação entre de 0,10% a 1,00%; comum, na faixa de 1,00% a 10,00%, e finalmente, muito comum, quando a frequência for superior a 10,00% (27).

A gravidade, ou severidade, dos eventos adversos permite classificá-los como leves, moderados, graves e letais. A gravidade de um evento adverso está associada a intensidade das intercorrências verificadas. Um evento adverso é considerado leve quando tem curta duração e não requer a suspensão do medicamento em uso, nem necessita de um tratamento específico, além de não necessitar de hospitalização. Um evento adverso leve não altera, de forma substancial, a rotina de vida do participante. O evento adverso moderado já pode acarretar modificações na terapêutica utilizada, sem necessidade de suspensão do medicamento e pode provocar ou prolongar uma hospitalização. O evento adverso moderado pode necessitar de um tratamento específico para a sua resolução e provocam alterações na vida habitual dos participantes, inclusive com incapacidade temporária. O evento adverso grave, ou severo, é potencialmente fatal, necessita hospitalização ou prolonga uma hospitalização, pode acarretar a retirada do medicamento e/ou tratamento específico. O evento adverso grave pode resultar em incapacidade permanente. O evento adverso letal é aquele que pode contribuir direta ou indiretamente para a morte do participante (28-30).

A frequência e a gravidade dos eventos adversos previsíveis podem ser caracterizadas antes da realização do projeto de pesquisa, pois dependem de informações originadas em estudos prévios. Contudo, a causalidade e a seriedade somente podem ser avaliadas posteriormente a ocorrência de eventos adversos ao longo da execução do estudo, pois dependem de características peculiares a cada ocorrência.

A causalidade de um evento adverso pode ser classificada por diferentes maneiras. A Organização Mundial da Saúde utiliza a seguinte classificação: relação

causal definida, provável, possível, improvável, condicional, não classificável e classificável (31). A classificação proposta por Naranjo utiliza quatro possibilidades: relação definida, provável, possível e duvidosa (28). Na classificação utilizada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) os eventos adversos são classificados quanto a causalidade como sendo possível, provável ou definitiva (6). As empresas farmacêuticas classificam a relação de causalidade: evento adverso relacionado; possivelmente relacionado; a relação não pode ser excluída; possivelmente não relacionado; ou não relacionado. A causalidade é uma das características dos eventos adversos mais difíceis de ser classificada, seja pela multiplicidade de termos utilizados, seja pela dificuldade de enquadrar as ocorrências adequadamente e, especialmente, quando da primeira avaliação desta ocorrência, pelo pequeno volume de informações.

A característica dos eventos adversos que determina a sua comunicação ao Comitê de Ética em Pesquisa é a seriedade. Em relação a seriedade, os eventos adversos podem ser considerados como sendo sérios ou não sérios. Os eventos adversos são classificados quanto a seriedade em função das consequências decorrentes de sua ocorrência (30). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) conceitua “Evento Adverso Sério (EAS) como sendo qualquer ocorrência médica desfavorável resultando em: morte; ameaça ou risco de vida; hospitalização prolongada ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, excetuando-se as cirurgias seletivas e as internações previstas no protocolo; incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita ou defeito de nascimento e a ocorrência médica significativa” (4). Os eventos adversos não-sérios são aqueles que não apresentam qualquer dessas consequências. Os pesquisadores tem o dever de comunicar os

eventos adversos sérios ao Comitê de Ética em Pesquisa, aos patrocinadores e às agências regulatórias com a finalidade de possibilitar uma proteção ativa aos participantes do estudo.

2.5.2 Monitoramento e Avaliação de Riscos e Eventos adversos

Em 2001, o Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre implantou o Programa de Monitoramento e Avaliação de Riscos e Eventos Adversos em Pesquisa. Este Programa fornece as informações necessárias às deliberações do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) sobre a continuidade ou não dos projetos de pesquisa realizados na instituição, com base na segurança dos participantes. Os dados obtidos ou calculados são armazenados em um banco de dados específico no Sistema GPPG 8.0, que monitora os projetos de pesquisa em seus aspectos regulatórios e financeiros (7).

Na avaliação dos projetos é realizada a análise da relação entre os riscos previsíveis e os prováveis benefícios associados à participação na pesquisa. No acompanhamento dos projetos, ao longo de sua execução, é realizado o monitoramento destes riscos com base no acompanhamento dos eventos adversos comunicados (32).

Para a obtenção de um monitoramento adequado do estudo e para que futuramente o estudo não seja interrompido ou até mesmo encerrado o pesquisador deve informar sempre ao CEP quando houver qualquer intercorrência com um participante do estudo. No caso de uma intercorrência não esperada, ou imprevista

nos documentos do ensaio clínico, o pesquisador responsável pelo estudo deve esclarecer o ocorrido ao Programa de Monitoramento de forma justificada através de um relato detalhado (7).

O processo de monitoramento de eventos adversos não pode se resumir à análise individual de cada relato. A avaliação deve ser realizada de forma global e crítica. Para tanto, certas informações são indispensáveis, como o risco das ocorrências e a sua incidência. Sem isso, não há como discriminar os eventos explicáveis para uma determinada situação de pesquisa daqueles que não podem ser explicados pela intervenção (7).

As comunicações dos eventos adversos sérios e não-sérios constantes na base de dados do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre são analisadas por especialidade e, também, por projetos isolados. Isso permite levantar o número e a frequência das ocorrências considerando cada caso particular. São feitas análises também quanto à classificação dos eventos em termos de causalidade direta ou não com a intervenção do projeto de pesquisa. As comunicações são classificadas como relacionadas, possivelmente relacionadas ou não relacionadas à intervenção do estudo. As comunicações de eventos que relatam de maneira simultânea mais de um tipo de situação clínica dos participantes são desdobradas em ocorrências individualizadas, com a finalidade de permitir a sua avaliação de forma particular (2).

2.5.3 Pesquisas sobre eventos adversos gastrintestinais

Os EA-GI podem representar uma significativa dificuldade na prática clínica, devido a sua ocorrência ser muito frequente na terapêutica medicamentosa. Os EA-GI podem ter importantes consequências na prática assistencial, pois podem constituir-se em fator de descontinuação e de baixa adesão ao tratamento proposto. Devido a sua seriedade e gravidade (descrita previamente nos documentos do Protocolo de Pesquisa) associadas, estes eventos podem afetar a qualidade de vida dos participantes voluntários, sendo potencializados pela polifarmácia (8, 33, 34).

Não foram encontrados estudos que avaliam a ocorrência e monitoramento de EA-GI em séries de projetos. Foram obtidos apenas relatos de EA-GI referentes a estudos específicos. Foi utilizada a base de dados PUBMED, utilizando as palavras-chave: ADVERSE, GASTR*, RESEARCH.

Um primeiro estudo avaliou os eventos adversos ocorridos no período de 1996 a 2003. Os projetos de Oncologia foram os que mais encaminharam relatos de eventos adversos ao CEP/HCPA (2). Uma tese de doutorado levantou os riscos descritos nos diferentes protocolos de pesquisa farmacológica patrocinada pela indústria, encaminhados à avaliação do CEP/HCPA, ao longo do ano de 2004. Foram avaliadas as informações contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no Projeto de Pesquisa e no Manual do Investigador. Neste estudo foram encontradas 170 diferentes referências de riscos de EA-GI, que foram padronizadas pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, em sua 10ª revisão (CID 10) (35). Os riscos de maior frequência foram: náusea e vômitos; alteração do hábito intestinal; aumento dos

níveis de enzimas hepáticas e outras dores abdominais (8). Todos estes riscos tiveram frequência de citação igual ou superior a 3% nos protocolos de pesquisa avaliados em 2004 (8).

Os resultados obtidos nesta tese demonstraram que apenas 11% dos riscos estavam descritos de forma conjunta nestes documentos. Os demais riscos estavam descritos apenas no TCLE ou no Manual do Investigador (8).

