



# MANUAL DE ORIENTAÇÃO

*em Pesquisa Clínica e  
Farmacovigilância*



Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

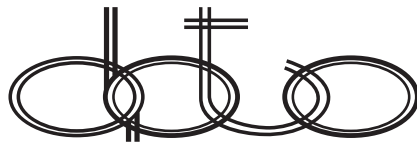


*Pesquisa Clínica e Farmacovigilância*

# ORIENTAÇÃO

**Autores:**

José Osmar Medina Pestana  
Maria Cristina Ribeiro de Castro  
Walter Antonio Pereira



Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

São Paulo  
2006



## Sumário

<i>Considerações sobre estudos pré-clínicos e clínicos .....</i>	<i>4</i>
<i>    Pesquisa clínica .....</i>	<i>6</i>
<i>    Aspectos éticos dos estudos clínicos .....</i>	<i>9</i>
<i>Considerações sobre o Registro de Produtos Farmacêuticos .....</i>	<i>13</i>
<i>    Intercambialidade de medicamentos .....</i>	<i>15</i>
<i>Considerações sobre Farmacovigilância .....</i>	<i>17</i>
<i>    Diferença entre evento adverso e reação adversa .....</i>	<i>18</i>
<i>    Quando e como relatar um evento adverso .....</i>	<i>19</i>
<i>    Hospitais-sentinela .....</i>	<i>20</i>
<i>Referências Bibliográficas.....</i>	<i>22</i>



## *Considerações sobre estudos pré-clínicos e clínicos*

O desenvolvimento de um novo medicamento inicia-se com a identificação de uma nova molécula, potencialmente ativa no tratamento de determinada doença ou sintoma. O processo de desenvolvimento do novo medicamento passa por experimentação animal, denominada como fase pré-clínica. Nesta fase, quando utilizados animais vivos, são preferidos os de menor desenvolvimento na escala filogenética. Modelos animais são utilizados para estudar o mecanismo de ação, a segurança (eventos adversos) e a eficácia da nova molécula. Quando aprovada nessas fases, têm início os estudos em seres humanos, denominados como ensaios clínicos, ou estudos clínicos. Esses estudos clínicos são divididos em quatro fases diferentes e consecutivas (Quadro 1). O novo medicamento, para ser aprovado para uso clínico e comercializado, deve ser aprovado nas fases I, II e III, consecutivamente. Os estudos de fase IV são realizados após o lançamento do medicamento no mercado farmacêutico.

Este processo de desenvolvimento leva, em média, 10 anos, com custo médio de 300 milhões de dólares por medicamento que chega a uso clínico. De cada 10.000 moléculas candidatas identificadas, apenas uma passa por todas as fases e é aprovada para uso clínico.



**Quadro 1. Fases do ensaio clínico (estudo em seres humanos)**

Fase	Objetivo	População	Percentual de aprovação em cada uma das fases
I	Definição do perfil de segurança (eventos adversos) com diferentes doses.	20-100 voluntários sadios.	70%
II	Ampliação da avaliação do perfil de segurança. Determinação da frequência de administração e posologia baseada em estudos farmacocinéticos. Avaliação inicial da eficácia (voluntários doentes). Avaliação de interações e fatores que afetam o uso da nova droga (idade, sexo, alimentação, outras drogas concomitantes, doenças preexistentes ou concomitantes).	100-300 voluntários sadios ou doentes.	33%
III	Aplicação da avaliação da eficácia do novo medicamento em comparação com o tratamento padrão ouro ou placebo (podem ser testadas posologias diferentes). *Ampliação da avaliação do perfil de segurança, de interações e fatores que afetam o uso da nova droga (idade, sexo, doenças preexistentes ou concomitantes).	1.000-3.000 voluntários doentes.**	25 a 30%
IV	Identificação de eventos adversos relacionados ao uso mais prolongado ou de interações medicamentosas com uso clínico em larga escala (farmacovigilância).		

\* Caso já exista tratamento definido para a doença, o uso de placebo é considerado antiético, e o grupo controle sempre deve utilizar o melhor tratamento disponível.

\*\* O tamanho do grupo e o tempo de acompanhamento variam de acordo com a doença estudada.



## ***Pesquisa clínica***

Como “pesquisa clínica” é um termo muito abrangente, de maneira sintética pode ser definida como um estudo sistematizado que envolve seres humanos com objetivo específico pré-definido, visando aumentar o conhecimento sobre um assunto e alcançar resultados que serão úteis para a sociedade. Na pesquisa clínica é criado um protocolo que define as ações a serem tomadas (metodologia) na avaliação e no acompanhamento de seres humanos (população) para que seja possível comparar diferentes grupos e responder a pergunta principal do estudo (objetivo), visando ao entendimento de um comportamento, uma doença ou seu tratamento. Esses objetivos podem ser alcançados através de tipos de estudos diferentes.

Os estudos epidemiológicos dividem-se em observacionais e experimentais (Quadro 2). Nos estudos observacionais (coorte, caso-controle e inquérito epidemiológico/ estudo transversal) o pesquisador não interfere na exposição do paciente a fatores de risco ou tratamentos, apenas observa a presença desses fatores e a ocorrência ou não do desfecho esperado. Essa observação pode ser retrospectiva (caso-controle), prospectiva (coorte) ou momentânea (inquérito epidemiológico).

Nos estudos experimentais (ensaio clínico), o pesquisador interfere no processo, pois ele controla a exposição ou não do paciente a determinado procedimento ou tratamento. Apesar do nível de evidência científica ser maior nos ensaios clínicos randomizados, ele não é adequado em todas as situações. Por exemplo, no caso de exposição a agentes tóxicos ambientais, como solventes orgânicos, não é ético expor deliberadamente uma pessoa a uma substância potencialmente tóxica, para avaliar seus efeitos deletérios em médio e longo prazo. Essa avaliação é mais adequada através de um coorte ou estudo caso-controle. Estudos caso-controle também podem ser mais adequados no estudo de doenças de baixa prevalência ou incidência.



A definição do modelo de estudo a ser aplicado é baseada no maior benefício ou situação clínica em avaliação. Nos ensaios clínicos com novos tratamentos ou procedimentos terapêuticos, são considerados alguns conceitos metodológicos. Em primeiro lugar, o estudo deve ser randomizado, ou aleatório, onde todos os participantes têm a mesma chance de entrar em qualquer um dos grupos do estudo. Em segundo, o estudo é controlado. Um dos grupos faz uso de uma substância inerte (placebo) ou do melhor tratamento disponível para aquela situação. A indicação e a aprovação do uso de placebo dependem de análise criteriosa que não coloque em risco a saúde ou as atividades do voluntário. Finalmente, o estudo deve ser definido como duplo ou triplo-cego. No estudo duplo-cego nem o paciente nem o pesquisador sabem quem pertence ao grupo controle, recebendo placebo ou tratamento convencional, ou pertence ao grupo do novo tratamento proposto. No estudo triplo-cego, mesmo a pessoa responsável pela análise estatística desconhece qual paciente está no grupo controle ou no grupo do novo tratamento. Só após o final da análise são revelados os procedimentos de cada grupo. Um grupo externo acompanha os resultados para identificar situações que levem à eventual modificação do estudo.

Quando medicamentos ainda sem registros no Brasil são utilizados, é necessária a aprovação da ANVISA para que possa ser importado e distribuído exclusivamente para a realização do estudo.



**Quadro 2. Tipos de estudos epidemiológicos**

<b>Tipo de estudo</b>	<b>Descrição</b>
<i>1. Estudos observacionais</i>	
Coorte	Acompanhamento prospectivo de grupo de pessoas expostas ou não a determinado fator para avaliar a ocorrência de um evento pré-definido. Exemplo: avaliação de incidência de câncer de laringe entre fumantes e não-fumantes.
Inquérito epidemiológico ou estudo transversal	Análise de um grupo de pessoas em um determinado momento na busca da existência de um evento pré-definido. Exemplo: prevalência de câncer de laringe na população de uma cidade. Pode-se tentar correlacionar a presença da doença com determinadas características das pessoas estudadas, como fumar e não fumar.
Caso-controle	Avaliação retrospectiva de dois grupos diferentes de pessoas, selecionadas a partir da presença (casos) ou ausência (controles) de determinado evento, na busca de características que possam ter influenciado a ocorrência do evento. Exemplo: seleciona-se um grupo de pessoas com câncer de laringe (casos) e um grupo de pessoas da mesma idade e sexo sem câncer de laringe (controles). Analisa-se retrospectivamente a presença de tabagismo ou de outros fatores que podem influenciar no aparecimento do câncer de laringe.
<i>2. Estudos experimentais</i>	
Ensaio clínico	As pessoas são divididas em dois grupos, de maneira aleatória, sendo que um deles é exposto à nova terapia e outro não. Acompanha-se prospectivamente os dois grupos para analisar a ocorrência de evento previamente definido. Exemplo: são estudados dois grupos de pessoas, portadoras de câncer de laringe recebendo tratamentos diferentes e acompanhados para se analisar a evolução clínica da doença. A monitorização é permanente e, caso antes do final do estudo uma nova terapêutica seja muito superior à outra, o estudo pode ser interrompido precocemente.



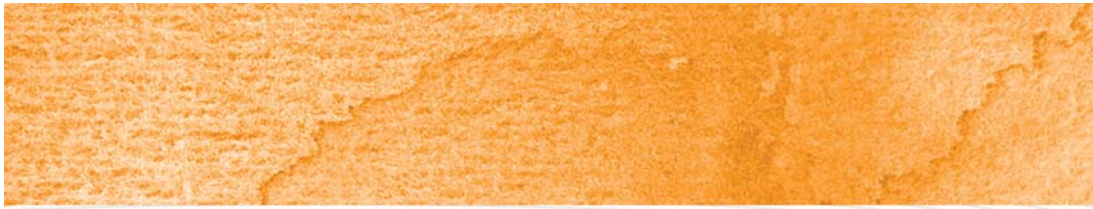


## ***Aspectos éticos dos estudos clínicos***

Estudo clínico terapêutico consiste na investigação realizada em seres humanos com o objetivo de verificar a eficácia e/ou a segurança de fármacos, medicamentos, vacinas e correlatos. A necessidade do estudo clínico baseia-se na necessidade de demonstração científica de eficácia e segurança do novo medicamento comparada aos tratamentos disponíveis. No passado, a realização desses estudos não era exigida para a aprovação do uso de novos medicamentos, entretanto, atualmente nenhum produto é aprovado sem este estudo.

A discussão sobre os aspectos éticos da realização de experiências envolvendo seres humanos começou após a II Guerra Mundial em 1947, com a elaboração do Código de Nuremberg, que estabeleceu as premissas para as pesquisas com seres humanos:

1. Necessidade de consentimento voluntário do participante no estudo;
2. O estudo deve prever benefícios para a sociedade;
3. O estudo deve ser baseado em resultados de pesquisas em animais, e no conhecimento da história natural da doença ou do problema em questão que justifiquem o estudo;
4. O estudo deve ser realizado de modo a evitar sofrimento físico e mental e lesões aos voluntários;
5. Não devem ser realizados estudos quando existirem razões para acreditar que pode ocorrer morte ou invalidez;
6. O grau de risco aceitável deve ser limitado pela importância do problema que o pesquisador se propõe a resolver;
7. Todas as providências devem ser tomadas para proteger os voluntários em todos os aspectos;
8. O estudo deve ser realizado por pessoas cientificamente habilitadas;
9. O voluntário deve ter a liberdade de abandonar o estudo a qualquer momento de sua realização;
10. O investigador principal tem o dever de interromper o estudo em qualquer fase, caso ele acredite que sua continuação possa causar sofrimento, lesões ou o óbito dos voluntários.



A legislação internacional foi aprimorada a partir do Código de Nüremberg, adaptada ao avanço da tecnologia e do método científico, sem abandonar as premissas relacionadas à proteção do voluntário, garantindo seu direito de participação e de recusa. As duas principais diretrizes internacionais de pesquisa em seres humanos são a Declaração de Helsinque e a *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* (Normas Éticas Internacionais para Pesquisa Biomédica envolvendo seres humanos) ambas revisadas periodicamente.

A complexidade dos estudos e das exigências das agências regulatórias levou ao aparecimento de padrões internacionais para realização dos estudos clínicos, como *Good Clinical Practice* (GCP – Boas Práticas Clínicas) e *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (Padronização do processo para registro de medicamento para uso humano).

No Brasil, a regulamentação da pesquisa em seres humanos teve início com a Resolução 01/1988, que determinou a criação dos Comitês de Ética em Pesquisas Institucionais, mas sua aplicação foi limitada a poucos centros. A partir de 1996, a realização e o acompanhamento de estudos clínicos foram regulamentados pela Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, que criou a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e comitês institucionais de pesquisa clínica (CEP), exigindo que todo o projeto de pesquisa clínica seja analisado antes de seu início. O Quadro 3 resume a legislação brasileira sobre o assunto.



**Quadro 3. Legislação brasileira sobre pesquisa em seres humanos**

Ano	Resolução	Ementa
1988	CNS 01/88	Regulamentou o credenciamento de Centros de Pesquisa no país e recomendou a criação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em cada centro - Revogada.
1995	CNS 170/95	Definiu a formação de um Grupo Executivo de Trabalho para revisão da Resolução CNS 01/88 (composto por pesquisadores, representantes dos Ministérios da Saúde, da Ciência e Tecnologia, do CFM, OAB, CNBB, representante de usuários do SUS, ONGs).
1995	CNS 173/95	Definiu o Plano de trabalho de revisão da Resolução CNS 01/88, incluindo a normatização de áreas temáticas especiais.
1996	CNS 196/96	Após um ano de trabalho, houve a publicação da Resolução 196/96 contendo Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos, ficando revogada a Resolução 01/88.
1997	CNS 240/97	Definiu a representação de usuários nos CEPs e orientou o processo de escolha.
1997	CNS 251/97	Contemplou a norma complementar para a área temática especial de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos e delegou aos CEPs a análise final dos projetos nessa área, que deixa de ser especial.
1999	CNS 292/99	Estabeleceu normas específicas para a aprovação de protocolos de pesquisa com cooperação estrangeira, mantendo o requisito de aprovação final pela CONEP, após aprovação do CEP.
2000	CNS 301/00	Contemplou o posicionamento do CNS e CONEP contrário a modificações da Declaração de Helsinque.
2000	CNS 303/00	Contemplou norma complementar para a área de Reprodução Humana, estabelecendo subáreas que devem ser analisadas na CONEP e delegando aos CEPs a análise de outros projetos da área temática.
2000	CNS 304/00	Contemplou norma complementar para a área de Pesquisas em Povos Indígenas.
2002	CNS 292/02	Regulamentou a Res. CNS 292/99 sobre pesquisas com cooperação estrangeira (aprovada no CNS em 08/08/2002).
2004	CNS 340/04	Aprovou as Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana.
2005	CNS 346/05	Aprovou novas regras para o processo de análise de estudos multicêntricos
2005	CNS347/05	Aprovou as diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolvam armazenamento de materiais ou uso de materiais em pesquisas anteriores.



Antes do início de qualquer estudo clínico, seu protocolo, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), devem ser analisados pelo CEP. De acordo com sua complexidade, o projeto pode ser aprovado na própria instituição ou precisará ser encaminhado para nova análise pelo CONEP. O objetivo da análise pelo CEP / CONEP é salvaguardar a dignidade, segurança, bem-estar e os direitos do voluntário da pesquisa clínica. Se for necessária a importação de medicamentos ou insumos, o protocolo deve ser submetido à ANVISA para liberação da importação. O protocolo deve conter os seguintes itens referentes ao estudo:

- Objetivos;
- Desenho detalhado dos métodos;
- Racional expectativa de resultados;
- Orçamento financeiro detalhado (recursos, fontes e destino);
- Acordo quanto à propriedade das informações geradas (não pode haver restrição à divulgação pública dos resultados);
- Declaração de que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, independente de serem favoráveis ou não (exceto no caso de obtenção de patente, quando os resultados devem ser divulgados após a obtenção da mesma);
- Declaração sobre uso e destino do material e/ou dados coletados.

