

Confusões e ambigüidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica

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

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

Gabriela Marodin¹, José Roberto Goldim²

RESUMO

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

DESCRIPTORIOS

Pesquisa biomédica.
Ética em pesquisa.
Bioética.
Sujeitos da pesquisa.

ABSTRACT

It is quite common to consider the terms *ambiguous* and *confusing* as synonyms. Confusing information brings together various data with similar meanings. In ambiguous information, on the other hand, several meanings are assigned to a single word. Excessive information also generates ambiguity; therefore, a concise, clear language is demanded. The term *adverse event* (AE) is defined as any inconvenient medical occurrence suffered by a subject during a clinical investigation research. Confusion and ambiguity in the use of words may generate relevant consequences in the appraisal of AEs. The objective of this present theoretical study is to harmonize the vocabulary applied in the characterization of risks and in the communication of AEs in clinical research processes. AEs may be classified according to their predictability, frequency, gravity, causality, and severity. Regulatory documents usually address AEs in their severity and causality aspects. Vocabulary conformity in the communication of AEs is an essential step towards avoiding inaccurate use of words with confused or ambiguous meanings.

KEY WORDS

Biomedical research.
Ethics, research.
Bioethics.
Research subjects.

RESUMEN

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

DESCRIPTORIOS

Investigación biomédica.
Ética en investigación.
Bioética.
Sujetos de investigación.

¹ Doutora em Gastroenterologia/Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. MSc em Educação, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil. gabriela.marodin@gmail.com ² Doutor em Bioética/Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia/Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência e Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil. jgoldim@hcpa.ufrgs.br

INTRODUÇÃO

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

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

Em 1993 foram publicadas as Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos pelo *Concil for International Organizations of Medicinal Sciences* (CIOMS)⁽³⁾, em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS), que foram revisadas no ano de 2002⁽⁴⁾. Em 1996, no Brasil, a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96 estabelece, no item V.4, que

O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição deverá ser informado de todos os efeitos adversos, ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo⁽²⁾.

A Resolução CNS 251/97 sobre as normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, no item III.2.d, diz que o pesquisador responsável deverá *comunicar ao CEP a ocorrência de efeitos colaterais e/ou de reações adversas não esperadas*⁽⁵⁾.

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

CONFUSÕES E AMBIGÜIDADES

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

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

Os EAs, quanto à gravidade, são classificados em leves, moderados, graves e letais⁽⁷⁾, de acordo com a intensidade das intercorrências verificadas. Diferentes autores confundem essa classificação com a de seriedade, que engloba os EAs sérios e não-sérios, que são assim classificados em função da conseqüência resultante desse evento. Um EA sério implica em morte, hospitalização, prolongamento da hospitalização, ou outra conseqüência relevante do ponto de vista médico, incluindo deficiência/incapacidade persistente ou significativa, e anomalia congênita/malformação⁽¹⁾. O termo *grave* é freqüentemente usado para descrever a intensidade (gravidade) de um evento específico (como no infarto miocárdico leve, moderado, ou grave); entretanto, o próprio evento pode ter um significado clínico relativamente menor (como cefaléia grave). Isso não é o mesmo que *sério*, que se baseia no resultado do paciente/evento, ou nos critérios de ação associados habitualmente com eventos que apresentem uma ameaça à vida, ou ao funcionamento do organismo de um paciente. Então, podemos ter um EA de intensidade grave (náusea grave), que não teve nenhum desfecho aplicado ao termo EA sério, portanto, evento clínico de baixa repercussão, dito não-sério. Já, um EA de intensidade moderada, que resulte em hospitalização, é considerado sério.

EVENTOS ADVERSOS

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

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

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

A reação adversa inesperada ao fármaco é uma reação de natureza, ou gravidade não consistente com a informa-

ção aplicável ao produto em questão (ex.: Brochura do Investigador para produtos sob investigação, ainda não aprovados, ou bula/resumo das características do fármaco para produtos aprovados⁽¹⁾).

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

Classificação dos eventos adversos (EAs)

No que tange aos eventos adversos, estes podem ser classificados quanto à previsibilidade, frequência, gravidade/severidade, causalidade e seriedade (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação dos Eventos Adversos - Porto Alegre - 2007

EVENTOS ADVERSOS					
Antes			Depois		
Previsibilidade	Frequência	Gravidade / Severidade	Causalidade		
			Seriedade		
Previsíveis Já relatados em outros estudos	Muito raro < 0,01%	Leve Curta duração	OMS	NARANJO	Não sério
	Raro ≥ 0,01% e < 0,1%	Não requer suspensão do medicamento, nem tratamento específico	Definida	Definida	Sério
Imprevisíveis Desconhecidos (Incerteza)	Incomum ≥ 0,1% e < 1%	Sem provocar ou prolongar hospitalização	Provável	Provável	Prolongamento da hospitalização
	Comum ≥ 1% e < 10%	Moderada Modificação terapêutica Sem necessidade de suspensão do medicamento	Possível	Possível	Hospitalização
	Muito comum ≥ 10%	Pode provocar ou prolongar hospitalização	Improvável Condicional Não classificável Classificável	DUVIDOSA	Morte
	Não quant. Chance	Requer tratamento específico			Outro
		Grave Potencialmente fatal			
	Letal Contribuem para morte				