Em outro estudo, realizado nesta mesma linha de pesquisa, foi constatado que no TCLE não há a caracterização adequada dos eventos adversos importantes, seja por serem frequentes ou por serem graves, e dos riscos a eles associados (7).

Em um trabalho de conclusão de curso, realizado em 2009, foram avaliados quais os riscos gastrintestinais graves haviam sido relatados apenas no Termo de Consentimento, sem qualquer outra referência nos demais documentos. A maioria dos projetos que tinham riscos assim descritos eram da área de Reumatologia, Gastroenterologia, Endocrinologia, Oncologia e Hematologia (32, 36).

Os dados obtidos permitiram verificar que, em uma frequência relativamente alta, 14%, os projetos de pesquisa não disponibilizavam informações de forma adequada aos participantes e aos próprios pesquisadores (32). A inclusão de 12 referências de riscos graves apenas nos TCLEs, sem respaldo em outras fontes de informação, contidas nos próprios protocolos de pesquisa, foi um alerta. Os riscos se referem a situações graves e como tal deveriam merecer uma adequada descrição no Manual do Investigador e no próprio projeto de pesquisa. Vale destacar que em um dos projetos avaliados havia quatro riscos graves nesta situação. A dispersão de especialidades médicas envolvidas, assim como a diversidade de indústrias farmacêuticas propositoras e patrocinadoras dos estudos, evidenciam que

não houve um viés de origem, ou seja, que esta situação de referência de riscos graves apenas no TCLE não estava associada a uma especialidade nem a um patrocinador (32, 36).

Em outro Trabalho de Conclusão de Curso foi investigado o risco diferencial para a intervenção em cada estudo analisado em 2004, sendo realizada a comparação do risco apresentado para a droga, no Manual do Investigador, comparativamente ao descrito para o placebo. Dos quatro eventos avaliados (mais frequentes), a diarreia foi o que apresentou maior risco diferencial, com uma média de $8,16\% \pm 9,57\%$, tendo um valor máximo de 20,76% acima do risco verificado com o uso do placebo. A dor e o vômito tiveram pequenas variações positivo, inferiores a 1%, no risco diferencial, ou seja, atribuindo à droga um risco levemente maior que o verificado no placebo. Com relação a náusea foi verificada uma variação negativa de 0,12%, sendo que um projeto minimizou este risco em 2,10% (37).

Os valores dos riscos diferenciais para a droga em estudo flutuaram de valores positivos a negativos, indicando uma variação no sentido de apresentar um risco inferior ou superior ao verificado com o uso do placebo. Os resultados obtidos demonstraram que houve uma subestimação do risco associado a droga em estudo comparativamente aos eventos obtidos com o uso de placebo. Esta minimização dos riscos destes quatro eventos não permite uma adequada informação à pessoa que está sendo convidada a participar da pesquisa, podendo ser um fator importante no processo de tomada de decisão (37).

Outra dissertação cotejou os riscos descritos no Protocolo de Pesquisa com os eventos adversos que efetivamente ocorreram e foram comunicados ao longo da execução dos projetos de pesquisa submetidos ao CEP/HCPA em 2004. Este

acompanhamento foi realizado no período de 2004 a 2010. Neste estudo foi possível verificar que os riscos previstos, na sua maioria, estavam superestimados quando do planejamento dos projetos com relação ao que foi notificado (38). Os eventos adversos gastrintestinais, náusea e vômitos foram os mais frequentes com 12,81%. Outros eventos adversos gastrintestinais como aumento dos níveis de transaminases e da desidrogenase láctica teve uma frequência de 7,69%, dor abdominal com 7,37%, diarreia com 4,80% e ainda hemorragia gastrintestinais com 3,84%.

Na presente dissertação de mestrado foi avaliada a incidência dos eventos adversos gastrintestinais mais frequentemente citados nos três documentos dos projetos de pesquisas para poder responder algumas questões referentes a comorbidades, previsibilidade, causalidade, seriedade e verificar estes eventos adversos com os riscos previstos nos projetos de pesquisa e os citados no Termo de Consentimento.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Verificar a incidência de Eventos Adversos (EAs) relacionados aos riscos gastroenterológicos mais citados em protocolos de pesquisa farmacológica.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Avaliar os relatos de eventos adversos gastroenterológicos de acordo com as comorbidades dos participantes da pesquisa.

3.2.2 Avaliar as relações de causalidade e seriedade dos eventos adversos gastroenterológicos relatados.

3.2.3 Comparar a ocorrência dos eventos gastroenterológicos relatados com os riscos previstos nos projetos de pesquisa e os citados no Termo de Consentimento.

4 MÉTODO

Foi realizado um estudo de casos incidentes (coorte não-controlada). O fator em estudo foi o conjunto dos eventos adversos gastrintestinais relatados. Foram avaliados os relatos de eventos adversos comunicados ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de janeiro a dezembro de 2010.

Nestes doze meses foram monitorados 110 diferentes projetos de pesquisa farmacológica com um acumulado de 8179 relatos de eventos adversos avaliados (1). Foram incluídos os relatos relacionados aos riscos gastrintestinais mais frequentemente citados em protocolos de pesquisa (8). Para fins de descrição foi utilizada a padronização proposta pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, em sua 10ª revisão (CID 10) (35). Os eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) que foram utilizados para fins de classificação na presente dissertação foram: náusea e vômito (CID R11); alteração do hábito intestinal (CID R19.4); anormalidade nos níveis de enzimas hepáticas (CID R74.0); outras dores abdominais e as não especificadas (CID R10.4); flatulência e afecções correlatas (CID R14); constipação (CID K59.0); dispepsia (CID K30); e resultados anormais de estudos de função hepática (CID R94.5) (8).

Como rotina de monitoramento dos projetos de pesquisa realizados no âmbito do HCPA, todos os relatos de eventos adversos são incluídos de forma sistemática no banco de dados do Módulo de Risco e Eventos Adversos do sistema GPPG 8.0. Em 2010, 110 projetos de pesquisa farmacológica estavam sendo monitorados de forma sistemática.

Foram consultados no arquivo do CEP/HCPA os documentos destes projetos para analisar a descrição e a quantificação dos riscos presentes. Foram consultados os Termos de Consentimento, os Projetos de Pesquisa e os Manuais do Investigador.

O Módulo de Risco e Eventos Adversos do sistema GPPG 8.0 é utilizado para o monitoramento destes eventos realizado pelo Serviço de Bioética do HCPA. A partir destes dados foi possível avaliar as relações de causalidade e seriedade (objetivo 3.2.2) e a ocorrência de cada um destes relatos comparativamente ao seu risco previsto (objetivo 3.2.3). Com a finalidade de propiciar o aprofundamento das informações relativas as comorbidades, foi constituído um banco de dados secundário com estas informações, adicionalmente às informações constantes no sistema GPPG 8.0 (objetivo 3.2.1).

Os dados foram analisados através da estatística descritiva e inferencial. As avaliações foram realizadas através de testes de qui-quadrado, qui-quadrado de aderência, teste t e ANOVA. A avaliação e o processamento dos resultados foram feitos através do sistema *Statistical Package For The Social Sciences* (SPSS) versão 18. O nível de significância estabelecido foi de 5% ($P < 0,05$).

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 100203. Os pesquisadores preencheram um Termo de Compromisso para Uso dos Dados, com a finalidade de preservar a privacidade das informações contidas nos projetos, nas comunicações de eventos adversos e acessos às bases de dados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 110 projetos de pesquisa monitorados pelo CEP/HCPA ao longo de 2010, apenas 26 (23,4%) apresentaram algum EA-GI. Estes 26 projetos foram aprovados pelo CEP/HCPA no período de 2006 a 2009. Nestes projetos foram notificadas 63 ocorrências de eventos adversos gastrintestinais, sendo que apenas 12,7% ocorreram no HCPA. (tabela 1).

