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

Gabriela Marodin, Ph.D.; Diana M. Atik, Ac. Farmácia;
Ricardo Dal Polo, M.D.; José Roberto Goldim, Ph.D.



Laboratório de
Pesquisa em
Bioética e
Ética na Ciência
HCPA/Brasil

INTRODUÇÃO

- **1964 - 2000** – Declaração de Helsinki.
- **1993** – CIOMS e OMS: Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.
- **1996** – GCP/ICH: comunicação e monitoramento de Eventos Adversos Sérios (EASs).
- **2001/ 2004** – CEP/HCPA: Programa de Monitoramento de EASs e Programa de Avaliação de Riscos.

Evento Adverso Sério (EAS) é qualquer ocorrência médica indesejável que, em qualquer dose administrada:

- **Resulte em óbito;**
- **Represente risco de vida;**
- **Requeira hospitalização do sujeito da pesquisa, ou prolongamento de uma hospitalização pré-existente;**
- **Resulte em incapacitação significativa ou persistente;**
- **Provoque malformação/anomalia congênita.**

- **Risco é a probabilidade de ocorrência de um evento desfavorável, englobando uma variedade de medidas de probabilidades baseadas em dados estatísticos, ou julgamentos subjetivos.**

Bioethics Thesaurus

Comitê Ética Pesquisa

AVALIAÇÃO

MONITORAMENTO

Termo de
Consentimento

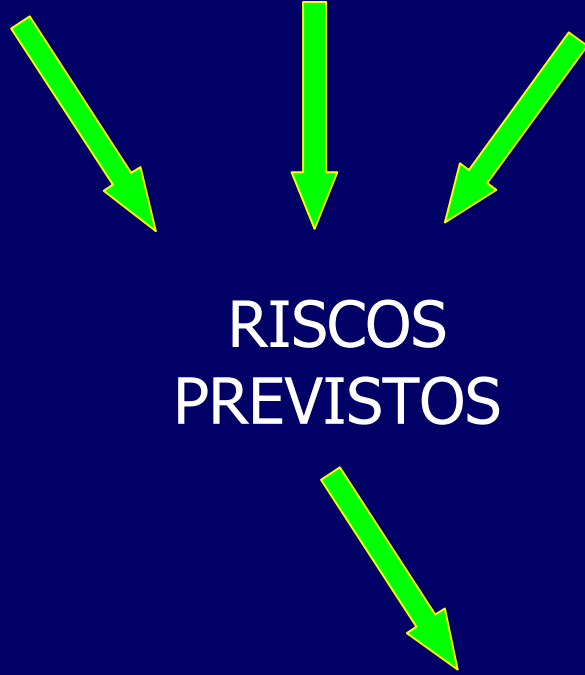
Projeto Manual

Comunicação
de EASs

RISCOS
PREVISTOS

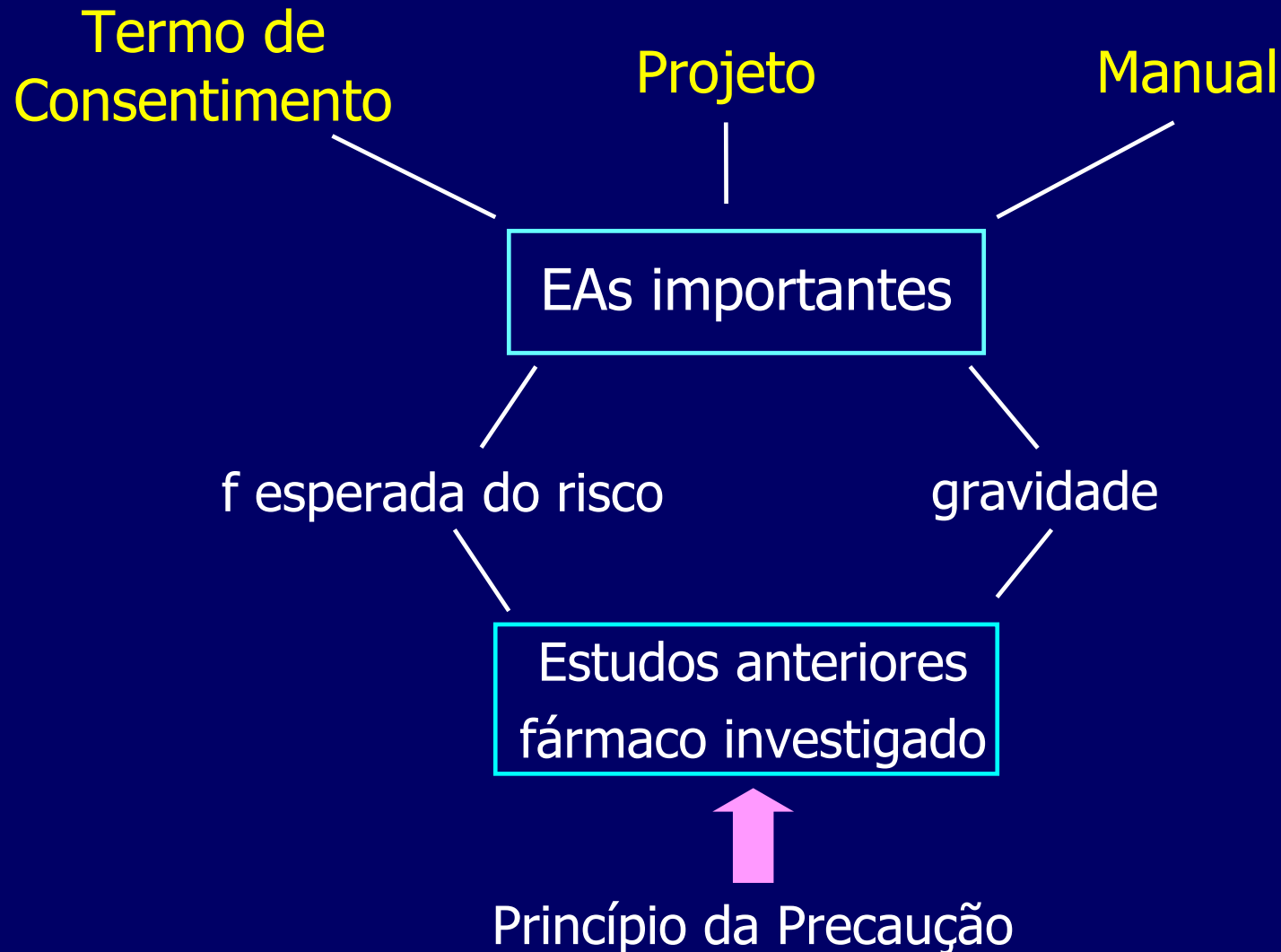
EVENTOS
OCORRIDOS

PROCESSO DE TOMADA DE
DECISÃO DINÂMICA





“O medo do dano deveria ser proporcional, não apenas à gravidade do dano, mas também à probabilidade do evento”

Antoine Arnauld - 1662