Eventos adversos quanto à previsibilidade

Em relação à previsibilidade, os eventos adversos previstos são aqueles que já estão descritos na literatura, na monografia do produto, no manual do investigador, ou no

protocolo do estudo. Evento adverso imprevisto é aquele que ainda não está descrito, incluindo eventos que possam ser sintomaticamente e fisiopatologicamente relacionados a outro já descrito, mas que diferem desse evento pelo grau de gravidade e especificidade.

Eventos adversos quanto à frequência

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

Eventos adversos quanto à gravidade ou severidade

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

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

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

Eventos adversos quanto à causalidade

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

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

ta da suspensão do uso do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológica, ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução satisfatória, se necessário⁽¹⁴⁾.

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

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

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

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

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

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

Eventos adversos quanto à seriedade

A classificação de seriedade engloba os eventos adversos sérios e não-sérios, que são assim classificados em função da consequência resultante desse evento. Um evento adverso sério implica em morte, hospitalização, prolongamento da hospitalização, ou outra consequência relevante do ponto de vista médico⁽¹⁾. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 39, de 5 de junho de 2008, no item X, os eventos adversos sérios são definidos como aqueles em que resultem qualquer experiência adversa com fármacos, ou produtos biológicos, ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos: óbito; evento adverso potencialmente fatal (aquele que, na opinião do notificante, coloca o

indivíduo sob risco imediato de morte devido ao evento adverso ocorrido); incapacidade/invalidez persistente ou significativa; exige internação hospitalar do paciente ou prolonga internação preexistente; anomalia congênita ou defeito de nascimento⁽¹⁵⁾. Um evento adverso não sério é qualquer evento adverso, que não preenche os critérios de evento adverso sério.

PESQUISA DE NOVOS FÁRMACOS: RISCOS ASSOCIADOS

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

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

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

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

Os estudos Fase II iniciais (fase IIa) utilizam doses do fármaco já testados como seguros em estudos Fase I. Tramam-se de estudos que visam avaliar a tolerabilidade e segurança deste novo fármaco⁽¹⁸⁾. As amostras são pequenas e com medidas de controle rigorosas⁽¹⁷⁾.

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

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

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

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

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

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

De acordo com o item I.4 da Resolução CNS 251/97⁽⁵⁾,

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

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

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

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

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

Com a execução do projeto surgem os EAs, ditos atuais. A avaliação do risco precede este momento e permite verificar se aquele EA já foi relatado, e, portanto, previsível, ou se não havia sido relatado, estando no campo da incerteza. Os EAs já relatados podem ser classificados de acordo com a frequência, em muito comuns, comuns, incomuns, raros e muito raros⁽¹²⁾; bem como em relação à gravidade ou severidade, segundo a intensidade do evento, podendo ser leve, moderado, grave ou letal⁽⁷⁾. Já o monitoramento ocorre ao longo da execução do projeto, permitindo classificar o evento ocorrido (real) quanto à causalidade, baseada na relação retrospectiva causa/efeito, podendo se estabelecer a associação causal entre o fármaco e o evento adverso ocorrido, nas seguintes categorias propostas pela OMS: definida, provável, possível, improvável, condicional e não-classificável⁽¹⁴⁾. Baseado na consequência/desfecho que resultou, este evento pode ser classificado de acordo com a seriedade em não-sério, ou sério que provoca prolongamento da hospitalização, hospitalização, morte, outro evento significativo do ponto de vista médico⁽¹⁾ (Figura 1).