Tabela 1– Projetos com relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) por ano de aprovação e situação, CEP/HCPA, 2010

Ano de Aprovação	Em andamento	Coleta Encerrada	Total
2006	6	0	6
2007	5	4	9
2008	7	2	9
2009	1	1	2
Total	19	7	26

Os 26 projetos se relacionavam a 11 especialidades médicas, com predominância da Oncologia, que teve sete (26,9%) projetos com 19 (30,2%) relatos de EA-GI. Vale destacar que a especialidade de Gastroenterologia não consta nesta relação de especialidades. Nestes projetos a incidência de relatos de EA-GI variou de 1 a 8 notificações ao longo de 2010 (tabela 2). A mediana foi de dois relatos e a média de $2,35 \pm 1,98$ relatos por projeto, com um intervalo de confiança de 1,59 a 3,11 EA-GI. Desta forma, 13 projetos ficaram abaixo do limite inferior do Intervalo de confiança e seis acima deste intervalo. As especialidades que ficaram com valores inferiores foram: Cirurgia Vascular Periférica, Genética Médica, Hematologia Clínica, Mastologia, Nefrologia, Neurologia, Oncologia, Oncologia Pediátrica e Reumatologia.

As especialidades que tiveram índices acima do intervalo foram: Cirurgia Vascular Periférica, Ginecologia e Obstetrícia, Mastologia e Oncologia. Não foi possível verificar qualquer associação entre o tipo de especialidade e a incidência de EA-GI.

Tabela 2– Especialidade médica e número de relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) por projeto, CEP/HCPA, 2010

Projeto/Especialidade	Relatos de EA-GI
Cirurgia Vascular Periférica	1
Cirurgia Vascular Periférica	4
Cardiologia	1
Cardiologia	2
Cardiologia	3
Endocrinologia	2
Endocrinologia	2
Genética Médica	1
Ginecologia e Obstetrícia	7
Hematologia Clínica	1
Mastologia	1
Mastologia	4
Mastologia	5
Nefrologia	1
Neurologia	1
Oncologia	1
Oncologia	1
Oncologia	1
Oncologia	1
Oncologia	2
Oncologia	5
Oncologia	8
Oncologia Pediátrica	1
Reumatologia	1
Reumatologia	2
Reumatologia	2
Total	63

No estudo anterior, que avaliou os EA-GI em 22 projetos de pesquisa no realizados no período 2004-2009, foram acompanhados 312 EA-GI, ou seja, uma média de 52 eventos/ano (38). Ajustando este valor ao número de projetos acompanhados no período, ocorreram, em média, 2,36 EA-GI/projeto/ano. Estes

dados são semelhantes aos verificados na presente dissertação, demonstrando que existe um padrão de ocorrência destes eventos.

Na amostra de 26 projetos com relatos de EA-GI em 2010, a notificação mais frequente foi a de náusea/vômitos (CID R11) com 21 (33,3%) das ocorrências. Vale destacar que a flatulência e afecções correlatas (CID R14), apesar de constar na lista de tipos de EA-GI com maior risco, não teve qualquer notificação neste período, assim como o abdômen agudo, que não constava na lista, teve duas ocorrências (3,23%) (tabela 3).

Tabela 3– Tipos de eventos adversos gastrointestinais (EA-GI) relatados em 26 projetos de pesquisa farmacológica, CEP/HCPA, 2010.

Tipo de EA-GI (CID-10)	N	fr (%)
Náusea/vômitos (R11)	21	33,3
Outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4)	12	19,0
Alteração do hábito intestinal (R19.4)	10	15,9
Anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0)	9	14,3
Resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5)	6	9,5
Constipação (K59.0)	2	3,2
Abdomen agudo (R10.0)	2	3,2
Dispepsia (K30)	1	1,6
Total	63	100,0

Comparando os resultados atuais com os do estudo que avaliou os EA-GI no período 2004-2009, é possível verificar que, em ambas amostras, o evento mais freqüente foi náusea/vômitos. Os quatro tipos de EA-GI mais relatados na presente dissertação também o foram na série de 2004-2009. Na presente dissertação foram comunicados dois eventos de abdômen agudo, que não tiveram qualquer notificação

no período 2004-2009. Em contrapartida, naquele período houve a notificação de outros cinco tipos diferentes de EA-GI que não foram notificados em 2010 (38).

Em relação a previsibilidade, apenas oito (12,7%) dos 63 eventos adversos foram considerados como sendo previstos na sua notificação. Em 26 (41,3%) comunicações foi referido que os eventos eram não previstos, em 27 (42,9%) como “não se sabe”. Duas (3,2%) comunicações não foram classificadas quanto à previsibilidade. Verificando os documentos dos protocolos de pesquisa foi possível constatar que 29 (46,0%) dos EA-GI eram previstos e 34 (54,0%) eram imprevistos. Houve uma discrepância na classificação das notificações em todas as categorias utilizadas (tabela 4). Não houve associação entre a notificação e as informações constadas nos documentos ($X^2=3,99$, $gl=2$, $p>0,05$ NS). No estudo dos EA-GI ocorridos de 2004 a 2009, a taxa de previsibilidade nas notificações dos eventos foi de 46,5% e de 83,7% quando avaliados os documentos do protocolo de pesquisa (38). Estes valores foram superiores aos verificados no presente estudo, porém mantém a mesma característica de subnotificação quanto a previsibilidade.

Tabela 4– Classificação dos eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) relatados em 26 projetos de pesquisa farmacológica, quanto a previsibilidade, CEP/HCPA, 2010.

Previsibilidade	Documentos: EA-GI previsto	Documentos: EA-GI não previsto	Total
Notificação: EA-GI previsto	5	3	8
Notificação: EA-GI não previsto	15	11	26
Notificação: não se sabe	9	18	27
Notificação: em branco	0	2	2
Total	29	34	63

Quanto à causalidade, 37 (58,7%) EA-GI foram classificados como tendo alguma relação com a droga em estudo, sendo 30 (47,6%) como possivelmente relacionados e sete (11,1%) como relacionados à intervenção do estudo. Os demais 25 (39,7%) eventos adversos comunicados foram considerados como não relacionados à intervenção e uma (1,6%) notificação não foi classificada. Na série de EA-GI de 2004 a 2009, a taxa de eventos classificados como tendo alguma relação com a intervenção do estudo foi semelhante a de 2010, com valor de 55% (38).

Quanto à seriedade, dos 63 eventos adversos relatados, 58 (92,1%) foram considerados como sendo sérios. Os demais cinco relatos não informaram a classificaram do EA-GI quanto a seriedade. Este valor era esperado, pois dentre os eventos adversos esperados, apenas os sérios tem necessidade de ser comunicados ao CEPs. O critério de seriedade mais frequentemente relatado foi a hospitalização ou prolongamento da hospitalização, com 39 (61,9%) ocorrências, sendo que apenas 22 (34,9%) destas notificações foram realizadas de forma isolada. As demais notificações neste critério estavam associadas a outros critérios de seriedade: 11 (17,4%) associadas com morte; duas (3,2%) associadas com risco à vida; uma (1,6%) associada com incapacidade persistente; uma (1,6%) associada com outra ocorrência médica significativa, e uma (1,6%) foi a associada a outra ocorrência médica significativa, a incapacidade persistente e a morte. O critério de ocorrência médica significativa teve uma frequência de 15 (23,8%) notificações, sendo 12 (19,0%) de forma isolada, duas (3,2%) associadas à anomalia congênita e uma (1,6%) com morte. Foram relatadas outras quatro (6,4%) anomalias congênitas e outras duas (3,2%) mortes como critérios isolados de seriedade (tabela 5).

Todos os EA-GI comunicados entre 2004 e 2009 foram classificados como sendo sérios (38). Nesta série de EA-GI o critério mais utilizado para a seriedade também foi o da hospitalização ou prolongamento da hospitalização, com 52,5% de ocorrência.

Tabela 5– Critérios de seriedade descritos nos relatos de 63 eventos adversos gastrointestinais (EA-GI) ocorridos em 26 projetos de pesquisa farmacológica, CEP/HCPA, 2010.