Avaliação do Risco pela relação gravidade/freqüência

freqüência gravidade	Não Quantificado	Raro/ Incomum (pouco provável)	Comum (muito provável)	Muito comum (extremamente Provável)
Grave (Dano grande)				
Moderado (Dano médio)				
Leve (Dano pequeno)				

Legenda:  Situação de alto risco associado
 Situação de baixo risco associado

Importância Clínica dos Eventos Adversos Gastrointestinais

Terapia anti-retroviral

- diarreia (50% indivíduos) (Valente. Inf SIDA, 2004)
- hepatotoxicidade/falência do órgão

(Servoss JC et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43(3):320-3)

Terapia transtornos do humor

- constipação, náusea, desconforto epigástrico - baixa adesão.

(Loosen et al, 2002)

JUSTIFICATIVA

- No planejamento do projeto de pesquisa, o pesquisador deve informar adequadamente os riscos previstos de eventos adversos, facilitando a avaliação por parte dos Comitês de Ética em Pesquisa, e propiciando o ato de consentir do participante.
- Substâncias biológicas potencialmente mais perigosas e aumento de ensaios clínicos, mais indivíduos expostos aos riscos de pesquisas em diversos centros de estudos; e verifica-se a escassez de orientação, avaliação e estudos em ética de risco.

OBJETIVO

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

MÉTODO

Delineamento: estudo transversal com unidade de observação nos EAs gastrintestinais.

Levantamento: 58 projetos de pesquisa na área farmacológica submetidos e aprovados pelo CEP do HCPA no ano de 2004.

Desfecho: necessidade ou não de uma nova informação para participantes (Termo de Consentimento).

