

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CONSTRUÇÃO DA INFORMAÇÃO SOBRE SEGURANÇA DE
MEDICAMENTOS: A CONTRIBUIÇÃO DOS RELATOS DE
CASO E DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

CÁTIA BAUER MAGGI

Orientador: Prof. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Porto Alegre, janeiro de 2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CONSTRUÇÃO DA INFORMAÇÃO SOBRE SEGURANÇA DE
MEDICAMENTOS: A CONTRIBUIÇÃO DOS RELATOS DE
CASO E DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

CÁTIA BAUER MAGGI

Orientador: Prof. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2011

M193c Maggi, Cátia Bauer

Construção da informação sobre segurança de medicamentos: a contribuição dos relatos de caso e dos ensaios clínicos randomizados / Cátia Bauer Maggi ; orient. Tatiane da Silva Dal Pizzol. – 2011. 111 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Monitoramento de medicamentos 2. Avaliação de medicamentos 3. Efeitos adversos 4. Ensaio clínico como assunto 5. Epidemiologia I. Pizzol, Tatiane da Silva Dal II. Título.

NLM: QV 771

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Isabela Heineck, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Sotero Serrate Mengue, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, pelos conhecimentos oportunizados,

À Tatiane da Silva Dal Pizzol, pela dedicação, incentivo e contribuições valiosas desde o final da minha graduação,

Às bolsistas Elisa Philippsen e Isabel Griebeler pelo comprometimento, empenho e amizade,

Aos colegas do mestrado, em especial à Lessandra, pela amizade, apoio e discussões enriquecedoras,

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por viabilizar financeiramente este mestrado,

Aos amigos, que dão sentido à vida, em especial à Vanessa, Sabrina, Simara, Kátia, Heloisa, Márcia, Patrícia e Lúcia, pela energia para encarar os desafios,

Aos meus pais, Hilário e Maria Ana, e ao meu irmão, Leonardo, pelo carinho e apoio incondicional.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| 1. APRESENTAÇÃO | |
| 2. INTRODUÇÃO | 13 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA | 15 |
| 3.1 DEFINIÇÕES | 15 |
| 3.2 CLASSIFICAÇÕES EM FARMACOVIGILANCIA | 19 |
| 3.3 DIAGNÓSTICO E ATRIBUIÇÃO DA CAUSALIDADE | 24 |
| 3.4 INFORMAÇÕES INICIAIS SOBRE A SEGURANÇA | 28 |
| 3.5 A FASE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO | 37 |
| 4. OBJETIVOS | 42 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 44 |
| 6. ARTIGOS | 52 |
| ARTIGO 1 | 52 |
| ARTIGO 2 | 76 |
| 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS | 96 |
| 8. ANEXOS | |
| a. Projeto de Pesquisa | 99 |
| b. Questionários/Formulários | 108 |

ABREVIATURAS E SIGLAS

ATC – Anatomical Therapeutic Classification

BNF – British National Formulary

CONSORT- Consolidated Standard of Reporting Trials

ECR - Ensaio Clínico Randomizado

FDA – Food And Drug Administration

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAM - Reação Adversa a Medicamento

RESUMO

Introdução: Na fase pré-comercialização, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) constituem-se em ferramenta primordial no acúmulo de informação sobre a segurança de um medicamento. Recomendações têm sido publicadas no sentido de que a informação sobre eventos adversos seja adequadamente descrita nesses estudos. Na fase pós-comercialização, vigilância ativa e passiva complementam-se e relatos de caso de reações adversas a medicamentos (RAMs) publicados em revistas médicas deveriam contribuir no processo de geração de sinal, alertando o meio científico e auxiliando na adoção de medidas pelas agências regulatórias de medicamentos. Seu impacto, no entanto, é incerto, seja na geração de estudos confirmatórios ou incorporação das RAMs em fontes de informação sobre medicamentos utilizadas na prática médica. **Objetivo:** avaliar, em revistas de alto impacto da área médica: 1) a adoção das recomendações da versão do CONSORT “*Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement*” e das recomendações propostas por outros autores em ECRs envolvendo medicamentos publicados em 2009; 2) o impacto de relatos de caso de RAMs novas publicados em 1998, através da geração de estudos controlados confirmatórios e inclusão na base de dados MICROMEDEX e no *British National Formulary* (BNF).