Critério de Seriedade	N	fr (%)*
Risco à vida	2	3,2
Hospitalização ou prolongamento da hospitalização	39	61,9
Incapacidade persistente ou significativa	2	3,2
Morte	15	23,8
Anomalia Congênita	6	9,5
Ocorrência Médica Significativa	17	26,9

* Como pode ocorrer mais de um critério por relato de evento adverso, a soma das freqüências relativas ultrapassa o valor de 100%.

Nas notificações de oito (12,7%) EA-GI havia a associação com comorbidades. Nestes participantes de projetos de pesquisa, a comorbidade mais freqüente foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), presente em cinco (7,9%) destes relatos. Em um dos relatos o critério de seriedade não foi informado. O critério de seriedade mais freqüente foi a hospitalização, com seis relatos (tabela 6).

Tabela 6– Comorbidades associadas aos relatos de eventos adversos gastrointestinais ocorridos em 26 projetos de pesquisa farmacológica, CEP/HCPA 2010.

Evento Adverso	Comorbidade associada	Critério de Seriedade
Alteração do hábito intestinal (R19.4)	Epilepsia	hospitalização e morte
Alteração do hábito intestinal (R19.4)	Hipertensão; falta de ar e dor torácica do lado esquerdo; úlcera duodenal	hospitalização e morte
Outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4)	Cardiopatia isquêmica	hospitalização
Anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0)	HAS; alergia a sulfa	hospitalização
Anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0)	HAS; insuficiência venosa, tireoidite autoimune	hospitalização
Anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0)	HAS; arritmia cardíaca; doença arterial periférica	hospitalização
Anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0)	HAS; alergia a sulfa	outra ocorrência médica significativa
Outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4)	HAS; câncer de mama metastático; Paralisia de Bell; doença febril aguda	não informado

Em apenas 16 (25,4%) notificações havia o relato de desfecho associado ao EA-GI, sendo 15 (23,8%) mortes e 1 (1,6%) participante recuperado. O participante que se recuperou teve como evento adverso relatado náusea/vômitos (CID R11). A descrição do relato informava sobre a ocorrência de vômito durante anestesia em um procedimento cirúrgico. Os dois eventos adversos mais associados à ocorrência morte foram outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4) (26,5%) e

alteração do hábito intestinal (R19.4) (20,0%). Dos 15 relatos com desfecho morte, 2 ocorreram no HCPA e 13 fora do HCPA (tabela 7).

Tabela 7– Relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) associados ao desfecho de morte, CEP/HCPA, 2010.

Evento Adverso	Descrição do evento	n	fr (%)
Outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4)	Dor Abdominal	4	26,5
Alteração do hábito intestinal (R19.4)	Diarréia	3	20,0
Resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5)	Distúrbio da Função Hepática	2	13,3
Resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5)	Insuficiência Hepática Aguda	1	6,7
Resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5)	Insuficiência Hepática Aguda Devida Trombose de Veia Hepática Esquerda	1	6,7
Náusea/vômitos (CID R11)	Perda de Peso e Vômito	1	6,7
Resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5)	Sepse com Falência Hepática	1	6,7
Náusea/vômitos (CID R11)	Vômitos	1	6,7
Náusea/vômitos (CID R11)	Vômitos com Sangue	1	6,7
Total		15	100,0

Comparando o conteúdo dos relatos de EA-GI encaminhados ao CEP/HCPA em 2010, com os documentos contidos nos protocolos de pesquisa aprovados, como o TCLE, o Manual do Investigador e o Projeto de Pesquisa, foi possível constatar que há uma grande carência de informação prévia sobre estas ocorrências.

No TCLE a falta de informação variou de 80,8% a 100,0% dos 26 projetos envolvidos. Dos oito diferentes tipos de relatos de EA-GI, apenas três tinham alguma menção no texto do TCLE: náusea/vômitos (R11), outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4) e alteração do hábito intestinal (R19.4). Somente a referência a outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4) estava descrita no TCLE com a quantificação de risco previsto. Em um dos TCLEs estava descrito o risco de 5% para este tipo de situação (tabela 8).

Tabela 8 - Relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) associados a descrição no TCLE, CEP/HCPA, 2010.

Tipo de EA-GI (CID-10)	Projetos com este tipo de EA-GI	TCLE com informação	TCLE sem informação
Náusea/vômitos (R11)	12 (46,1%)	5 (19,2%)	21 (80,8%)
Outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4)	9 (34,6%)	3 (11,5%)	23 (88,5%)
Alteração do hábito intestinal (R19.4)	7 (26,9%)	3 (11,5%)	23 (88,5%)
Anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0)	4 (15,4%)	0 (0,0%)	26 (100,0)
Resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5)	5 (19,2%)	0 (0,0%)	26 (100,0)
Constipação (K59.0)	2 (7,7%)	1 (3,8%)	25 (96,2%)
Abdomen agudo (R10.0)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	26 (100,0)
Dispepsia (K30)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	26 (100,0)

Com relação às informações contidas no Manual do Investigador, apenas dois tipos de EA-GI não estavam descritos em qualquer dos documentos: abdômen

agudo (R10.0) e dispepsia (K30). Os demais tipos de EA-GI estavam citados. Vale destacar que dos 12 projetos que tiveram relato de náusea/vômitos (R11), 10 tinham esta situação descrita no Manual do Investigador (tabela 9). Todas as citações no Manual do Investigador estavam quantificadas quanto ao seu risco.

Tabela 9 - Relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) associados a descrição no Manual do Investigador, CEP/HCPA, 2010.

Tipo de EA-GI (CID-10)	Projetos com este tipo de EA-GI	Manual com informação	Manual sem informação
Náusea/vômitos (R11)	12 (46,1%)	10 (38,5%)	16 (61,5%)
Outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4)	9 (34,6%)	6 (23,1%)	20 (76,9%)
Alteração do hábito intestinal (R19.4)	7 (26,9%)	6 (23,1%)	20 (76,9%)
Anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0)	4 (15,4%)	2 (7,7%)	24 (92,3%)
Resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5)	5 (19,2%)	1 (3,8%)	25 (96,2%)
Constipação (K59.0)	2 (7,7%)	1 (3,8%)	25 (96,2%)
Abdomen agudo (R10.0)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	26 (100,0)
Dispepsia (K30)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	25 (96,2%)

Finalmente, no Projeto de Pesquisa foi constada uma situação semelhante a verificada com o TCLE. Apenas três tipos de EA-GI estavam descritos no Projeto de Pesquisa: náusea/vômitos (R11), alteração do hábito intestinal (R19.4) e anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0). Todas com quantificação de

risco em pelo menos um dos projetos. Todos os demais tipos de EA-GI não tiveram citação neste documento (tabela 10).

Tabela 10- Relatos de eventos adversos gastrintestinais (EA-GI) associados a descrição no Projeto de Pesquisa, CEP/HCPA, 2010.

Tipo de EA-GI (CID-10)	Projetos com este tipo de EA-GI	Projeto com informação	Projeto sem informação
Náusea/vômitos (R11)	12 (46,1%)	4 (15,4%)	22 (84,6%)
Outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4)	9 (34,6%)	0 (0,0%)	26 (100,0)
Alteração do hábito intestinal (R19.4)	7 (26,9%)	2 (7,7%)	24 (92,3%)
Aumento dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0)	4 (15,4%)	1 (3,8%)	25 (96,2%)
Resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5)	5 (19,2%)	0 (0,0%)	26 (100,0)
Constipação (K59.0)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	26 (100,0)
Abdomen agudo (R10.0)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	26 (100,0)
Dispepsia (K30)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	26 (100,0)

A carência de dados verificada na análise dos 26 projetos avaliados na presente dissertação, especialmente no TCLE, é semelhante a verificada em outros estudos, realizados anteriormente (8, 32, 37).

A náusea/vômitos (R11) estava quantificada no Manual e no Projeto. No Manual de nove diferentes protocolos havia a citação de risco associado, com valor médio de $20,8\% \pm 13,7\%$, variando de 4,8% a 50,0%. Em um dos projetos havia a citação de um risco de 2% para este tipo de situação.

As outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4) foi o único tipo de EA-GI que tinha risco quantificado em todos os documentos. No TCLE o risco estava quantificado em 5,0%, e em outro projeto em 6,4%. No Manual de seis protocolos este risco estava descrito com valor médio de 15,5%+18,1%, variando de 0,5% a 50,0%. No mesmo protocolo de pesquisa onde havia simultaneamente a informação no Manual e no TCLE os valores foram discrepantes. No Manual o risco estava quantificado em 19,7% e no TCLE em 5,0%.

A alteração do hábito intestinal (R19.4) foi o tipo de EA-GI com maior descrição quantitativa de risco, pois em cinco protocolos esta informação está presente, com cinco citações nos Manuais e seis nos Projetos. No Manual estavam descritos riscos que variavam de 1,2% a 22,6%, com média de 7,3%+9,3%. Nos Projetos a variação foi de 20,0% a 54,0%, com média de 37,3%+15,2%. Em dois protocolos houve simultaneamente a informação de risco. Novamente foram verificadas discordâncias entre os valores apresentados no Manual e no Projeto. Em um projeto o risco quantificado no Manual era de 1,2% e no Projeto de 38,0%, em outro Manual o risco era de 1,5% e no Projeto de 54,0%.

O aumento dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0) foi descrito quantitativamente em apenas quatro Manuais, variando de 10,0% a 29,3%, com valor médio de 14,8%+9,6%.

Os resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5) estava quantificado em apenas um Manual com um valor de 11,0%. Da mesma maneira, a constipação (K59.0) também estava descrita em um único Manual, com risco associado de 12,0%.

Os relatos de abdômen agudo (R10.0) e de dispepsia (K30) não tiveram qualquer citação nos documentos dos protocolos de pesquisa. Os três relatos foram coerentemente classificados como imprevistos, ou seja foram ocorrências que não tinham previsibilidade estabelecida quando da elaboração do projeto.

Nos estudos, anteriormente realizados, também foi verificada a carência de informações sobre quantificação de risco no TCLE (7). Da mesma forma, também foram verificadas diferenças entre os valores informados nos diferentes documentos de um mesmo projeto para a mesma situação de risco (37).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados obtidos ou calculados na presente dissertação é possível concluir que:

- 1) dos 110 projetos de pesquisa farmacológica em monitoramento no ano de 2010 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, apenas 26 (23,4%) projetos relataram eventos adversos gastrintestinais (EA-GI);
- 2) nestes 26 projetos foram identificados 63 relatos de EA-GI, com uma incidência que variou de 1 a 8 relatos por projeto, com uma mediana de 2 relatos;
- 3) as comorbidades foram citadas em oito (12,7%) dos 63 relatos de EA-GI, sendo a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) a mais frequente;
- 4) com relação a causalidade, a maioria (58,7%) dos EA-GI relatados foi considerada pelos pesquisadores como tendo alguma relação com a intervenção do estudo;
- 5) com relação a seriedade, a quase totalidade (92,1%) dos EA-GI comunicados foi classificada como sendo evento adverso sério;
- 6) o critério de seriedade mais freqüente foi a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização (61,9%). A maior associação deste critério foi com a comunicação de óbito (17,4%);
- 7) os documentos do protocolo de pesquisa aprovados - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Manual do Investigador e Projeto de Pesquisa - quando comparados com os relatos de EA-GI, tiveram carência de informações, especialmente o TCLE;

8) os riscos relatados nestes diferentes documentos não apresentaram uniformidade. Foram verificados valores discrepantes com relação aos riscos descritos para um mesmo tipo de situação.

As presentes conclusões, que corroboram as já verificadas em estudos anteriores sobre este mesmo tema, realizadas pelo mesmo grupo de pesquisa, evidenciam a necessidade de uma avaliação criteriosa dos Comitês de Ética em Pesquisa com relação à documentação dos protocolos de pesquisa a serem avaliados e dos relatos de eventos adversos a serem monitorados. O conjunto destas avaliações - prévia e continuada - devem sempre buscar a proteção adequada dos participantes dos projetos de pesquisa.

7 REFERÊNCIAS

1. Pedrosa APS, Tanaka RY, Brietske AP, Barone CR, Buttelli M, Prezzi F, et al. Programa de monitoramento de riscos e eventos adversos: a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Revista HCPA [abstract]. 2009;29(supl):21.
2. Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APK, Gazzalle A. Eventos Adversos Graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. Revista Gaúcha de Enfermagem. 2004;25(2):202-6.
3. Conferência Internacional de Harmonização (ICH): Manual para boa prática clínica. 1998.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária(ANVISA). Conceitos de farmacovigilância: Eventos Adversos Sérios. Brasília-DF. 2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito_glossario.htm#. 2011 [cited 2011 15 dez]; Available from:
5. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996: Diretrizes e normas regulamentares de pesquisa envolvendo seres humanos [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2011 dez 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res19696.htm>.
6. Ministério da Saúde. 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 2011 dez 15]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res25197.htm>.
7. Wollmann L, Bittencourt VC, Pedrosa APS, Costa LS, Goldim JR. Monitoramento e Avaliação de Eventos Adversos: a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev HCPA. 2007;27(3):62-5.
8. Marodin G. Riscos de eventos adversos gastrintestinais nos projetos de pesquisa de fármacos envolvendo seres humanos [Tese de doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

9. WMA. World Medical Association. Declaração de Helsinki. 2000.
10. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 01/88: Normas de Pesquisa em Saúde. Brasília-DF; 1988.
11. Goldim JR. Manual de Iniciação à Pesquisa em Saúde. Porto Alegre: Dacasa; 2000.
12. Bennett PN. Detecting adverse reactions to drugs. Hum Toxicol. 1988;7(5):465-7.
13. MERCOSUL GMC. RES. Nº 129 /96. 1996 [cited 2012 19 jan]; Available from:
14. OMS. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. In: DA ICP-APH, FARMACÊUTICA R, editors. República Dominicana: Organização Pan-americana da Saúde; 2005. p. 88.
15. CONEP. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. 1996 [cited 2012 11 jan]; Available from:
16. Goldim JR. Ética Aplicada à Pesquisa em Saúde 2005 [cited 2012 18 jan]; Available from:
17. Goldim JR. Risco. Bioética 2001 [cited 2011 17 out]; Available from:
18. Goldim JR. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. Revista HCPA. 2007;27(1):66-73.
19. Goldim JR, Clotet J, JP R. Adequacy of informed consent in research carried out in Brazil. Eubios Journal of Asian and International Bioethics. 2007;17:177-80.
20. Lloyd A, Hayes PD, Bell PRF, Naylor AR. The role of risk and benefit perception in informed consent for surgery. Med Decis Making. 2001;21((2)):141-9.
21. Goldim JR. Princípio da Precaução. 2002 [cited 2011. 15 dez]; Available from:
22. Jonas H. Reflexões filosóficas sobre a experimentação com seres humanos. Ética, medicina e técnica. Lisboa: Veja; 1994. p. 117-69.

23. Shrader-Frechette K. Ethics of scientific research. Boston: Rowman & Littlefield. 1994:p. 105.
24. Giddens A. Modernidade e identidade. Rio de Janeiro: Jorge Zahar; 2002.
25. WHO. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva. ; 2002.
26. Kaufman DW, S. S. Epidemiological assessment of drug-disease. **Lancet**. 2000(356):p. 1339- 43.
27. CIOMS. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs. Working Group III. Geneva: WHO; 1995.
28. Naranjo C, Busto U, Seliers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239-45.
29. Pearson T, Pittman D, Longley J, Grapes T, Vigliotti D, Mullis S. Factors associated with preventable adverse drugs reactions. Am J Hosp Pharm. 1994;51:2268-71.
30. Marodin G, Goldim JR. Confusões e ambiguidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2009;43 (3):690-6.
31. OMS. Monitorização da Segurança de Medicamentos: Diretrizes para a Criação e Funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília DF; 2005.
32. Pedroso APS. Riscos de eventos adversos gastrintestinais graves descritos apenas nos termos de consentimento livre e esclarecido de projetos de pesquisa farmacológica envolvendo seres humanos [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Leopoldo: Universidade do Vale do Rio dos Sinos; 2009.
33. Henneck I, Camargo A, Ferreira M. Reações Adversas a Medicamentos. In: Fuchs F, Wanmacher L, Ferreira M, editors. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 73-85.

