

SEÇÃO DE BIOÉTICA

**MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS:
A EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE***MONITORING AND EVALUATION OF ADVERSE EVENTS: THE EXPERIENCE AT
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE*

Lucas Wollmann¹, Verônica Calleya Bittencourt¹, Ana Paula da Silva Pedroso¹,
Liciane da Silva Costa², José Roberto Goldim³

RESUMO

A proteção dos participantes nas pesquisas que envolvem seres humanos é uma das atribuições fundamentais dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), estando regulamentada em âmbito nacional e internacional. Segundo esses documentos, cabe aos CEPs não só revisar todos os protocolos de pesquisa submetidos a ele, mas também monitorar a ocorrência dos eventos adversos (EA) encaminhados pelo pesquisador no transcorrer da pesquisa. Esse monitoramento deve ser ágil e crítico, orientando sua ação em observância à relação dano/benefício de cada estudo, com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa. O Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) implantou, em 2001, o Programa de Monitoramento de Riscos e Eventos Adversos, que atualmente é desenvolvido pelo Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência.

Unitermos: Bioética, eventos adversos, pesquisa clínica.

ABSTRACT

Based on national and international regulations, one of the the Research Ethics Committees (REC) have the attribution to protect human beings involved in research. According to these documents, REC should not only review all the research protocols, but also monitor adverse events (AE) reported by the investigator. This monitoring activities must be agile and critical, guiding its actions by evaluation of risk/benefit associated to each study. The Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) introduced, in 2001, the Program of Monitoring of Risks and Adverse Events, developed by the Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência.

Keywords: Bioethics, adverse events, clinical research.

Rev HCPA 2007;27(3):62-5

A proteção dos participantes nas pesquisas que envolvem seres humanos é uma das atribuições fundamentais dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), estando regulamentada em âmbito nacional (1,2) e internacional (3). Segundo esses documentos, cabe aos CEPs não só revisar todos os protocolos de pesquisa submetidos a ele, mas também monitorar a ocorrência dos eventos adversos (EA) encaminhados pelo pesquisador no transcorrer da pesquisa. Esse monitoramento deve ser ágil e crítico, orientando sua ação em observância à relação dano/benefício de cada estudo, com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa (4,5).

Apesar dos documentos regulatórios existentes e embora haja relatos de experiências de CEPs há mais de 40 anos, muito pouco se discute sobre este assunto na literatura. Isso fez surgir atualmente uma grande confusão sobre o seu papel, sua organização e o modo como funciona (6).

No que trata da atribuição dos CEPs de monitorar os eventos adversos a ele encaminhados, somam-se outros problemas. Em primeiro lugar, há o grande número de relatos de eventos adversos (às vezes milhares) encaminhados pelos projetos de pesquisa. Em projetos multicêntricos, são encaminhados à cada CEP local todos os relatos de EA

ocorridos durante execução do protocolo de pesquisa (7). Além disso, a inexistência de um banco de dados unificado que acumule os relatos de EA de um determinado projeto impossibilita uma avaliação global de cada relato, pois perde-se o parâmetro da frequência das ocorrências (8).

Muitas vezes a qualidade dos relatos encaminhados é ruim e não há clareza quanto a que tipos de relatos devem ser encaminhados, a quem devem ser encaminhados e quão rapidamente isso deve ser feito (9). A maioria dos CEPs não tem experiência em avaliação de EA e muitas vezes não há recurso ou pessoas disponíveis para a execução dessa tarefa (10).

Mesmo quando há no CEP um grupo responsável por avaliar e monitorar os EA, existem outros problemas, como o fato dos EA serem cegados em relação ao tipo de tratamento administrado a cada paciente do estudo (11). Além disso, a história natural da doença dos sujeitos de pesquisa muitas vezes é a causa da comunicação do EA.

Apesar dos problemas apresentados no monitoramento de EA, os CEPs não podem se furtar de seu papel na proteção dos participantes das pesquisas. Para tanto, devem buscar alternativas que resultem em um aumento de efetividade do processo de avaliação dos relatos de EA encami-

1 Bolsista de Iniciação Científica. Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência do HCPA.

2 Enfermeira. Bolsista da Rede Nacional de Pesquisa Clínica. Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência do HCPA.

3 Biólogo, Doutor em Medicina: Clínica Médica, Professor de Bioética na UFRGS e na PUCRS, Pesquisador Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência do HCPA.