Etapas:

- Levantamento dos riscos previstos no Termo de Consentimento, e no Projeto e Manual do Pesquisador;
- Comparou-se os riscos de EAs gastrintestinais descritos e se estavam quantificados, ou não, em cada documento;

- Base de Dados sobre Evento Adverso e Módulo de Risco do Sistema GPPG 7;



- Padronização das referências de riscos/CID-10.
- Classificação das referências quanto à frequência esperada do risco:

MUITO COMUM

≥10%

COMUM

≥ 1 e < 10%

INCOMUM

≥ 0,1% e < 1%

RARO

≥ 0,01% e < 0,1%

MUITO RARO

0,01%

- Classificação dos tipos de riscos EAs gastrintestinais quanto à gravidade, 3 especialistas, segundo Naranjo e Busto(1991) e Pearson(1994): **graves, moderados e leves**;
- Comparação dos riscos previstos e descritos no Projeto ou no Manual do Pesquisador, com os apresentados ao participante através do Termo de Consentimento.

Análise dos Dados

Estatística descritiva e inferencial;

- Coeficiente de concordância kappa;
- Teste do Qui-quadrado;
- Teste de Wilcoxon. Nível de significância 5% ($p < 0,05$);

Avaliação dos dados: **SPSS versão 14.**

Considerações Éticas

- Projeto de pesquisa aprovado pelo CEP/HCPA em agosto de 2004. Projeto nº 04-295.
- Termo de Compromisso para Uso dos Dados.

RESULTADOS

58 Projetos de Pesquisa avaliados

Termo de Consentimento

Disponibilizado ao
Participante e Pesquisador

416 (28,4%)

Termo, Projeto e Manual

**181
(12,4%)**

**235
(16,0%)**

**1047
(71,6%)**

Projeto e Manual

Não disponibilizados
ao Participante

1282 (87,6%)

**1463 referências de riscos de
EAs gastrintestinais previstos
em 58 projetos de pesquisa
farmacológica.**

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

Referências de Riscos	TCLE n (%)	Projeto + Manual n (%)
CITADAS	416 (28,4%)	1282 (87,6%)
NÃO CITADAS	1047 (71,6%)	181 (12,4%)
TOTAL	1463 (100%)	1463 (100%)

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

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

Referências de Riscos	TCLE	Projeto + Manual
	n (%)	n (%)
QUANTIFICADAS	96 (23,1%)	917 (71,5%)
NÃO QUANTIFICADAS	320 (76,9%)	365 (28,5%)
TOTAL	416 (100%)	1282 (100%)

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

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

Referências de Riscos	TCLE	P + M
	n (%)	n (%)
RARO	8 (8,3%)	52 (5,7%)
INCOMUM	0 (0%)	182 (19,8%)
COMUM	49 (51,1%)	554 (60,4%)
MUITO COMUM	39 (40,6%)	129 (14,1%)
TOTAL	96 (100%)	917 (100%)

Legenda: P = Projeto; M = Manual

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

Referências de riscos de EAs gastrintestinais, quanto à gravidade, citadas e não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Referências de Riscos	CITADAS TCLE	NÃO CITADAS TCLE	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)
LEVE	276 (66,3%)	438 (41,8%)	714 (48,8%)
MODERADO	104 (25,0%)	415 (39,6%)	519 (35,5%)
GRAVE	36 (8,7%)	194 (18,6%)	230 (15,7%)
TOTAL	416 (100%)	1047 (100%)	1463 (100%)

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

Avaliação das 1047 referências de riscos de EAs gastrintestinais, pela relação gravidade/freqüência, não citadas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

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

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- No Termo de Consentimento, a maioria das informações estavam inadequadamente descritas, principalmente quanto a quantificação da probabilidade de ocorrência associada.
- Nos demais documentos, especialmente no Manual do Pesquisador, as referências de riscos estavam descritas e quantificadas de forma mais completa, porém apresentadas de maneira dispersa ao longo dos documentos, dificultando a sua localização.
- Quanto à gravidade, o Termo de Consentimento apresentava menos riscos graves e mais leves, proporcionalmente, que os descritos no Projeto e Manual. Existe omissão no relato dos EAs graves no Termo, ou seja, minimização do fator gravidade na comunicação ao potencial participante.
- Estes dados demonstram a dificuldade de acesso e utilização destas informações tanto para o participante quanto para o próprio CEP.