34. Medeiros EAS, Bakowski E, Sassi SJG, Destra AS. Eventos adversos relacionados à profilaxia anti-retroviral em acidentes ocupacionais. Rev Saúde Pública [online]. 2007;41(2).
35. OMS. CID-10 - Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. São Paulo: EDUSP; 2008.
36. Pedroso APS, Goldim JR. Riscos de eventos adversos graves gastrintestinais descritos apenas nos termos de consentimentos livre e esclarecido de pesquisas farmacológicas envolvendo seres humanos. Revista HCPA [abstract]. 2009;29(supl):21.
37. Gonzaga DM. Risco diferencial das intervenções de projetos de pesquisa clínica farmacológica [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Leopoldo: Universidade do Vale do Rio dos Sinos; 2009.
38. Tanaka RY. Comparação dos Riscos Previstos com os Eventos Adversos Gastrintestinais relatados em Projetos de Pesquisa Farmacológica [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.

8 APÊNDICE

Artigo Original

Características dos Eventos Adversos Gastrointestinais em Pesquisa Farmacológica

Ana Paula da Silva Pedroso

José Roberto Goldim

Submetido
RAMB - Revista da Associação Médica Brasileira
Qualis: B3

Titulo

Características dos Eventos Adversos Gastrintestinais em Pesquisa Farmacológica

Characteristics of Gastrointestinal Adverses Events in Pharmacology Research

Ana Paula da Silva Pedroso

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

José Roberto Goldim

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Serviço de Bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350 Prédio 12 laboratório 12213

90035-903 Porto Alegre/Brasil

Resumo

Introdução: A pesquisa farmacológica envolvendo seres humanos é fundamental na geração de novos conhecimentos, pois traz benefícios à assistência, porém apresenta riscos. Conforme o Manual para Boas Práticas em Pesquisa Clínica, Evento Adverso (EA) é qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida pelo participante da pesquisa ou sujeito em investigação clínica com fármacos e que não possui, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. **Objetivo:** Verificar as características dos Eventos Adversos relacionados aos riscos gastrintestinais mais freqüentes em pesquisas farmacológicas. **Métodos:** Trata-se de um estudo de casos incidentes. Foram avaliados os relatos de EA comunicados ao CEP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de janeiro a dezembro de 2010. Foram monitorados 110 diferentes projetos de pesquisa farmacológica com 8179 relatos de EA avaliados. **Resultados:** Da amostra de 26 diferentes projetos, foram relatados 63 ocorrências de EA gastrintestinais (EA-GI), sendo a náusea e vômitos os mais freqüentes. Estes EA-GI comparativamente aos riscos descritos não estavam adequadamente descritos nos documentos dos protocolos de pesquisa. **Conclusão:** As presentes conclusões evidenciam a necessidade de uma avaliação criteriosa dos Comitês de Ética em Pesquisa com relação à documentação dos protocolos de pesquisa a serem avaliados e dos relatos de eventos adversos a serem monitorados. O conjunto destas avaliações - prévia e continuada - devem sempre buscar a proteção adequada dos participantes dos projetos de pesquisa.

Palavras-Chave: Pesquisa Farmacológica. Ética em Pesquisa. Risco. Efeitos Adversos.

Summary

Background: Human pharmacological research is essential for the generation of new knowledge in order to generate benefits in health care, but risks are associated. According to the Handbook for Good Clinical Practice (GCP), Adverse Event (AE) is 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. Objective: To evaluate the characteristics of adverse events (AEs) related to the most cited gastroenterological risks in pharmacological research protocols. Methods: An incident cases study was performed. We assessed reports of adverse events reported to the Hospital de Clinicas de Porto Alegre Research Ethics Committee from January to December 2010. In the last twelve months have been monitored more than 110 different pharmacological research projects with a cumulative 8,179 adverse event reports evaluated. Results: The sample involved 26 different projects in 2010 (Jan-Dec), 63 occurrences were reported as EA-GI. The EA-GI more frequent was nausea / vomiting The reports occurred in other associated centers totaling 87.3% and 12.7% at HCPA. Conclusions: These findings highlight the need for a careful evaluation of the Research Ethics Committee specially when documents of research protocols were evaluated and when adverse events reports were monitored. All these evaluations - prior and ongoing - should always seek appropriate protection of participants in research projects.

Keywords: Pharmacological Research. Research Ethics. Risk. Adverse Effect

Introdução

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 (1).

Conforme o Manual para Boas Práticas em Pesquisa Clínica (GCP), Evento Adverso (EA) é qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida pelo participante da pesquisa ou sujeito em investigação clínica com fármacos e que não possui, necessariamente, uma relação causal com este tratamento (2).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que tem desenvolvido ações no sentido de monitorar os eventos adversos ocorridos em projetos de pesquisa (3), conceitua “Evento Adverso Sério (EAS) como sendo qualquer ocorrência médica desfavorável resultando em: morte; ameaça ou risco de vida; hospitalização prolongada ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, excetuando-se as cirurgias eletivas e as internações previstas no protocolo; incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita ou defeito de nascimento e a ocorrência medica significativa”(4).

Segundo a Resolução CNS 196/96 e 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) tem como umas de suas atribuições: revisar todos os protocolos de pesquisa submetidos a ele, monitorar a ocorrência de EAs encaminhados pelo investigador no transcorrer do estudo e, dessa forma, garantir a proteção dos participantes da pesquisa (5) (6).

O Protocolo de pesquisa é composto pelo o projeto, o manual do investigador e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Estes documentos devem apresentar adequadamente descritos, os EAs comunicados em estudos clínicos com o fármaco investigado, 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 riscos de eventos adversos importantes (frequentes ou graves), já comunicados, e suas probabilidades de ocorrência, baseados em estudos preliminares e de fases clínicas anteriores (7).

Na base PUBMED, utilizando as palavras-chave ADVERSE AND ETHICS COMMITTEE, não foram localizados artigos com dados sobre monitoramento de eventos adversos em séries de projetos de pesquisa.

A linha de pesquisa de Monitoramento e Avaliação de Riscos e Eventos Adversos do Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre produziu, desde 2002, inúmeros estudos nesta área (1, 8-11).

O presente trabalho levantou as características dos eventos adversos relacionados aos riscos gastroenterológicos mais citados em protocolos de pesquisa farmacológica que foram relatados ao CEP/HCPA no ano de 2010.

Método

Foi realizado um estudo de casos incidentes com o conjunto dos eventos adversos gastrintestinais relatados ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA no período de janeiro a dezembro de 2010, utilizando a base de dados do sistema GPPG 8.0. Nos últimos doze meses foram monitorados 110 diferentes projetos de pesquisa farmacológica com um acumulado de 8179 relatos de eventos adversos avaliados (12). Foram incluídos os relatos relacionados aos riscos gastrintestinais mais freqüentemente citados nos protocolos de pesquisa: 14,1% para náusea e vômito (R11); 6,5% para alteração do hábito intestinal (R19.4); 5,7% para aumento dos níveis de transaminases e de desidrogenase láctica (R74.0); 4,9% para outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4); 3,5% para flatulência e afecções correlatas (R14); 3,3% para constipação (K59.0); 3,1% para dispepsia (K30); e 3,0% para resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5) (8).

Os dados foram analisados utilizando o *Statistical Package For The Social Sciences* (SPSS) versão 18. O nível de significância estabelecido é de 5% ($P < 0,05$).

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (100203).

Resultados e Discussão

Dos 110 projetos de pesquisa monitorados pelo CEP/HCPA ao longo de 2010, apenas 26 (23,4%) apresentaram algum EA-GI. Estes 26 projetos, de 11 diferentes especialidades médicas, foram aprovados pelo CEP/HCPA no período de 2006 a 2009. Nestes projetos foram notificadas 63 ocorrências de eventos adversos gastrointestinais, sendo que apenas 12,7% ocorreram no HCPA. A especialidade que mais comunicou EA-GI foi a Oncologia. Esta característica vem se mantendo desde a década de 1990 (1).