Metodologia: Através de buscas no Medline, foram selecionados todos os ECRs envolvendo medicamentos publicados em 2009 nas revistas *British Medical Journal*, *The Journal of The American Medical Association*, *The Lancet* e *The New England Journal of Medicine* e os relatos de caso publicados em 1998 nas revistas *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *The Journal of the American Medical Association* e *New England Journal of Medicine*.

Baseando-se nas recomendações propostas por Ioannidis e Lau e na versão ampliada do CONSORT, as informações sobre eventos adversos foram extraídas dos ECRs.

O impacto dos relatos de caso foi avaliado através da geração de estudos controlados confirmatórios publicados em revistas indexadas no Medline e/ou EMBASE e da incorporação da informação na base de dados MICROMEDEX e no BNF.

Resultados: Dos 122 ECRs analisados, 32,8% objetivaram avaliar desfechos de segurança do medicamento em questão (posicionando-se a este respeito na introdução), 72,1% mencionaram riscos no título ou resumo; 10,7% esclareceram como a informação sobre riscos foi coletada; 46,7% apresentaram as frequências dos eventos adversos, separando-os por tipo e braço do estudo e especificando se algum tipo de evento adverso não ocorreu; e 18,0% apresentaram discussão balanceada sobre riscos e benefícios. Dos 32 relatos de caso de RAMs novas avaliados, verificou-se a inclusão da RAM em questão no MICROMEDEX em 16 (50%) relatos de caso e, no BNF, em 10 (32,1%). Observou-se geração de estudos controlados confirmatórios para 4 (12,5%) relatos.

Conclusões: Informações importantes sobre eventos adversos permanecem insuficientemente atendidas em ECRs. Relatos de caso publicados em revistas médicas desempenham papel importante no processo de geração de sinal, impactando relativamente na geração de estudos confirmatórios e em fontes de informação da prática médica.

Palavras-chave: segurança de medicamentos, ensaios clínicos randomizados, relatos de caso, eventos adversos, reações adversas a medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: In pre-commercialization phase, randomized clinical trials (RCTs) represent an essential tool for obtaining information on drug safety. Recommendations have been published so that the information about adverse events is properly described in these studies. In the pre-commercialization phase, active and passive vigilance complement one another, and case reports of adverse reactions to drugs (ADRs) published in medical journals should contribute for the process of sign generation, making the scientific world alert and supporting the adoption of measures by the regulatory drug agencies. Its impact, nonetheless, remains uncertain, both regarding the generation of confirmation studies and the ADR acceptance in the drug information sources used in the medical practice. This study aims at assessing, in highly-impacting medical journals: the compliance with the recommendations from the CONSORT version ‘*Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement*’, as well as with the ones proposed by other authors in RCTs involving drugs, published in 2009; the impact of new ADR case reports published in 1998, through carrying out controlled confirmation studies and including them in the MICROMEDEX databank and in the *British National Formulary* (BNF). **Methodology:** Through Medline search, all the RCTs involving drugs published in 2009 in the journals *British Medical Journal*, *The Journal of The American Medical Association*, *The Lancet* and *The New England Journal of Medicine* were chosen. The same was done for the case reports published in 1998 in the *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *The Journal of the American Medical Association* and *New England Journal of Medicine*.

Based on the recommendations proposed by Ioannidis and Lau and in the CONSORT comprehensive version, the information on adverse events was extracted from the RCTs. The impact of the case reports was assessed through carrying out controlled confirmation studies published in journals indexed in the Medline and/or EMBASE and the inclusion of this information in the MICROMEDEX databank and the BNF.

Outcomes: Among the 122 RCTs analyzed, 72.1% mentioned risks in the title or abstract; 10.7% explained how information on risks had been collected; 46.7% presented adverse event frequency, sorting them by kind and study ramification, and also specifying whether some kind of adverse event had not occurred; and 18.0% presented a balanced discussion on risks and benefits. Among the 32 new ADR case reports analyzed, it was verified that these ADRs were included in the MICROMEDEX in 16 (50%) of the case reports, and in the BNF in 10 (32.1%). It was observed that controlled confirmation studies were designed for 4 (12.5%) of these studies. **Conclusions:** Relevant information on adverse events remains insufficient in RCTs. Case reports published in medical journals play an important part in the sign generating process, and they also relatively impact the carrying out of confirmation studies and the information sources of the medical practice.