Correspondência: José Roberto Goldim, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência. Rua Ramiro Barcelos, 2350. 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: 55 51 21017615

nhados. O objetivo deste artigo é apresentar uma breve revisão sobre riscos e eventos adversos e relatar a experiência do Programa de Monitoramento de Riscos e Eventos Adversos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

RISCO

O processo de avaliação do risco tem como propósito prevenir os danos à saúde devido à exposição a um agente externo, como, por exemplo, um fármaco. Um risco elevado está diretamente associado com uma probabilidade maior de ocorrência de EAs. De acordo com a gravidade e seriedade dos EAs e de sua probabilidade de ocorrência, determina-se se o risco previsto é negligenciável, tolerável ou intolerável. Portanto, a caracterização do risco representa um importante elo entre os dados científicos obtidos nos diferentes estudos e as tomadas de decisões, ao monitoramento e à comunicação do risco. Antoine Arnauld e outros autores agregaram a noção de valor à probabilidade do risco: “O medo do dano deveria ser proporcional, não apenas à gravidade do dano, mas também a probabilidade do evento” (12).

Segundo a Declaração de Helsinki (3), sempre que houver risco de dano irreparável ou de morte o experimento deve ser impedido. Assim, a avaliação de risco/benefício deve continuar ao longo do processo de coleta dos dados através da realização de análises internas de acordo com a maioria dos códigos e normas, inclusive brasileiros, pois quando for constatado que o risco excede o previsto no projeto, o mesmo deverá ser interrompido (13).

Consta nas Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (1):

- Considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco.

- V.3 O pesquisador responsável é obrigado a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento. Do mesmo modo, tão logo constatada a superioridade de um método em estudo sobre outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime.

- V.5 O pesquisador, o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

Para uma análise mais abrangente dos EA, 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 (14).

No HCPA, dentro do Programa de Monitoramento e Avaliação de Riscos e Eventos Adversos, são utilizados dois bancos de riscos. O primeiro é o banco de riscos estimados pelos projetos de pesquisa que notificam EA. Esse banco é mantido com informações retiradas dos documentos integrantes do projeto de pesquisa (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Manual do Investi-

gador). O segundo banco é composto de risco natural da ocorrência de um determinado evento na população em geral. Esse banco é alimentado com informações coletadas a partir de diferentes fontes, como bases de dados, publicações em livros ou periódicos reconhecidos. Os dois bancos de riscos são atualizados semanalmente de acordo com a demanda dos EA recebidos.

EVENTOS ADVERSOS

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (15), existem diferentes definições acerca de EAs, quais sejam:

I. Evento Adverso (EA) é qualquer ocorrência médica desfavorável ao paciente ou sujeito da investigação clínica e que não tem necessariamente relação causal com o tratamento. Um EA pode ser qualquer sintoma ou sinal, desfavorável e não intencional, ou doença temporalmente associada ao tratamento, incluindo achados laboratoriais anormais.

II. Evento Adverso Inesperado (EAI) é um evento adverso cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações aplicáveis ou conhecidas do produto, e não está descrito na bula ou monografia do produto, brochura do pesquisador ou no protocolo do estudo.

III. Evento Adverso Sério (EAS) é qualquer ocorrência médica desfavorável que resulta em:

- a) Morte;
- b) Ameaça ou risco de vida;
- c) Hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, excetuando-se as cirurgias eletivas e as internações previstas no protocolo;
- d) Incapacidade persistente ou significativa;
- e) Anomalia congênita ou defeito de nascimento; e
- f) Ocorrência médica significativa.

É tarefa do pesquisador comunicar ao CEP todos os EAS (2). Essa comunicação poderá ser realizada através de dois modelos de formulário – MEDWATCH ou CIOMS, nos quais deverá constar: a) identificação do paciente ou sujeito da pesquisa, garantindo o sigilo e a privacidade, b) nomes dos produtos suspeitos; c) identificação do evento; d) o relator do evento. Além disso, é importante o detalhamento da ocorrência acompanhado do posicionamento do pesquisador quanto à causalidade do evento.

No HCPA é solicitado que em anexo ao relato do EAS seja enviado um Formulário de Comunicação e Avaliação de Eventos Adversos, desenvolvido pela própria Instituição. Esse formulário sintetiza as informações do EAS e o posicionamento do pesquisador, com o objetivo de consolidar informações e necessárias ao monitoramento.

PROGRAMA DE MONITORAMENTO DE RISCOS E EVENTOS ADVERSOS

O Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA implantou, em 2001, um Programa de Monitoramento de Riscos e Eventos Adversos, que atualmente é desenvolvido pelo Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciên-

cia, com o objetivo de monitorar os eventos adversos sérios ocorridos no Hospital ou em outros centros associados (16).

Os procedimentos realizados pelo Programa vêm sendo aprimorados desde a sua criação.