Nestes 26 projetos a incidência de relatos de EA-GI variou de 1 a 8 notificações ao longo de 2010. A mediana foi de dois relatos e a média de $2,35 \pm 1,98$ relatos por projeto. Um estudo anterior, que avaliou os EA-GI em 22 projetos de pesquisa no realizados no período 2004-2009, foram acompanhados 312 EA-GI, ou seja, uma média de 52 eventos/ano (11). Ajustando este valor ao número de projetos acompanhados no período, ocorreram, em média, 2,36 EA-GI/projeto/ano. Estes dados são semelhantes aos verificados na presente dissertação, demonstrando que existe um padrão de ocorrência destes eventos.

Na amostra de 26 projetos com relatos de EA-GI em 2010, a notificação mais frequente foi a de náusea/vômitos (CID R11) com 21 (33,3%) das ocorrências. Vale destacar que a flatulência e afecções correlatas (CID R14), apesar de constar na lista de tipos de EA-GI com maior risco (8), não teve qualquer notificação neste período, assim como o abdomen agudo, que não constava na lista, teve duas ocorrências (3,23%) (tabela 1).

Tabela 1– Tipos de eventos adversos gastrointestinais (EA-GI) relatados em 26 projetos de pesquisa farmacológica, CEP/HCPA, 2010.

Tipo de EA-GI (CID-10)	N	fr (%)
Náusea/vômitos (R11)	21	33,3
Outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4)	12	19,0
Alteração do hábito intestinal (R19.4)	10	15,9
Anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0)	9	14,3
Resultados anormais de estudos de função hepática (R94.5)	6	9,5
Constipação (K59.0)	2	3,2
Abdomen agudo (R10.0)	2	3,2
Dispepsia (K30)	1	1,6
Total	63	100,0

Comparando os resultados atuais com os do estudo que avaliou os EA-GI no período 2004-2009, é possível verificar que, em ambas amostras, o evento mais freqüente foi náusea/vômitos. Os quatro tipos de EA-GI mais relatados na presente dissertação também o foram na série de 2004-2009. Na presente dissertação foram comunicados dois eventos de abdômen agudo, que não tiveram qualquer notificação no período 2004-2009. Em contrapartida, naquele período houve a notificação de outros cinco tipos diferentes de EA-GI que não foram notificados em 2010 (11).

Em relação a previsibilidade, apenas oito (12,7%) dos 63 eventos adversos foram considerados como sendo previstos na sua notificação. Em 26 (41,3%) comunicações foi referido que os eventos eram não previstos, em 27 (42,9%) como “não se sabe”. Duas (3,2%) comunicações não foram classificadas quanto à previsibilidade. Verificando os documentos dos protocolos de pesquisa foi possível constatar que 29 (46,0%) dos EA-GI eram previstos e 34 (54,0%) eram imprevistos. Houve uma discrepância na classificação das notificações em todas as categorias utilizadas. Não houve associação entre a notificação e as informações contidas nos documentos ($X^2=3,99$, $gl=2$, $p>0,05$ NS). No estudo dos EA-GI ocorridos de 2004 a 2009, a taxa de previsibilidade nas notificações dos eventos foi de 46,5% e de 83,7% quando avaliados os documentos do protocolo de pesquisa (11). Estes valores foram superiores aos verificados no presente estudo, porém mantém a mesma característica de subnotificação quanto a previsibilidade.

Quanto à causalidade, 37 (58,7%) EA-GI foram classificados como tendo alguma relação com a droga em estudo, sendo 30 (47,6%) como possivelmente relacionados e sete (11,1%) como relacionados à intervenção do estudo. Os demais 25 (39,7%) eventos adversos comunicados foram considerados como não relacionados à intervenção e uma (1,6%) notificação não foi classificada. Na série de EA-GI de 2004 a 2009, a taxa de eventos classificados como tendo alguma relação com a intervenção do estudo foi semelhante a de 2010, com valor de 55% (11).

Quanto à seriedade, dos 63 eventos adversos relatados, 58 (92,1%) foram considerados como sendo sérios. Os demais cinco relatos não informaram a classificação do EA-GI quanto a seriedade. Este valor era esperado, pois dentre os eventos adversos esperados, apenas os sérios tem necessidade de ser comunicados ao CEPs. O critério de seriedade mais frequentemente relatado foi a hospitalização ou prolongamento da hospitalização, com 39 (61,9%) ocorrências (tabela 2). Todos os EA-GI comunicados entre 2004 e 2009 foram classificados como sendo sérios (11). Nesta série de EA-GI o critério mais utilizado para a seriedade também foi o da hospitalização ou prolongamento da hospitalização, com 52,5% de ocorrência.

Tabela 2 – Critérios de seriedade descritos nos relatos de 63 eventos adversos gastrointestinais (EA-GI) ocorridos em 26 projetos de pesquisa farmacológica, CEP/HCPA, 2010.

Critério de Seriedade	N	fr (%)*
Risco à vida	2	3,2
Hospitalização ou prolongamento da hospitalização	39	61,9
Incapacidade persistente ou significativa	2	3,2
Morte	15	23,8
Anomalia Congênita	6	9,5
Ocorrência Médica Significativa	17	26,9

* Como pode ocorrer mais de um critério por relato de evento adverso, a soma das frequências relativas ultrapassa o valor de 100%.

Comparando o conteúdo dos relatos de EA-GI encaminhados ao CEP/HCPA em 2010, com os documentos contidos nos protocolos de pesquisa aprovados, como o TCLE, o Manual do Investigador e o Projeto de Pesquisa, foi possível constatar que há uma grande carência de informação prévia sobre estas ocorrências.

No TCLE a falta de informação variou de 80,8% a 100,0% dos 26 projetos envolvidos. Dos oito diferentes tipos de relatos de EA-GI, apenas três tinham alguma menção no texto do TCLE: náusea/vômitos (R11), outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4) e alteração do hábito intestinal (R19.4). Somente a referência a outras dores abdominais e as não especificadas (R10.4) estava descrita no TCLE com a quantificação de risco previsto. Em um dos TCLEs estava descrito o risco de 5% para este tipo de situação (tabela 8).

Com relação às informações contidas no Manual do Investigador, apenas dois tipos de EA-GI não estavam descritos em qualquer dos documentos: abdomen agudo (R10.0) e dispepsia (K30). Os demais tipos de EA-GI estavam citados. Vale destacar que dos 12 projetos que tiveram relato de náusea/vômitos (R11), 10 tinham esta situação descrita no Manual do Investigador (tabela 9). Todas as citações no Manual do Investigador estavam quantificadas quanto ao seu risco.

Finalmente, no Projeto de Pesquisa foi constada uma situação semelhante a verificada com o TCLE. Apenas três tipos de EA-GI estavam descritos no Projeto de Pesquisa: náusea/vômitos (R11), alteração do hábito intestinal (R19.4) e anormalidade dos níveis de enzimas hepáticas (R74.0). Todas com quantificação de risco em pelo menos um dos projetos. Todos os demais tipos de EA-GI não tiveram citação neste documento (tabela 10).

A carência de dados verificada na análise dos 26 projetos avaliados na presente dissertação, especialmente no TCLE, é semelhante a verificada em outros estudos, realizados anteriormente (8-10).