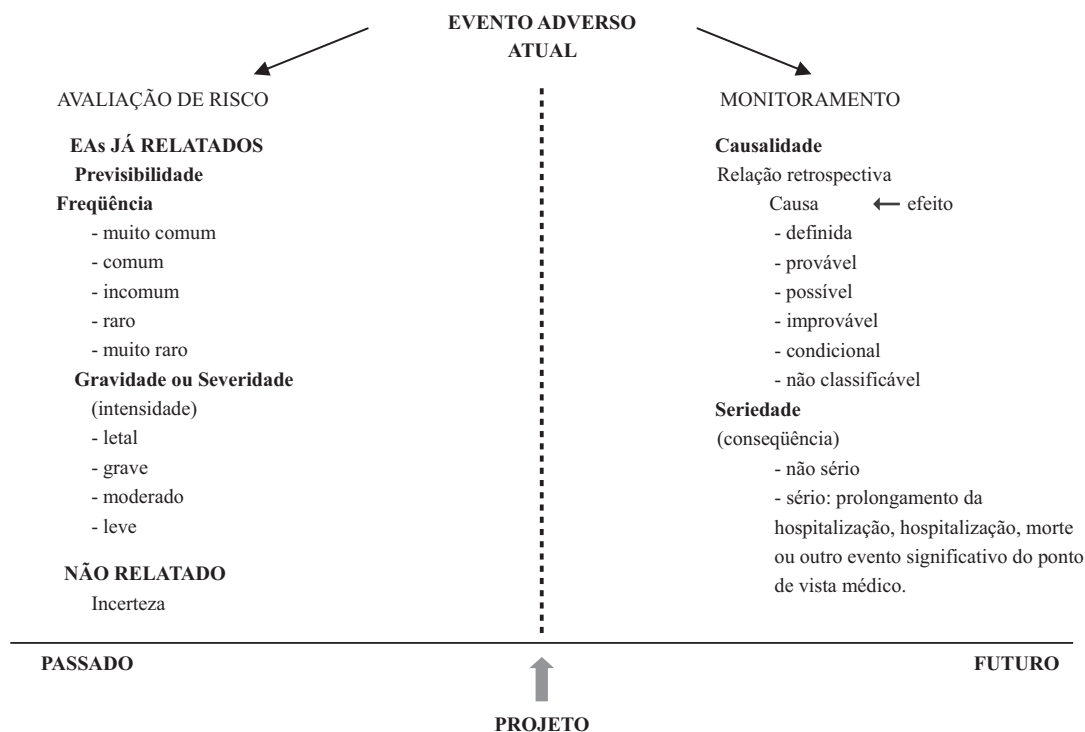


Figura 1 - Relação entre tempo e evento adverso - Porto Alegre - 2007

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

Nos projetos de pesquisas científicas de fármacos, não podemos perder de vista o risco real, o risco previsto e o

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

CONCLUSÃO

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

Na maioria das vezes, mesmo em documentos regulatórios, os EAs são definidos em função da sua seriedade e causa-

lidade. A importância da harmonização do vocabulário na comunicação de EAs é fundamental para evitar a utilização equivocada de palavras com sentido confuso ou ambíguo.

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

REFERÊNCIAS

1. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice. London; 2002.
2. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Bioética*. 1996;4(2 Supl):15-25.
3. World Health Organization (WHO). Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva; 1993.
4. World Health Organization (WHO). Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva; 2002.
5. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 251, de 7 de agosto de 1997. Dispõe sobre normas de pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos [legislação na Internet]. Porto Alegre: *Bioética*; 2007 [citado 2008 jan 16]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res25197.htm>
6. Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.
7. Naranjo CA, Busto U. Reações adversas às drogas. In: Kalant H, Roschlau WHE. Princípios de farmacologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 537-42.
8. Gallotti RMD. Eventos adversos e óbitos hospitalares em serviço de emergências clínicas de um hospital universitário terciário: um olhar para a qualidade da atenção [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.
9. Edwards R, Biriell C. Harmonization in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1994;10(2):93-102.
10. Mendes W, Travassos C, Martins M, Noronha JC. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. *Rev Bras Epidemiol*. 2005;8(4):393-406.
11. Zanini AC, Carvalho MF. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. *Rev Bras Cienc Farm*. 2001;37(3):215-24.
12. World Health Organization (WHO). Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical safety information on drug from CIOMS Working Group III. Geneva; 1995.
13. Dias MF, Tolentino M, Figueiredo PM, Vila-Inda CJ, Leite EL, Queiroz F, et al. Notificações de suspeitas de reação adversa a medicamento para Unidade de Farmacovigilância ANVISA no primeiro semestre de 2002. In: Anais do 1º Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária; 2002 dez. 2-4; São Paulo, BR [evento na Internet]. Brasília: ANVISA; 2002 [citado 2007 out. 10]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/posters/simbravisa_3.pdf
14. Organização Mundial da Saúde (OMS). Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília; 2005.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 39, de 5 de junho de 2008. Aprova o Regulamento para a Realização de Pesquisa Clínica e dá outras providências [legislação na Internet]. Brasília; 2008. [citado 2008 jun. 6]. Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?mode=PRINT_VERSION&id=31279
16. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica. Porto Alegre: Artmed; 2006.
17. United States. Code of Federal Regulations. 21 CFR. Food and drugs. 312.21 Phases of an Investigation. Washington; 2003.
18. Goldim JR. A Avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. *Rev HCPA*. 2007;27(1):66-73.

Financiamento/Apoio:
FIPE/HCPA e CAPES.