Atualmente, estes procedimentos envolvem várias etapas, tais como:

- a) Recebimento dos EAS e manutenção do banco de dados com todos os relatos recebidos;
- b) Manutenção e atualização da base de dados de riscos previstos para os projetos e riscos naturais;
- c) Manutenção e atualização da base de dados de riscos naturais;
- d) Pré-avaliação e triagem dos eventos recebidos;
- e) Avaliação e encaminhamento de propostas aos pesquisadores, ao CEP/HCPA e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

As reuniões do Programa são semanais, onde são avaliados todos os EAS comunicados no período. Os EAS recebidos, que ocorreram em outros estudos utilizando o mesmo tipo de intervenção que o projeto em andamento no HCPA, são triados utilizando como critérios a frequência e a gravidade das ocorrências, e incluídos na base de dados de riscos associados.

Sempre que necessário, são enviadas cartas ao pesquisador responsável pelo projeto de pesquisa solicitando esclarecimentos sobre alguma situação que não tenha ficado clara durante a avaliação dos EAS. O diálogo com o pesquisador é fundamental no processo de monitoramento de EAS. Após cada reunião, a base de dados com EAS é atualizada com os eventos avaliados. Os relatos são devolvidos aos pesquisadores para arquivamento. Quando o HCPA é o centro de referência, no caso de estudo multicêntrico, ou único centro de realização do estudo, é enviada uma cópia à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (2). De junho a dezembro de 2007 foram avaliados 1026 EAS encaminhados de 129 diferentes projetos de pesquisa (figuras 2 e 3).

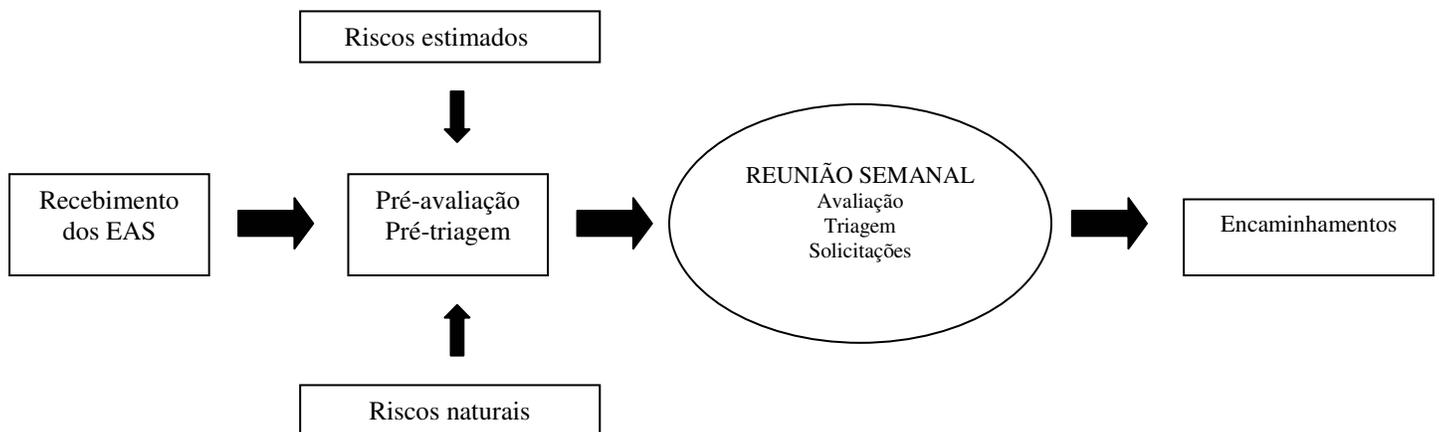


FIGURA 1: Fluxo de procedimentos no monitoramento realizado pelo Programa de Monitoramento de Riscos e Eventos Adversos (EAs).

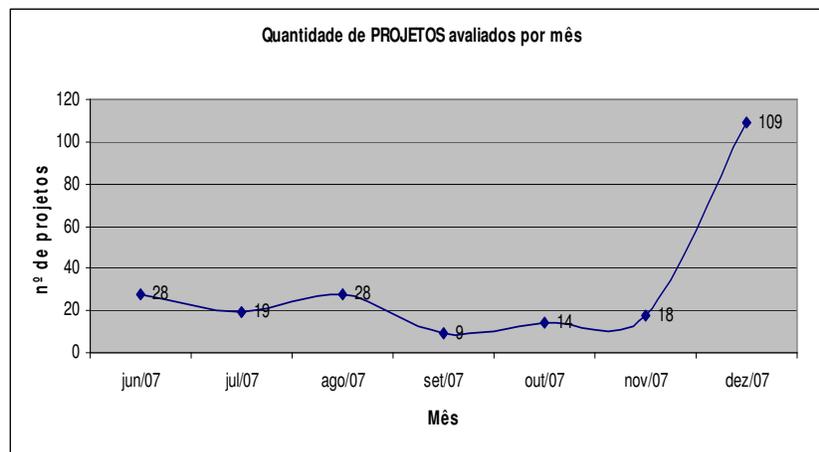


FIGURA 2: Variação da quantidade de projetos avaliados pelo Programa de Monitoramento de Riscos e Eventos Adversos no período de junho a dezembro de 2007.