Conclusões

Com base nos dados obtidos ou calculados no presente estudo é possível concluir que:

- 1) dos 110 projetos de pesquisa farmacológica em monitoramento no ano de 2010 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, apenas 26 (23,4%) projetos relataram eventos adversos gastrintestinais (EA-GI);
- 2) nestes 26 projetos foram identificados 63 relatos de EA-GI, com uma incidência que variou de 1 a 8 relatos por projeto, com uma mediana de 2 relatos;
- 3) com relação a causalidade, a maioria (58,7%) dos EA-GI relatados foi considerada pelos pesquisadores como tendo alguma relação com a intervenção do estudo;
- 5) com relação a seriedade, a quase totalidade (92,1%) dos EA-GI comunicados foi classificada como sendo evento adverso sério;
- 6) o critério de seriedade mais freqüente foi a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização (61,9%). A maior associação deste critério foi com a comunicação de óbito (17,4%);
- 7) os documentos do protocolo de pesquisa aprovados - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Manual do Investigador e Projeto de Pesquisa - quando comparados com os relatos de EA-GI, tiveram carência de informações, especialmente o TCLE;

As presentes conclusões, que corroboram as já verificadas em estudos anteriores sobre este mesmo tema, realizadas pelo mesmo grupo de pesquisa, evidenciam a necessidade de uma avaliação criteriosa dos Comitês de Ética em Pesquisa com relação à documentação dos protocolos de pesquisa a serem avaliados e dos relatos de eventos adversos a serem monitorados. O conjunto destas avaliações - prévia e continuada - devem sempre buscar a proteção adequada dos participantes dos projetos de pesquisa.

Agradecimentos

À CAPES e ao FIPE/HCPA pelo apoio financeiro para a realização do estudo.

Referências Bibliográficas

1. Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APK, Gazzalle A. Eventos Adversos Graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2004;25(2):202-6.
2. Conferência Internacional de Harmonização (ICH): Manual para boa prática clínica. 1998.
3. Nishioka SdA, Sá PFGd. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52 (1):60-2.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária(ANVISA). Conceitos de farmacovigilância: Eventos Adversos Sérios. Brasília-DF. 2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito_glossario.htm#. 2011 [cited 2011 15 dez]; Available from:
5. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996: Diretrizes e normas regulamentares de pesquisa envolvendo seres humanos [legislação na Internet]. Porto Alegre: Bioética; 2007 [citado 2011 dez 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res19696.htm>.
6. Ministério da Saúde. 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 2011 dez 15]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res25197.htm>.
7. Wollmann L, Bittencourt VC, Pedroso APS, Costa LS, Goldim JR. Monitoramento e Avaliação de Eventos Adversos: a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA*. 2007;27(3):62-5.
8. Marodin G. Riscos de eventos adversos gastrintestinais nos projetos de pesquisa de fármacos envolvendo seres humanos [Tese de doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
9. Gonzaga DM. Risco diferencial das intervenções de projetos de pesquisa clínica farmacológica [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Leopoldo: Universidade do Vale do Rio dos Sinos; 2009.

10. Pedroso APS. Riscos de eventos adversos gastrintestinais graves descritos apenas nos termos de consentimento livre e esclarecido de projetos de pesquisa farmacológica envolvendo seres humanos [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Leopoldo: Universidade do Vale do Rio dos Sinos; 2009.
11. Tanaka RY. Comparação dos Riscos Previstos com os Eventos Adversos Gastrintestinais relatados em Projetos de Pesquisa Farmacológica [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.
12. Pedroso APS, Tanaka RY, Brietske AP, Barone CR, Buttelli M, Prezzi F, et al. Programa de monitoramento de riscos e eventos adversos: a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Revista HCPA [abstract]. 2009;29(supl):21.

Submission Confirmation

1 message

Revista da Associação Médica Brasileira <jamb@amb.org.br>

Wed, Jan 25, 2012 at 7:54 PM

To: jrgoldim@gmail.com

Dear Goldim,

We have received your article "Características dos Eventos Adversos Gastrintestinais em Pesquisa Farmacológica" for consideration for publication in Revista da Associação Médica Brasileira.

Your manuscript will be given a reference number once an editor has been assigned.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/ramb/>
2. Enter these login details:
Your username is: jrgoldim

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/ramb/automail_query.asp

3. Click [Author Login]
This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Revista da Associação Médica Brasileira

Please note that the editorial process varies considerably from journal to journal. To view a sample editorial process, please click here:

http://ees.elsevier.com/eeshelp/sample_editorial_process.pdf

For any technical queries about using EES, please contact Elsevier Author Support at authorsupport@elsevier.com

Global telephone support is available 24/7:

For The Americas: [+1 888 834 7287](tel:+18888347287) (toll-free for US & Canadian customers)

For Asia & Pacific: [+81 3 5561 5032](tel:+81355615032)

For Europe & rest of the world: [+353 61 709190](tel:+35361709190)

9 ANEXOS

9.1 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 100203 **Versão do Projeto:** 21/05/2010

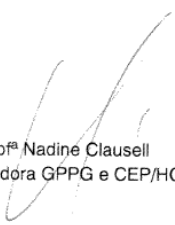
Pesquisadores:

RAQUEL YURIKA TANAKA
ANA PAULA DA SILVA PEDROSO
JOSE ROBERTO GOLDIM

Título: Evento Adversos em Projetos de Pesquisa Farmacológica: incidência dos relatos de eventos adversos relacionados aos riscos gastrintestinais mais citados nos protocolos de pesquisa.

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/HCPA.

Porto Alegre, 03 de agosto de 2010.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

9.2 Formulário de Comunicação de Evento Adverso do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Monitoramento de Riscos e Eventos Adversos

Projeto:
 Pesquisador Responsável:
 TÍTULO DO PROJETO:

EVENTO:

Tipo de Relato:

Id. do Paciente:	Nº do Evento:	<input type="checkbox"/> No HCPA <input type="checkbox"/> Fora do HCPA <input type="checkbox"/> Outros Projetos	Data do encaminhamento: <input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>		Data do evento: <input type="text"/>

O evento era previsto? Sim Não Não se sabe

Na opinião do pesquisador o evento é relacionado a droga/tratamento ou intervenção proposta pelo estudo? Sim Não Possivelmente

CONSEQÜÊNCIA INFORMADA DO EVENTO

<input type="checkbox"/> Morte Data: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Incapacidade persistente ou significativa
<input type="checkbox"/> Risco de vida	<input type="checkbox"/> Anomalia congênita
<input type="checkbox"/> Hospitalização ou prolongamento de internação	<input type="checkbox"/> Intervenção médica para prevenir um dos desfechos acima
<input type="checkbox"/> Outro: <input type="text"/>	

POSICIONAMENTO DO PESQUISADOR

A pessoa envolvida foi devidamente encaminhada para atendimento? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> não informado	O evento indica novos riscos para outros participantes que não haviam sido previstos no projeto? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica <input type="checkbox"/> Informado
--	---

Quais medidas necessárias para proteção dos participantes? <input type="checkbox"/> exames <input type="checkbox"/> visitas de acompanhamento <input type="checkbox"/> alteração da rotina de pesquisa <input type="checkbox"/> outros <input type="checkbox"/> não se aplica	A pesquisa deve <input type="checkbox"/> continuar <input type="checkbox"/> ser interrompida <input type="checkbox"/> não se aplica <input type="checkbox"/> Não informado
---	--

Deve haver alteração do Termo de Consentimento? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica <input type="checkbox"/> Não informado	No caso de haver alteração, esta deve ser comunicada a todos os participantes? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica <input type="checkbox"/> Não informado
--	---

Se houver necessidade de alteração do projeto ou do Termo de Consentimento, estas novas versões já foram encaminhadas ao CEP/HCPA?
 Sim Não Não se aplica Não informado

PROJETO:

<input type="checkbox"/> não iniciado:
<input type="checkbox"/> em andamento, incluindo participantes
<input type="checkbox"/> em andamento, encerrada a inclusão de participantes no HCPA
<input type="checkbox"/> Projeto Concluído

POSICIONAMENTO DO CEP/HCPA

Projeto <input type="checkbox"/> pode ter continuidade <input type="checkbox"/> deve ser interrompido <input type="checkbox"/> Não se aplica	Solicitações <input type="checkbox"/> novo Termo de Consentimento <input type="checkbox"/> nova versão do projeto <input type="checkbox"/> comunicação a todos os participantes <input type="checkbox"/> outra <input type="checkbox"/> sem solicitações <input type="checkbox"/> mais informações do pesquisador
---	--

Obs.: