



**MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS
ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA
EM ENSAIOS CLÍNICOS**

**Gerência Geral de Medicamentos - GGMed
Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos
e Produtos Biológicos – COPEC**



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

Este Manual visa orientar aos profissionais da área com informações de como aplicar a Resolução RDC/Anvisa nº 9 de 20 de fevereiro de 2015, contribuindo para o desenvolvimento de ações seguras, além de disponibilizar informações relevantes e atualizadas que podem melhor ser esclarecidas por meio do instrumento Manual.

O Manual não cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento da Legislação já existente.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

Copyright©2016 Anvisa

Copyright©2016 Colaborador

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem: 1ª edição

Organização - Anvisa

Gerência Geral de Medicamentos

Revisão Técnica – Anvisa

Adriane Alves de Oliveira

André Luís Carvalho Santos Souza

Bruno de Paula Coutinho

Bruno Zago Franca Diniz

Candida Luci Pessoa e Silva

Carla Abrahao Brichesi

Carlos Augusto Martins Netto

Carolina Pingret Cintra

Claudio Nishizawa

Fanny Nascimento Moura Viana

Fernando Casseb Flosi

Flávia Regina Souza Sobral

Janaina Lopes Domingos

Kellen do Rocio Malaman

Leonardo Fabio Costa Filho

Miriam Motizuki Onishi

Patrícia Ferrari Andreotti

Ricardo Eccard da Silva

Sônia Costa e Silva

Diagramação e Revisão

Editora Anvisa

Projeto Gráfico

Editora Anvisa

Ficha Catalográfica:

Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos / Brasília. Anvisa 2016

18 p.

Evento Adversos; Monitoramento de Segurança; Ensaio Clínicos.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

SUMÁRIO

1. SIGLÁRIO.....	5
2. INTRODUÇÃO	5
3. BASE LEGAL	5
4. OBJETIVO	5
5. MONITORAMENTO DE EVENTO ADVERSO (EA).....	6
6. NOTIFICAÇÃO DE EAGs (FORMSUS)	6
6.1 RASTREABILIDADE	7
7. SUBMISSÃO DE OUTROS EAs (RELATÓRIO DE ATUALIZAÇÃO DE SEGURANÇA).....	8
8. QUANDO NÃO NOTIFICAR O EVENTO ADVERSO À ANVISA	9
9. TERMINOLOGIA.....	9
10. GRADAÇÃO DE INTENSIDADE QUALIFICADOR PARA CONDIÇÕES DE SAÚDE (OMS).....	9
11. COMITÊ INDEPENDENTE DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA.....	10
12. GLOSSÁRIO	11
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12
14. FLUXOGRAMA DE PROCESSOS	14
14.1 FLUXOGRAMA DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ENSAIOS CLÍNICOS....	14
15. ANEXOS	15
15. 1 SISTEMA WHO-UMC PARA AVALIAÇÃO PADRONIZADA DE CAUSALIDADE	15
16. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES.....	18



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

1. SIGLÁRIO

EA – Evento Adverso

EAG – Evento Adverso Grave

EC – Ensaio Clínico

OMS – Organização Mundial de Saúde

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SUSAR - *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*

WHO - *World Health Organization*

WHOART - *The WHO Adverse Reactions Terminology*

WHO-UMC – *The WHO Uppsala Monitoring Centre*

2. INTRODUÇÃO

A publicação da regulamentação sobre Ensaio Clínico com medicamentos no Brasil traz a notificação de eventos adversos como uma das formas de monitoramento de segurança que o patrocinador deve realizar durante o desenvolvimento do medicamento experimental. Este manual tem como finalidade fornecer orientações para que o Patrocinador, Comitê Independente de Monitoramento de Segurança, Investigador ou Representantes Legais, quando cabível, façam o monitoramento de segurança e a notificação de eventos adversos em ensaios clínicos de maneira adequada.

Trata-se de uma medida regulatória de caráter não vinculante adotada como complemento à legislação sanitária, com o propósito educativo de orientação relativa a rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos.

3. BASE LEGAL

Resolução da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

4. OBJETIVO

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este manual tem por objetivo orientar o monitoramento de segurança e as notificações de eventos adversos, conforme descrito no capítulo VI da RDC nº 09/2015. Recomendamos que o formato seja padronizado em termos de ordem e conteúdo para facilitar a avaliação.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

5. MONITORAMENTO DE EVENTO ADVERSO (EA)

É responsabilidade do patrocinador, coletar e monitorar todos os eventos adversos, inclusive os não graves, classificando-os de acordo com o Quadro 2 do Sistema WHO-UMC para avaliação padronizada de causalidade (anexo I). Os eventos adversos tardios deverão ter um plano de monitoramento estabelecido.

Todos os eventos adversos devem ser tratados e os participantes acometidos acompanhados pelo investigador principal e sua equipe até sua resolução ou estabilização.

Em caso de evento adverso grave, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente e o patrocinador deverá notificar à Anvisa e descrever as medidas adotadas a partir do item 79 do Formulário de Notificação de Eventos Adversos Graves em Ensaio Clínico disponível no Portal Eletrônico da Anvisa > Medicamentos > Pesquisa Clínica > Eventos Adversos > Formulário para Notificação de Eventos Adversos Graves em Ensaio Clínico – Notivisa EC.

A análise de dados agregados de eventos adversos ocorridos nos ensaios clínicos faz parte do monitoramento.

6. NOTIFICAÇÃO DE EAGs (FORMSUS)

Para fins de submissão regulatória, é compulsória ao patrocinador a notificação de eventos adversos graves, inesperados, ocorridos no território nacional, cuja relação com produto sob investigação seja possível, provável ou definida.

- a) O critério recomendado para a categorização individual de cada evento em possível, provável, definido, improvável, condicional ou inacessível é o sistema WHO-UMC para avaliação padronizada de causalidade;
- b) Outros métodos podem ser utilizados para categorização desde que seja comprovada correspondência com o sistema WHO-UMC;
- c) O Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) está contemplado nos critérios para notificação de evento adverso grave e deve ser notificado, porém, os critérios elencados na RDC não se limitam apenas a ele.
- d) As notificações devem ser realizadas exclusivamente por meio do formulário eletrônico “Notificação de EAGs em Ensaio Clínico com Medicamentos ou Produtos biológicos – Notivisa EC”, disponível no Portal Eletrônico da Anvisa > Medicamentos > Pesquisa Clínica > Eventos Adversos > Formulário para Notificação de Eventos Adversos Graves em Ensaio Clínico – Notivisa EC.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

- Algumas páginas do formulário podem demorar a carregar, por favor, aguarde;
- Para notificar os eventos adversos não é necessário efetuar login;
- Após preencher a última página, será gerado um número de protocolo e um espelho da notificação. Guarde esse número para atualizar sua notificação;
- Caso o sistema fique temporariamente indisponível, a notificação deve ser enviada assim que o sistema retornar;
- Caso ocorra alguma dificuldade ou dúvida, seja em relação à forma correta de preenchimento dos dados da notificação ou questão de tecnologia da informação, entrar em contato com a Anvisa por meio do canal de comunicação oficial. Especificar que o questionamento refere-se a “notificação de eventos adversos em ensaios clínicos” ou digitar essa informação nos dados da solicitação.

6.1 RASTREABILIDADE

Toda atualização quanto à evolução e outros dados devem ser feitos na notificação inicial alterando o campo acompanhamento.

- Para acessar a notificação do EA, acessar: Portal Eletrônico da Anvisa > Medicamentos > Pesquisa Clínica > Eventos Adversos > Formulário para Notificação de Eventos Adversos Graves em Ensaios Clínicos – Notivisa EC > Altera Ficha.



Notificação de EAGs em Ensaios Clínicos com Medicamentos ou Produtos biológicos - NotivisaEC Formulário | Altera Ficha | Imprimir Formulário

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Formulário para notificação de EAGs em Ensaios Clínicos com Medicamentos ou Produtos biológicos - NotivisaEC v. alfa14

Notificação de eventos adversos graves (serious) esperados ou inesperados

*** Preenchimento Obrigatório**

Atenção: nos campos marcados com 'Visível ao público' não devem ser colocados dados de sua intimidade e privacidade. Clique aqui em caso de dúvidas relativas a este formulário.

Dados da notificação

1) País onde ocorreu o EA: *

2) Notificação de evento adverso para : *

3) Número internacional do caso:
código internacional do caso para uso do notificante, rastreabilidade

4) Número do relato:
código para uso/controle do notificante



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS


- Digitar o protocolo da notificação para recuperá-la e atualizar as informações.

Notificação de EAGs em Ensaios Clínicos com Medicamentos ou Produtos biológicos - NotivisaEC Formulário | Altera Ficha | Imprimir Formulário

Preencha o campo abaixo com o protocolo de sua ficha :

Protocolo:

Utilize o protocolo exatamente como fornecido.
Maiúsculas, Minúsculas, Símbolos e Pontos fazem diferença.

 Buscar

[Clique aqui em caso de dúvidas relativas a este formulário.](#)

7. SUBMISSÃO DE OUTROS EAs (RELATÓRIO DE ATUALIZAÇÃO DE SEGURANÇA)

Os dados agregados de todos os outros eventos adversos que não forem categorizados como graves e inesperados, cuja relação com produto sob investigação não seja possível, provável ou definida devem ser avaliados sistematicamente pelo patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança e os resultados desta avaliação devem ser submetidos à Anvisa no Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental.

O relatório de atualização de segurança tem por objetivo entender, revisar e avaliar anualmente informações de segurança coletadas durante o período de investigação do medicamento experimental, comercializado ou não.

- a) Para fins de submissão regulatória, estes relatórios deverão ser petições eletrônicas secundárias vinculadas ao número do processo do DDCM.
- b) A vinculação de petições secundárias aos processos correspondentes é fundamental para a análise e rastreabilidade das mesmas nos sistemas eletrônicos da Anvisa.
- c) Deverá ser utilizado o assunto de petição 10825 – ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental;
- d) Todas as modificações do DDCM não consideradas substanciais devem ser apresentadas à ANVISA como parte do relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental;
- e) Recomenda-se que os Relatórios de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental sejam apresentados no formato *ICH Development Safety Update Report (DSUR), Guideline E2F Step 5*;
- f) O patrocinador deve enviar anualmente à Anvisa Relatórios de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental, protocolizados no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos tendo como referência de



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

anualidade a data de aprovação do DDCM pela ANVISA ou a data determinada no desenvolvimento internacional.

8. QUANDO NÃO NOTIFICAR O EVENTO ADVERSO À ANVISA

O evento adverso não precisa ser notificado à Anvisa quando for ocorrido fora do território nacional e quando o evento adverso foi definido no protocolo do ensaio clínico como desfecho primário ou secundário.

9. TERMINOLOGIA

A notificação do evento adverso deve ser feita utilizando a terminologia do “*The WHO Adverse Reactions Terminology*” (WHOART) para especificar o evento adverso.

O termo *serious* deve ser traduzido como “grave” nos idiomas português e espanhol, conforme o “*WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre.*”

10. GRADAÇÃO DE INTENSIDADE QUALIFICADOR PARA CONDIÇÕES DE SAÚDE (OMS)

Leve

Um problema está presente menos de 25% do tempo, com uma intensidade que uma pessoa pode tolerar e que raramente acontece nos últimos 30 dias.

Moderada

Significa que um problema que está presente menos de 50% do tempo, com uma intensidade, que é interferindo no dia-a-dia de pessoas e que acontece ocasionalmente nos últimos 30 dias.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

Severa

Significa que um problema que está presente em mais de 50% do tempo, com uma intensidade que altera parcialmente o dia-a-dia de pessoas e que acontece frequentemente nos últimos 30 dias.

Comprometimento completo

Significa que um problema que está presente em mais de 95% do tempo, com uma intensidade que altera completamente o dia-a-dia da pessoa e que ocorre todos os dias nos últimos 30 dias.

Não especificado

Significa que não há informação suficiente para especificar a intensidade.

Não aplicável

Significa que é inapropriado utilizar uma gradação (ex. funções menstruais).

11. COMITÊ INDEPENDENTE DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA

No caso de desenvolvimento de ensaio clínico fase III, o monitoramento deve ser acompanhado por Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança e suas recomendações devem ser reportadas à Anvisa pelo patrocinador. Nos casos em que não haja constituição de comitê de monitoramento de segurança, sua ausência deverá ser justificada, de acordo com a RDC 09/2015

A constituição do comitê, regimento e funcionamento, membros, conflito de interesses, reuniões, comunicações e recomendações deve seguir as Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança/ Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 44 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

12. GLOSSÁRIO

I - Ensaio clínico - pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

II - Evento Adverso - qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou participante do ensaio clínico a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Como resultado, um EA pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados fora da faixa de referência), associada com o uso de um produto sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não;

III - Evento Adverso Grave - aquele que resulte em qualquer experiência adversa com medicamentos, produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

- a) óbito;
- b) ameaça à vida;
- c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
- d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;
- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou;
- g) evento clinicamente significativo.

IV - Evento Adverso Inesperado - evento não descrito como reação adversa na brochura do medicamento experimental ou na bula.

V - Medicamento experimental - produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro;

VI - Produto sob investigação - medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico;

VII - Protocolo de Ensaio Clínico - documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do ensaio. Provê também o contexto e a fundamentação do ensaio clínico;



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACKER JE 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, et al. Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007; 38: 3097–3115.
2. BASTOS, Alessandra Soler et al . Tempo de chegada do paciente com infarto agudo do miocárdio em unidade de emergência. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, São José do Rio Preto , v. 27, n. 3, Sept. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010276382012000300012&lng=en&nrm=iso acesso em: 19 ago. 2014
<http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20120070>.
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 09 de 20 de fevereiro de 2015. Esta Resolução tem o objetivo de definir os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser aprovado pela Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Resolucao+da+Diretoria+Colegiada+RDC+n+9+de+20+de+fevereiro+de+2015> > Acesso em: 25 jan. 2016.
4. DSUR ICH E2F Step 5. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500097061 acesso em: 31 de ago. 2016.
5. EUROPEAN STROKE ORGANIZATION (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
6. LEES KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375:1695–1703.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança. Série A. Normas e Manuais Técnicos Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_operacionais_%20dados_seguranca.pdf Acesso em 3 de jun. 2014.
8. MINNERUP, J., Wersching, H., Unrath, M. and Berger, K. (2014), Effects of emergency medical service transport on acute stroke care. *European Journal of Neurology*. doi: 10.1111/ene.12367



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

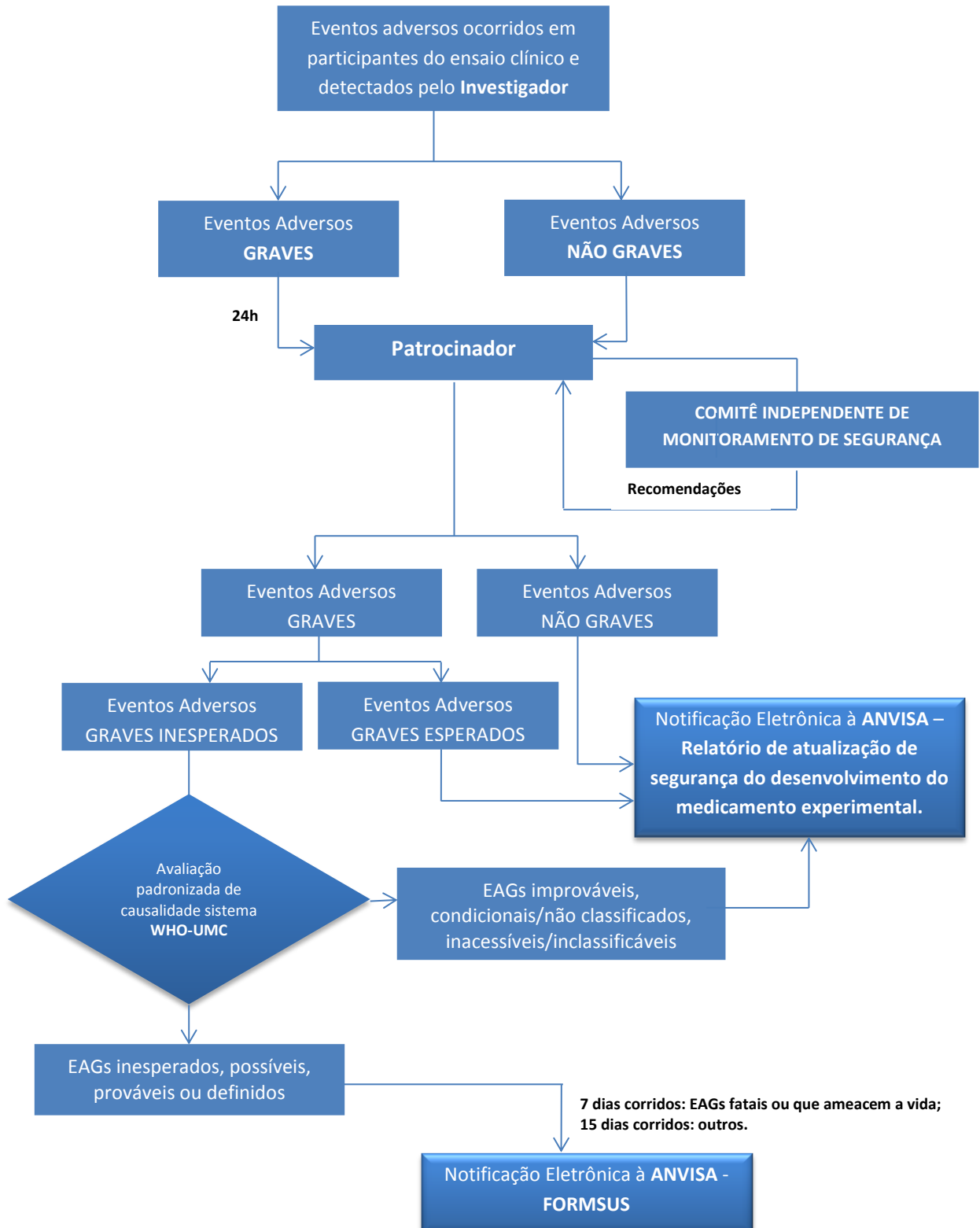
9. SHERMAN R B et al. New FDA regulation to improve safety reporting in clinical trials. The New England journal of medicine. 365(1):3-5. 2011
10. THE UPPSALA MONITORING CENTRE. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Glossary of Terms in Pharmacovigilance. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>>. Acesso em 3 de jun. 2014.
11. THE UPPSALA MONITORING CENTRE. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. WHO-UMC Causality Assessment. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf>>. Acesso em 3 de jun. 2014.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICF CHECKLIST Version 2.1a, Clinician Form for International Classification of Functioning, Disability and Health. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icf/training/icfchecklist.pdf>> Acesso em 3 de jun. 2014.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Geneva, World Health Organization, 2000. Disponível em: < <http://who-umc.org/graphics/24749.pdf>> Acesso em 3 de jun. 2014.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

14. FLUXOGRAMA DE PROCESSOS

14.1 FLUXOGRAMA DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ENSAIOS CLÍNICOS





MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

15. ANEXOS

15.1 SISTEMA WHO-UMC PARA AVALIAÇÃO PADRONIZADA DE CAUSALIDADE

15.1.1 Quadro 1. Avanços e limitações do sistema para avaliação padronizada de causalidade

<i>O que a avaliação de causalidade pode fazer?</i>	<i>O que a avaliação de causalidade não pode fazer?</i>
Diminuir a discordância entre avaliadores	Fornecer medida quantitativa acurada da relação de probabilidade
Classificar relação de probabilidade	Distinguir casos válidos de inválidos
Marcar relatos individualmente	Provar a relação entre o medicamento e o evento
Aperfeiçoar a avaliação científica, educacional	Quantificar a contribuição do medicamento para o desenvolvimento de um evento adverso
	Mudar incertezas para certezas



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

15.1.2 Quadro 2. WHO-UMC Categorias de causalidade

<i>Categorias⁺</i>	<i>Crítérios na avaliação de causalidade⁺⁺</i>
Certa/Definida	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal plausível em relação à administração da intervenção; • Não pode ser explicado por doença ou outra intervenção, medicamento; • Resposta à interrupção ou retirada plausível (farmacologicamente, patologicamente); • Evento definido farmacologicamente ou fenomenologicamente (i.e. uma desordem objetiva e específica ou um fenômeno farmacologicamente reconhecido); • Reexposição satisfatória, se necessária.
Provável	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; • Improvável que seja atribuído a uma doença ou outra intervenção, medicamento; • Resposta à interrupção ou retirada clinicamente razoável; • Reexposição não exigida.
Possível	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; • Pode também ser explicado por doença ou outras intervenções, medicamentos; • Informação sobre a retirada ou interrupção do tratamento pode estar faltando ou obscura.
Improvável	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial que em relação ao momento de administração da intervenção faz uma relação improvável (mas não impossível); • Doença ou outros tratamentos subsidiam explicações plausíveis.
Condicional / Não classificada	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial; • Mais dados são necessários para uma avaliação apropriada, ou; • Dados adicionais sob investigação.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

Inacessível/ Inclassificável

- A narrativa do relato sugere uma reação adversa;
- Não pode ser classificada porque a informação é insuficiente ou contraditória;
- Os dados não podem ser suplementados ou verificados.

⁺ Termos para a relação

⁺⁺ Para classificar a relação usando um dos termos, os aspectos observados devem estar razoavelmente dentro dos critérios apresentados.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

16. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Versão	Alterações realizadas	Explicação e Justificativa
1ª Edição	Versão inicial	