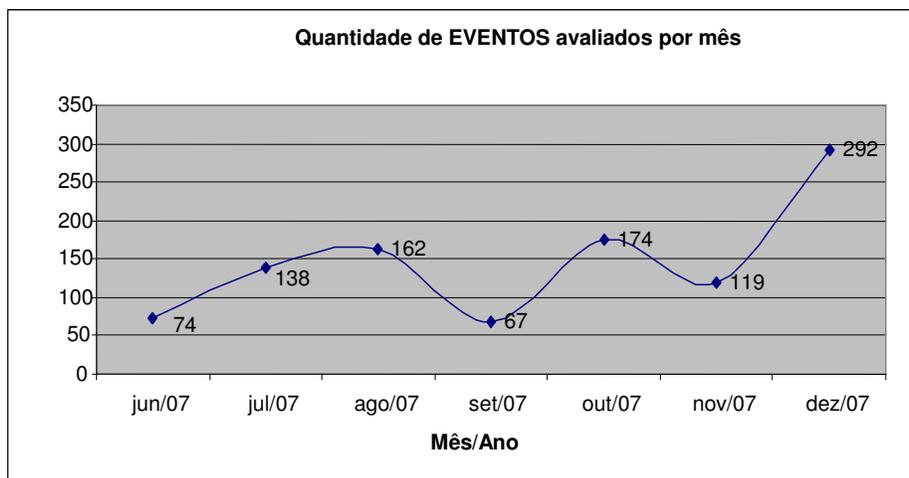


FIGURA 3: Variação da quantidade de eventos adversos avaliados no período de junho a dezembro de 2007.

É possível observar uma tendência de aumento na quantidade de eventos avaliados por mês. Isso se deve à otimização do fluxo de trabalho do Programa, possibilitando uma avaliação quantitativamente maior, sem perda de qualidade.

CONCLUSÃO

O monitoramento de eventos adversos é uma atividade fundamental a ser desenvolvida pelos CEPs no processo de acompanhamento da execução dos protocolos de pesquisa. É necessário que as instituições desenvolvam mecanismos que facilitem um fluxo sistemático e ágil de avaliação dos relatos encaminhados.

O processo de monitoramento de EA 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.

REFERÊNCIAS

1. Brasil CNS. Resolução CNS 196/96 - Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Diário Oficial da União; 1996.
2. Brasil CNS. Resolução CNS 251/97 - Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos. Diário Oficial da União 1997.
3. WMA. Declaração de Helsinki. Versão VI ed; 2000.
4. Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APKd, Gazzalle A. Eventos Adversos Graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. Revista Gaúcha de Enfermagem. 2004;25(2):202-6.
5. Wollmann L, Pedrosa APS, Bittencourt VC, Goldim JR. Avaliação dos eventos adversos fatais ocorridos em projetos de pesquisa e encaminhados ao Programa de Monitoramento de Riscos e Eventos Adversos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Revista HCPA 2007;27 (Supl 1):273.
6. DeMets DL, Yusuf S. The data and safety monitoring committee: some final thoughts. American Heart Journal. 141(4):548-9.
7. Burman WJ, Reves RR, Cohn DL, Scholey RT. Breaking the Camel's Back: multicenter clinical trials and local Institutional Review Boards. Ann Intern Med. 2001;134: 152-7.
8. DeMets DL, Fost N, Powers M. An Institutional Review Board dilemma: responsible for safety monitoring but not in control. Clinical Trials 2006; 3:142-8.
9. Morse MA, Califf RM, Sugarman J. Monitoring and ensuring safety during clinical research. JAMA 2001; 285: 1201-5.
10. Califf RM, Karnash SL, Woodlief LH. Developing systems for cost-effective auditing of clinical trials. Controlled Clinical Trials 1997; 18:651-60.
11. Meinert CL. Masked monitoring in clinical trials – blind stupidity? N Eng J Med. 1998; 338(19):1381-2.
12. Marodin G, Atik DM, Schulz DB, Goldim JR. Avaliação de ensaios clínicos quanto ao risco de eventos adversos. Revista HCPA 2007; 27 (Supl 1):274.
13. Goldim JR. Manual de Iniciação à Pesquisa em Saúde. 2 ed. Porto Alegre: Dacasa, 2000.
14. 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.
15. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 5 de 14 de janeiro de 2002.
16. Pedrosa APS, Fay VS, Wollmann L, Costa LS, Salgueiro JB, Raymundo MM, Goldim JR. Programa de Monitoramento e Avaliação de Riscos e Eventos Adversos do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (PMAREA). Revista HCPA 2007; 27 (Supl 1):274.