Key-words: drug safety, randomized clinical trials, case reports, adverse events, adverse drug reactions.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Construção da informação sobre segurança de medicamentos: a contribuição dos relatos de caso e dos ensaios clínicos randomizados”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 06 de janeiro de 2011. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

2 - INTRODUÇÃO

Nos anos trinta e quarenta, nos Estados Unidos, a comercialização de um xarope de sulfanilamida contendo dietilenoglicol ocasionou mais de cem mortes. Este fato levou o Congresso americano a discutir a necessidade de adotar uma legislação mais rigorosa a fim de garantir a segurança dos medicamentos comercializados naquele país. Em seguida, vários países começaram a coletar notificações de reações adversas a medicamentos, e foram criados os programas oficiais de monitorização de medicamentos naqueles países (Laporte; Tognoni, 1989). Tragédias tais como a citada trazem à tona o fato de que o impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem várias facetas. Se por um lado os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar doenças, trazer benefícios sociais e econômicos; por outro, podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos (Pfaffenbach, 2002).

Atualmente, a concessão de uma autorização comercial é uma decisão oficial, baseada em leis e critérios; e secundária a uma parte essencial de resultados de uma série de estudos científicos, incluindo qualidade farmacêutica, farmacologia, toxicologia experimental e ensaios clínicos randomizados (ECRs). Estes últimos, considerados padrão-ouro para a avaliação do risco-benefício de intervenções médicas, devem ser adequadamente descritos ao serem publicados (Chowers *et al*, 2002). No que tange a informação sobre segurança, algumas recomendações foram propostas (Andrew *et al*, 1994) (Ioannidis, Lau, 2002). A mais recente consiste na versão ampliada do CONSORT *Statement* (Ioannidis, Evans, Gotzsche, 2004), que

apresenta dez recomendações para a apresentação da informação sobre riscos e é direcionada para autores e editores. A verificação da adoção dessas iniciativas, principalmente em estudos que envolvam intervenções medicamentosas, com uma visão geral de todas as classes terapêuticas, ainda é lacuna na literatura.

Já em fase de comercialização de um medicamento, diante da ocorrência de um evento nocivo, inesperado e possivelmente relacionado ao produto, o profissional da saúde pode torná-lo público, seja para as agências regulatórias, respeitando a metodologia de notificação de cada país ou para o meio acadêmico, na forma de uma publicação de relato de caso ou série de casos (Lee, 2006).

A contribuição dos relatos para o conhecimento dos potenciais riscos de um medicamento permanece questionável e os pesquisadores dividem-se em seus posicionamentos, por vezes acusando os relatos de caso como extremamente limitados para serem incorporados na prática clínica sem evidências consistentes (Hoffman, 2009) ou defendendo-os, como fundamentais na geração de sinais precoces que levantam suspeitas e podem ser objetos de estudos confirmatórios (Vandenbroucke, 2001; Nishioka, 1999).

O presente estudo buscou verificar, em revistas de alto impacto da área médica, a adoção em ensaios clínicos randomizados de recomendações para a apresentação de informações sobre segurança propostas pelo CONSORT e outros autores e o impacto de relatos de caso de RAMs na geração de estudos confirmatórios e sua incorporação em fontes de informação da prática médica.

3 - REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DEFINIÇÕES

3.1.1 - Reação Adversa a Medicamentos

A definição da Organização Mundial de Saúde (OMS) para uma reação adversa a medicamentos (RAM) usada há quase quarenta anos é: “uma resposta a um fármaco que é nociva e não-intencional que ocorre em doses normalmente prescritas em humanos para a profilaxia, diagnóstico ou terapia para uma doença, ou para a modificação de uma função fisiológica (WHO, 1972)”.

A definição proposta por Laurence (Laurence, Carpenter, 1998) exclui reações não-esperadas menores: “uma reação adversa a medicamentos é uma reação prejudicial ou um efeito significativamente desagradável causado por um fármaco em doses usadas para efeitos terapêuticos (ou profilaxia ou diagnóstico) que justifica uma redução de dose ou retirada do medicamento que sugere perigo a uma futura administração.”

Entretanto, as duas definições anteriores excluem os erros de medicação, reações devidas a contaminantes e componentes inativos. Alguns autores propuseram, então, uma definição mais global em que uma RAM é “uma reação visivelmente prejudicial ou desagradável, como consequência de uma intervenção relacionada com o uso de uma especialidade farmacêutica, que prediga o risco da administração futura e justifique uma prevenção ou tratamento específico, alteração da dose ou suspensão da especialidade farmacêutica (Edwards, Aronson, 2000)”.