A legislação brasileira não permite a remuneração do voluntário ou qualquer tipo de gratificação que influencie sua decisão em participar do estudo. Pode-se oferecer, no entanto, ao voluntário, uma reparação de eventuais despesas relacionadas com sua participação no estudo. De acordo com a legislação atual, os valores destinados à remuneração dos pesquisadores devem fazer parte do contrato.

Após a aprovação do CEP/CONEP, o estudo pode ter início. Todos os voluntários assinam e datam o TCLE de próprio punho antes de serem incluídos no estudo. O pesquisador esclarece as dúvidas do voluntário antes da assinatura do TCLE e registra em



prontuário a forma e a data de obtenção do mesmo. O voluntário recebe uma cópia do TCLE.

O acompanhamento dos pacientes é feito de forma padronizada, e os dados são registrados e auditados em fichas clínicas, conhecidas com CRF (*case report form*) em todos os centros participantes. Essa padronização garante a coleta correta dos dados e a comparação dos mesmos quando é feita a consolidação das informações. Em muitos estudos é preciso garantir a imparcialidade de avaliação tanto do pesquisador como do voluntário, mantendo em segredo o grupo em que o paciente está incluído, o que é revelado apenas no final do estudo, embora os resultados sejam permanentemente acompanhados por um grupo externo para identificar alguma tendência precoce ou presença de eventos adversos.

Caso o novo medicamento mostre-se, no mínimo, tão eficaz e seguro quanto o tratamento padrão, ou mais eficaz e seguro que o placebo, ele será submetido aos órgãos regulatórios para a liberação de seu uso.

## *Considerações sobre o Registro de Produtos Farmacêuticos*

Todos os medicamentos devem ser registrados junto à ANVISA antes de serem comercializados no Brasil. O processo de registro é dividido em três fases. Na primeira, de pré-registro, a empresa notifica a produção dos lotes-piloto à ANVISA. Na segunda fase, do registro propriamente dito, toda documentação legal, técnica e provas laboratoriais e estudos clínicos são enviados para análise. Na última fase, de pós-registro, são submetidos à ANVISA alterações, inclusões, notificações e cancelamentos referentes a medicamentos já registrados.



No Brasil, de acordo com a legislação vigente, existem sete categorias de medicamentos: 1. novo, 2. similar, 3. genérico, 4. específico, 5. fitoterápico, 6. homeopático e 7. biológico. Os documentos exigidos para o registro dos medicamentos variam de acordo com a sua categoria.

As linhas de produção são inspecionadas anualmente pela vigilância sanitária tanto para os fármacos (substâncias ativas) quanto para os medicamentos acabados. Os parques fabris fora do país são inspecionados pela própria ANVISA; os parques fabris nacionais, pelas vigilâncias estaduais e ANVISA e os estabelecimentos de venda de medicamentos ao consumidor, pelas vigilâncias municipais.

A ANVISA também realiza registro do preço do medicamento através da Câmara de Medicamentos (CMED). Os medicamentos genéricos têm preço médio 35% menor do que o de referência, enquanto os medicamentos novos têm seu preço balizado pelos internacionais.

**Medicamento novo.** Para seu registro, é necessária a apresentação de resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos, de fase I, II e III, bem como informações detalhadas sobre o desenvolvimento, produção, controle de qualidade e estabilidade do fármaco, assim como do medicamento a ser embalado. Estes são os medicamentos de referência, utilizados na comparação com similares e genéricos.

**Medicamento similar.** É o medicamento que possui o mesmo princípio ativo de outro medicamento, mas não é novo, nem genérico. Para o registro, são necessários estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência (biodisponibilidade relativa) para todos os similares e biodisponibilidade relativa somente para os dispensados sob prescrição médica. Além disso, são necessárias informações gerais sobre o fármaco e detalhadas sobre produção, controle de qualidade e estabilidade do medicamento acabado. É



obrigatória a adoção de marca (nome comercial), diferente do nome do princípio ativo para todos os medicamentos similares.

**Medicamento genérico.** São medicamentos com o mesmo princípio ativo de um medicamento de referência, mas que possuem testes de biodisponibilidade e bioequivalência. Para o registro, são necessários estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência (biodisponibilidade relativa) para todos; além de informações detalhadas sobre o fármaco, sobre a produção e o controle de qualidade e estabilidade do medicamento acabado. É obrigatória a não-adoção de marca (nome comercial). Rotulagem e embalagem seguem normas específicas, com adoção de tarja amarela, que identifica os genéricos. Não pode haver adoção de marca para nenhum medicamento genérico.

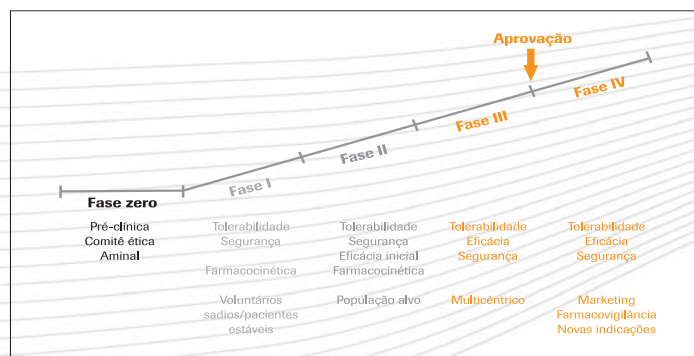
**Medicamento biológico.** São substâncias análogas a hormônios ou a outras moléculas existentes no corpo humano. As exigências de registro são as mesmas do medicamento novo. Eles não cumprem o princípio de similaridade.

### ***Intercambialidade de medicamentos***

Os medicamentos genéricos partem do princípio da intercambialidade com os medicamentos de referência. Este princípio afirma que a existência de equivalência farmacêutica e de bioequivalência entre os dois produtos, associada às Boas Práticas de Fabricação (BPF/GMP) e à comprovação da qualidade (de manufatura, controle e estabilidade) do produto, garantem sua equivalência clínica. Ou seja, os dois medicamentos possuem o efeito terapêutico e o mesmo perfil de segurança. Os produtos genéricos não passam pelas fases de desenvolvimento pelas quais são submetidos os medicamentos de referência durante seu desenvolvimento e nem por ensaios clínicos fase III. (Figura 1)



**Figura 1. Fases de desenvolvimento de um novo medicamento**



Os produtos genéricos têm que passar pelas fases do desenvolvimento galênico (produção, controle de qualidade e estabilidade), mantendo sempre a mesma concentração e apresentação comercial do medicamento referência e, com a bioequivalência, demonstrar que têm a mesma eficácia clínica, segurança e não-toxicidade.

Toda parte galênica somente poderá ocorrer em empresas que estejam devidamente certificadas (BPF/GMP) e possuam licença e autorização de funcionamento. Os estudos de bioequivalência duram aproximadamente seis meses e envolvem um número pequeno de pacientes, quando comparados com o número de pacientes, em ensaios clínicos fase III. No Brasil, esses estudos só podem ser realizados por laboratórios previamente aprovados pela ANVISA (REBLAS – Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde) e têm custo de 100 a 200 mil reais por produto. Para que o produto seja considerado bioequivalente ao medicamento de referência, os níveis séricos dos mesmos devem ser entre 80 e 125% dos níveis alcançados pelo medicamento de referência. Sendo aprovados nestes testes, os medicamentos são considerados equivalentes ao medicamento de referência, no que diz respeito à eficácia e segurança clínica, e podem ser prescritos nas mesmas doses e intervalos.







## *Considerações sobre Farmacovigilância (site [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br))*

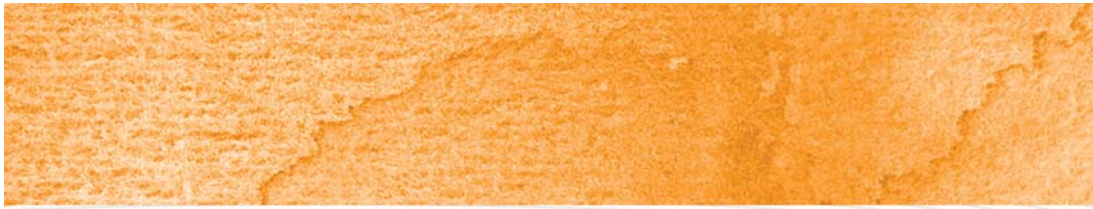
O objetivo da farmacovigilância é a coleta de informações sobre reações adversas causadas pelos medicamentos e sua análise cuidadosa serve para verificar a causalidade com o medicamento e posterior divulgação das informações, incluindo incidência e gravidade das reações observadas.

A farmacovigilância deve ocorrer em todas as fases de desenvolvimento de um medicamento, desde a sua concepção, nos estudos animais e na fase de uso em voluntários. A farmacovigilância continua de maneira permanente na fase de comercialização, permitindo identificar reações adversas menos freqüentes e interações não-identificadas nas fases anteriores dos estudos clínicos.

O exercício da farmacovigilância cumpre um papel ético e legal para monitorar a fase de comercialização e o uso em larga escala do medicamento. Para tanto, departamentos de farmacovigilância são criados nas indústrias farmacêuticas para manter o sistema ativo e vigilante, mantendo canais de comunicação com profissionais de saúde e consumidores para registrar os eventos adversos ocorridos durante o uso de medicamentos.

A farmacovigilância compreende as seguintes funções:

- Coletar, registrar e analisar toda suspeita de reação adversa ao medicamento, preservando sua confidencialidade;
- Fornecer informações científicas aos notificadores de eventos adversos;
- Avaliar a relação de causalidade entre o medicamento e o evento adverso;
- Comunicar os casos registrados às autoridades de saúde, conforme legislação vigente;
- Elaborar relatórios com relação à segurança do medicamento.



A ANVISA e os setores de vigilâncias sanitárias estaduais são responsáveis pelo controle e pela vigilância dos medicamentos, recebem todas as notificações de eventos adversos provenientes da indústria farmacêutica e também são encaminhados por profissionais de saúde, consumidores e hospitais. A legislação referente ao registro e à renovação de registro de medicamentos torna mandatório o fornecimento de informações e relatórios de farmacovigilância.

A farmacovigilância monitora a ocorrência de eventos adversos, incluindo os sintomas indesejáveis, alterações em resultados de exames laboratoriais ou clínicos, a falta de eficácia (ausência de resposta terapêutica na dosagem indicada em bula), anormalidades na gravidez, no feto ou recém-nascido, interações medicamentosas e outros eventos inesperados.

### ***Diferença entre evento adverso e reação adversa***

Apesar de evento adverso e reação adversa serem muitas vezes usados como sinônimos, existe uma diferença essencial entre eles. Evento adverso é qualquer ocorrência clínica ou laboratorial indesejável durante o uso de determinado medicamento e que tenha uma relação temporal, mas não necessariamente uma relação causal com o medicamento. Já a reação adversa, apresenta relação causal. Segundo a Organização Mundial da Saúde, reação adversa é “qualquer resposta a medicamento que seja nociva e indesejável e que ocorra em doses utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificação de uma função fisiológica”. Um dos papéis da farmacovigilância é estabelecer este vínculo causal.

Os eventos adversos são classificados de acordo com sua gravidade (graves e não-graves) e de acordo com a expectativa de sua ocorrência (esperados e inesperados). É considerado um evento adverso sério ou grave aquele que:



- Resulte em óbito;
- Incorra em risco de vida;
- Leve à hospitalização ou prolongue hospitalização já existente;
- Resulte em incapacidade persistente ou relevante;
- Resulte em anomalia congênita ou defeito ao nascer;
- Seja significativo do ponto de vista médico ou requeira intervenção para prevenir alguma das ocorrências citadas acima.

O evento adverso não-sério ou não-grave é aquele que não preenche os critérios de evento adverso sério. Do ponto de vista da expectativa de sua ocorrência, o evento adverso inesperado é todo aquele cuja natureza ou intensidade não seja consistente com as informações previstas em bula (para medicamentos comercializados) ou na brochura do investigador (para medicamentos em fase de pesquisa clínica). O evento adverso esperado é qualquer evento adverso cuja natureza ou intensidade faça parte das informações constantes na bula ou na brochura do investigador.

### ***Quando e como relatar um evento adverso***

Qualquer evento adverso ou suspeita de reação adversa em um paciente deve ser comunicado o mais breve possível ao setor de farmacovigilância da empresa responsável pela produção do medicamento ou às vigilâncias estaduais ou à ANVISA. A notificação pode ser feita pelo próprio paciente, por um profissional de saúde ou pela empresa fabricante do medicamento. A ANVISA disponibiliza os formulários de notificação através da internet (<http://www.anvisa.gov.br>). Para relatar a suspeita de reação adversa a medicamento, são necessárias informações sobre o paciente, (resguardando-se a sua confidencialidade) e sobre o medicamento suspeito com detalhes sobre o evento adverso ocorrido:



- Dados do paciente: sexo, idade, história médica;
- Dados do medicamento ou dos medicamentos suspeitos: nome do medicamento e/ou substância ativa, apresentação utilizada, dose, data de início do uso, se foi interrompido o uso e se foi reintroduzido;
- Dados do evento: intensidade e gravidade do evento, data de início, como evoluiu, como foi tratado, dados de exames laboratoriais, etc.

### ***Hospitais-sentinela***

A ANVISA criou em 2001 o programa de Hospitais-sentinela, com o objetivo de integrar ações de farmacovigilância, tecnovigilância e hemovigilância. Essa rede, que passou a operar em junho de 2002, é formada por 100 unidades de hospitais de grande porte e de alta complexidade, responsáveis por ensino, assistência e pesquisa. Esses hospitais atendem basicamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Os Hospitais-sentinela acompanham a eficácia e a segurança de medicamentos; equipamentos de diagnóstico, terapia e apoio médico-hospitalar; materiais e artigos descartáveis; equipamentos, materiais e artigos de educação física, embelezamento e correção estética; materiais e produtos de diagnóstico *in vitro*; sangue e seus componentes e saneantes de uso hospitalar. Dentro dos Hospitais-sentinela, há equipes que se encarregam da vigilância e da notificação de eventos adversos com os produtos. Essas equipes são formadas por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, engenheiros, administradores e profissionais das áreas de saúde. A coordenação da equipe cabe ao chamado gerente de risco. O gerente de risco emite as notificações por meio do Sistema de Informação para Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas relacionadas a Produtos de Saúde (Sineps).



No Brasil, o número de notificações de eventos adversos é muito baixo e acredita-se que no mundo apenas 10% das reações adversas sejam efetivamente relatadas. Uma das principais razões é o desconhecimento da abrangência e benefícios desta prática, considerando que todos os medicamentos têm alguma reação adversa, séria ou não. Baseada na quantidade de relatos, pode-se saber melhor qual a frequência de ocorrência das reações adversas relacionadas com a idade, o sexo, o peso e algumas outras características dos pacientes. A notificação é essencial para o estabelecimento do vínculo causal e para o aprimoramento da prática clínica, através do incremento das medidas de segurança para uso de medicamentos.





## *Referências Bibliográficas*

1. ANVISA - Farmacovigilância. [www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm) (acessado em 09/12/2005)
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência. Brasília: ANVISA, 2002.
3. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Resoluções. <http://conselho.saude.gov.br/comissao/conep/resolucao.html> (acessado em 09/12/2005)
4. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
5. Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
6. Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
7. Organização Mundial da Saúde. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPAS/OMS, 2004.



**Anotações**





81369875 / FEV06