É considerada uma reação adversa grave a ocorrência médica que em alguma dose do medicamento resulta em morte, promove hospitalização ou requer um prolongamento desta, resulta em persistente incapacidade ou causa risco de morte (Edwards, Aronson, 2000).

3.1.2 - Evento Adverso

Os termos “reação adversa” e “efeito adverso” são intercambiáveis, exceto que um efeito adverso é visto do ponto de vista do fármaco, enquanto que uma reação adversa é vista sob o aspecto do paciente. Entretanto, os termos “efeito adverso” e “reação adversa” podem ser distinguidos de “evento adverso”. Enquanto um efeito adverso é um desfecho adverso que pode ser atribuído à ação de algum medicamento, um evento adverso é um desfecho adverso que ocorre enquanto um paciente está usando um medicamento, mas não é necessariamente atribuível a ele. Essa distinção é importante, por exemplo, em ensaios clínicos, em que nem todos os eventos são necessariamente relacionados a um medicamento (Edwards, Aronson, 2000; WHO, 2005). O evento pode ser devido a vários fatores tais como dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada e horário de administração incorreto, entre outros (Franceschi, Tuccori, Bocci, 2004).

3.1.3– Farmacovigilância

A farmacovigilância é o processo de: (1) supervisionar os fármacos segundo seu uso na prática diária e na investigação clínica para identificar mudanças não

reconhecidas previamente nos padrões dos efeitos adversos; (2) avaliar os riscos e benefícios dos fármacos com o objetivo de determinar que ação, se pertinente, é necessária para melhorar o uso sem riscos; (3) proporcionar informação aos usuários com o objetivo de otimizar o uso eficaz e seguros dos fármacos; (4) supervisionar o impacto de qualquer ação empreendida (Alghabban, 2007). A OMS define a farmacovigilância como “a ciência e as atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com os medicamentos”. Nesta definição, o termo “medicamento” inclui os fármacos, produtos biológicos, vacinas, hemoderivados e medicamentos a base de plantas. O escopo da farmacovigilância também abrange (Alghabban, 2007):

- Fármacos cuja eficácia é inferior aos medicamentos de referência;
- Erros de medicação;
- Informes de falta de eficácia;
- Utilização dos medicamentos fora das indicações aprovadas e para os quais não está disponível uma base científica suficiente;
- Intoxicações agudas e crônicas;
- Mortalidade relacionada aos fármacos;
- Abuso de fármacos e uso incorreto dos mesmos;
- Interações farmacológicas adversas aos medicamentos.

Os objetivos específicos da farmacovigilância incluem (OMS, 2005):

- Melhorar a assistência aos pacientes e a segurança em relação ao uso de medicamentos e todas as intervenções médicas e paramédicas;

- Melhorar a saúde pública e a segurança com relação ao uso de medicamentos, incentivando sua utilização sem riscos, racional e mais eficaz;
- Favorecer a compreensão, educação e formação clínica em segurança de medicamentos e sua comunicação eficaz com o público.

3.1.4 - Sinal

Um sinal refere-se à possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, em que a relação é previamente desconhecida ou documentada de modo incompleto. Geralmente, mais de um relato é requerido para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação (Edwards, Aronson, 2000; OMS, 2005).

3.1.5 – Terminologia

A terminologia internacional para RAMs aceitável atualmente é a *WHO's Adverse Terminology* (WHO-ART) (WHO, 1992). Essa terminologia é hierárquica e relaciona sistemas ou classes de órgãos para três tipos de termos: termos amplos de “alto nível”; termos “preferidos”, mais específicos e relacionados à doença ou aos sintomas; e, finalmente, os frequentemente referidos termos “incluídos”, alternativos ou verdadeiros sintomas. Essa terminologia é destinada para uso junto à terminologia geral de doenças – a Classificação Internacional de Doenças (CID) (Edwards, Aronson, 2000).

Uma outra iniciativa é a terminologia médica para autoridades regulatórias em medicamentos (MeDRA). Essa terminologia inclui termos históricos para WHO-ART, CID, e COSTART (terminologia utilizada no passado pelo FDA) (Edwards, Aronson, 2000).

Publicações têm sugerido classificações de gravidade para tipos específicos de reações adversas (por exemplo, *Common Toxicity Criteria*). Embora estas classificações possam ser úteis em algumas situações, elas ainda não têm aceitação internacional (Edwards, Aronson, 2000).

3.2 – CLASSIFICAÇÕES EM FARMACOVIGILÂNCIA

2.1 – Classificação segundo os mecanismos de produção de RAMs

Considerações relevantes sobre mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos se sobrepõem, tornando difícil estabelecer uma classificação dos mecanismos de produção de RAMs. Uma classificação propõe seis tipos de mecanismos (Hanlon *et al*, 1999):

- Superdosagem relativa – quando um fármaco é administrado em doses terapêuticas, mas suas concentrações séricas apresentam-se superiores às habituais;
- Efeitos colaterais – são os inerentes à própria ação farmacológica do medicamento;
- Efeitos secundários – são os devidos não à ação farmacológica do medicamento, mas como consequência do efeito buscado;

- **Idiosincrasia** - reações nocivas, às vezes fatais, que ocorrem em uma minoria dos indivíduos. Definida como uma sensibilidade peculiar a determinado produto, motivada pela estrutura singular de um determinado sistema enzimático. Em geral, considera-se que as respostas idiosincráticas se devem ao polimorfismo genético;

- **Hipersensibilidade alérgica** – para sua produção, é necessária a sensibilização prévia do indivíduo e a mediação de algum mecanismo imunitário. Trata-se de uma reação não relacionada com a dose administrada;

- **Tolerância** – é o fenômeno pelo qual administrações repetidas, contínuas ou crônicas de um fármaco na mesma dose, diminuem progressivamente a intensidade dos efeitos farmacológicos, sendo necessário aumentar gradualmente a dose para que os efeitos se mantenham na mesma intensidade.

3.2.2 – Classificação de Rawlins e Thompson

Segundo a classificação proposta por Rawlins e Thompson, as reações adversas se dividem em dois grupos (Rawlins, Thompson, 1991):

- **Reações tipo A (dose-dependentes):** são efeitos farmacológicos exagerados ou aumentados em doses habituais. Podem ser resultado de efeito colateral, interação farmacológica, efeito citotóxico ou, simplesmente, a extensão de um efeito farmacológico por sobredose. A gravidade destas reações é diretamente proporcional às doses administradas e podem ser prevenidas ou tratadas através de um ajuste da dose. Um exemplo é o adenocarcinoma vaginal em filhas de mulheres expostas a dietilestilbestrol durante a gestação (Lee, 2009). Muitas reações tipo A

têm uma base farmacocinética, isto, é metabolismo hepático prejudicado, resultando em aumento das concentrações plasmáticas.

- **Reações tipo B (dose-independentes):** são reações não esperadas, a partir das propriedades farmacológicas de um medicamento, administrado em doses habituais. Podem ter como origem as variantes farmacogenéticas ou imunoalérgicas dos pacientes. Geralmente são imprevisíveis e dificilmente evitáveis. Exemplos são a anemia aplástica com cloranfenicol e hipertermia maligna com agentes anestésicos. Devido à sua natureza, reações tipo B têm mais chance de resultar em remoção da autorização de comercialização do medicamento.

3.2.3- Classificação segundo a gravidade:

É dividida em quatro categorias (Valsecia, 2010):

- **Letais:** contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente;
- **Graves:** a reação afeta diretamente a vida do paciente, podendo requerer internação ou prolongá-la, gerar uma incapacidade significativa ou permanente, gerar uma anomalia congênita, requerer terapia de suporte, causar abuso ou dependência. Como exemplos, o tromboembolismo pulmonar e o choque anafilático;
- **Moderadas:** a reação interfere nas atividades habituais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem seqüelas, acarretando falta ao trabalho, atendimento em serviços de saúde ou serviços de emergência. Como exemplo, a distonia aguda;

- Leves: com sintomas facilmente tolerados, não necessitando de antídotos, geralmente de curta duração, não interfere substancialmente na vida do paciente, não causa prolongamento da internação. Como exemplos, náusea e diarreia.

3.2.4 – Classificação segundo a frequência

Estabelecida pela OMS, está baseada numa estimativa padrão de frequência de RAMs (WHO, 2010):

- Muito comum: quando apresentam incidência maior ou igual a 10%;
- Comum: quando apresentam incidência maior ou igual a 1% e menor que 10%;
- Incomum ou pouco frequente: a incidência é maior ou igual a 0,1% e menor que 1%;
- Rara: incidência maior ou igual a 0,01% e menor do que 0,1%;
- Muito rara: menor que 0,01%.

3.2.5 – Classificação segundo a causalidade

A OMS considera a relação causa-efeito (processo de atribuição da relação entre o medicamento suspeito e a RAM) dividindo-a em alguns subgrupos (Edwards, Aronson, 2000; Nebecker, Barach, Samore, 2004):

- **Determinada ou definida:** relação temporal entre a administração do medicamento e o aparecimento do sintoma, comprovação através de teste laboratorial. O sintoma ou sinal desaparece com a interrupção do medicamento e reaparece ao administrá-lo novamente e não pode ser explicado pela doença do paciente, enfermidades associadas ou outros medicamentos;

- **Provável:** um evento clínico, com comprovação através de teste laboratorial, com razoável relação temporal, com improvável relação com a doença de base ou outros medicamentos. Não há informação sobre readministração do fármaco;

- **Possível:** um evento clínico, com comprovação através de teste laboratorial, com razoável relação temporal. Porém, os sinais e sintomas podem ser explicados pela doença do paciente, enfermidades associadas ou outros medicamentos e tratamentos concomitantes;

- **Não relacionada ou duvidosa:** não cumpre com os critérios anteriores para o estabelecimento da causalidade;

- **Condicional:** a sequência temporal é razoável e a reação não se explicaria pelo estado clínico do paciente, pois o quadro apresentado não é conhecido como efeito indesejável do fármaco implicado;

- **Inacessível/ não-classificável:** um relato sugerindo uma reação adversa que não pode ser avaliada porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser verificada.

3.3– DIAGNÓSTICO E ATRIBUIÇÃO DA CAUSALIDADE

O diagnóstico de uma reação adversa é parte do diagnóstico mais amplo de um indivíduo. Se um paciente está utilizando medicamentos, o diagnóstico diferencial deve incluir a possibilidade de uma RAM. O primeiro problema é saber se o paciente está usando um produto medicinal, incluindo produtos de venda livre, formulações que podem não estar sendo usadas com fins terapêuticos, tais como drogas de abuso; ou medicamentos de uso prolongado que o paciente pode esquecer de relatar, como contraceptivos orais (Edwards, Aronson, 2000).

A próxima etapa é verificar se o efeito poderia ser devido a um medicamento. Se o paciente está usando muitos medicamentos, o problema é identificar qual o responsável pela RAM (Edwards, Aronson, 2000).

A relação temporal entre a administração do medicamento e a ocorrência da reação deve ser pesquisada e esta pesquisa envolve alguns questionamentos, tais como (Edwards, Aronson, 2000):

- Investigar se a reação ocorre ou piora quando a dose do medicamento atinge o *steady-state* (para reações dose-dependentes);
- Investigar se a reação diminui ou desaparece quando a dose do medicamento é reduzida ou o medicamento é retirado;
- Se o efeito é uma anomalia congênita, investigar se a exposição ao medicamento ocorre em tempo gestacional apropriado.

3.3.1 - Determinação da causalidade

Da avaliação subjetiva realizada pelos clínicos ou investigadores à utilização de algoritmos complexos, a determinação da causalidade a partir de suspeitas de RAM constitui um elemento chave e, ao mesmo tempo, metodologicamente frágil nos estudos sobre RAM conduzidos em diversos países, incluindo o Brasil.

As principais abordagens utilizadas na avaliação de causalidade de reações adversas incluem o julgamento clínico, o método bayesiano e os algoritmos (Heineck, 2004).

Os algoritmos ou tabelas de tomada de decisão foram desenvolvidos com o intuito de auxiliar no estabelecimento da relação causa - efeito entre a administração de um fármaco e o surgimento de um evento clínico adverso. Este estabelecimento é fundamental, não apenas para auxiliar a equipe de profissionais da saúde na tomada de decisões a respeito do caso ou formular recomendações para aquele paciente, como também para evitar, se possível, que essa mesma RAM se manifeste em outros pacientes.

Os algoritmos nada mais são do que questionamentos ordenados que auxiliam os profissionais da saúde que se dedicam ao estudo das RAM no estabelecimento da força da relação causa-efeito. Os algoritmos mais utilizados internacionalmente são o de Naranjo, de Karch e Lasagna, de Jones e o de Kramer.

Todos os algoritmos adotam como critérios para avaliação da causalidade a compatibilidade da relação temporal entre a exposição ao medicamento e o evento observado; a farmacologia do fármaco e se esta é compatível com a manifestação

clínica observada; plausibilidade biológica (sinais e sintomas, testes de laboratório, anatomia patológica, mecanismos) e possibilidade de exclusão de outras causas.

O algoritmo de Karch e Lasagna consiste em sete questões fechadas, abordando os aspectos citados acima, a serem respondidas de forma dicotômica (Karch, 1977). A combinação dos resultados leva ao estabelecimento da "força" da relação causal. Deve-se considerar como uma limitação deste método, o fato de uma RAM só poder ser julgada definida se houve re-exposição ao medicamento, o que raramente é o caso.

O algoritmo de Jones funciona de forma semelhante aos anteriores, sendo a força da relação causal verificada por meio de respostas dicotômicas aos questionamentos. A diferença é que não é necessário considerar o conjunto de respostas. Assim, resposta negativa ao primeiro questionamento que aborda a relação temporal já classifica a suspeita como remota (Jones, 1982).

Naranjo e colaboradores, utilizando os mesmos critérios, atribuíram valores numéricos às respostas para dez questões formuladas, e o somatório dos valores obtidos indica a força da causalidade. Diferentemente dos outros algoritmos comentados anteriormente está prevista a resposta "não se sabe", pois em muitas situações faltam informações sobre o caso observado (Naranjo, 1981).

Em comparação com estes três algoritmos, o de Kramer e colaboradores é o mais complexo, pois cada um dos critérios mencionados acima, denominado eixo, é investigado com um conjunto de 4 a 13 questões, resultando num total de 56 perguntas. A avaliação permite a obtenção de um valor para cada eixo e o somatório destes valores permite estabelecer a força da causalidade (Hutchinson, 1979).

A OMS desenvolveu, em conjunto com os centros nacionais que participam do Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos, um sistema de avaliação combinada, que leva em conta principalmente aspectos clínico-farmacológicos e a qualidade da documentação a respeito da observação. Como a farmacovigilância está particularmente preocupada com a detecção de reações adversas desconhecidas e inesperadas, os outros critérios, tais como conhecimento anterior sobre a reação e frequência de aparecimento, desempenham um papel menos importante neste sistema (WHO, 2008).

Outra proposta para a avaliação da causalidade relatada na literatura é o método bayesiano, que consiste em uma proposta de análise de decisão que usa a chance condicional para avaliar a probabilidade de o fármaco ser responsável pelo evento adverso. O resultado desta análise expressa a probabilidade posterior que varia de 0% (evento não induzido por fármaco) a 100% (evento induzido por um fármaco) em favor a um medicamento (Lane, 1987). Esta proposta parece ter maior aplicabilidade para casos graves de eventos adversos na monitorização de medicamentos pós-comercialização (Lanctôt, 1995).

3.4- INFORMAÇÕES INICIAIS SOBRE A SEGURANÇA: A PESQUISA DE NOVOS MEDICAMENTOS

3.4.1 - A Fase Pré-Comercialização

A aprovação de um medicamento para a comercialização exige estudos extensivos em modelos celulares e animais, chamados estudos pré-clínicos; e em seres humanos, denominados estudos clínicos (Stricker, Psaty, 2004).

3.4.1.1 - Os estudos pré-clínicos

Os estudos pré-clínicos devem gerar evidências que justifiquem a pesquisa em seres humanos, incluindo previsões dos riscos associados ao uso do fármaco, através da identificação e compreensão das ações farmacológicas dos medicamentos, como mecanismo de ação, especificidade do efeito e toxicidade (Marodin, 2008). Os estudos de toxicidade são conduzidos em animais, de acordo com diretrizes bem definidas (Marodin, 2008). A Resolução 251/97 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) preconiza que se deve utilizar pelo menos uma espécie de mamíferos (BRASIL, 1997), que, de acordo com a Resolução 129/96 do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL), deve ser uma de não-roedores (MERCOSUL, 1996), em que se deve determinar a toxicidade do medicamento e/ou dos seus metabólitos em vários sistemas biológicos (BRASIL, 1997). De acordo com a Resolução 129/96 do MERCOSUL, a avaliação toxicológica pré-clínica é dividida em quatro estágios, de

acordo com o tempo de exposição: toxicidade aguda, de doses repetidas, subcrônica e crônica (MERCOSUL, 1996).

Segundo a Resolução 251/97 do CNS, os estudos de toxicidade aguda envolvem a administração de dose única, ou de pequenas doses escalonadas, num período de até 24 horas, enquanto os estudos de toxicidade a longo prazo, subcrônica (cerca de 30 dias) e crônica (90 dias ou mais), envolvem a administração diária de medicamentos por períodos que duram poucos dias até anos. As reações adversas a medicamentos não relacionadas com a dose (reações alérgicas ou geneticamente determinadas) não podem ser avaliadas nos testes toxicológicos tradicionais. Quando o produto é tido como provavelmente seguro, inicia-se a experimentação clínica (BRASIL, 1997).

3.4.1.2 - Os estudos clínicos

A investigação clínica de um medicamento previamente não testado é geralmente dividida em três fases (fase I, II e III) (FDA, 2003), podendo chegar a cinco (fase zero a IV) (Hulley, 2006), dependendo do nível de conhecimento que se tem sobre os efeitos do fármaco em modelos animais, celulares e humanos. Embora essas fases geralmente aconteçam sequencialmente, com níveis crescentes de complexidade e exposição, poderá haver uma sobreposição das mesmas (FDA, 2003).

Para diferenciá-las, deve-se avaliar os objetivos específicos de cada tipo de estudo, do tipo de delineamento utilizado, e do número e características dos participantes (Hulley, 2006).

3.4.1.2.1 - Fase Zero

Os estudos de fase zero são realizados antes que os estudos da fase pré-clínica tenham sido completados e têm por objetivo avaliar se a substância possui alguma atividade biológica nos seres humanos. Realizados com até 20 pacientes, utilizam doses muito reduzidas do fármaco sob investigação (Waldman, 2006).

3.4.1.2.2 - Fase I

De acordo com a Resolução 251/97 do CNS, via de regra, os estudos de fase I constituem-se no primeiro contato de um novo medicamento com seres humanos. Dependendo da especialidade e objetivo da pesquisa, podem ser realizados com voluntários saudáveis ou diretamente com pacientes de grupos específicos, portadores de doenças crônicas irreversíveis, como por exemplo, pacientes oncológicos, com transtornos psiquiátricos ou com doença renal alterada (BRASIL, 1997). De acordo com a Resolução 129/96 do MERCOSUL, esses estudos são desenhados para determinar o metabolismo e as ações farmacológicas de um medicamento em humanos, e os efeitos colaterais associados com o aumento de dose. É recomendável que a dose máxima administrada seja um décimo da dose considerada segura nos estudos pré-clínicos realizados na espécie mais sensível ou naquela com mais estreita semelhança biológica ao homem, no que diz respeito ao perfil farmacocinético e, quando possível, ao perfil farmacodinâmico. Os indivíduos envolvidos nesta fase não deverão ser expostos a mais de três doses do fármaco em pesquisa. Depois da administração de cada dose deverão ser realizados os estudos

pertinentes de tolerância (MERCOSUL, 2006). Durante a fase I, informação suficiente sobre os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do medicamento devem ser obtidos para que um estudo de fase II possa ser desenhado. O total de indivíduos que participam desta etapa varia com o medicamento, geralmente de 10 a 80 pacientes, não excedendo a 100 (FDA, 2003).

Estudos de fase I também incluem estudos de metabolismo do medicamento, relação estrutura-atividade, mecanismo de ação em humanos, bem como estudos em que os medicamentos sob investigação são utilizados como ferramentas de pesquisa para explorar fenômenos biológicos e processos de doença (FDA, 2003).

3.4.1.2.3 - Fase II

De acordo com a Resolução 251/97 do CNS, os estudos de fase II são estudos terapêuticos piloto, utilizados para demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo em pacientes afetados por uma determinada condição patológica. Realizam-se com um número limitado de participantes e frequentemente são seguidos de um estudo de administração, visando estabelecer as relações de dose-resposta. O delineamento preponderante é o ensaio clínico randomizado. É composto pelas fases 2a e 2b, avaliação de titulação de dosagem e de eficácia (BRASIL, 1997).

Os estudos de fase II iniciais (fase 2a) utilizam doses do fármaco já testadas como seguras em estudos de fase I. Trata-se de estudos que visam avaliar a segurança e tolerabilidade deste novo fármaco (Goldim, 2007) em amostras pequenas (FDA, 2003).

Os estudos de fase II avançados (fase 2b) são conduzidos em amostras maiores de indivíduos (mais de 100 pacientes), com critérios bem definidos de inclusão, tendo a finalidade de acrescentar dados relativos à eficácia do fármaco em questão (Goldim, 2007). Há um curto período de acompanhamento, em que já é possível verificar a ocorrência de alguns eventos adversos (Marodin, 2008).

3.4.1.2.4 - Fase III

De acordo com a Resolução 251/97 do CNS, os estudos de fase III são estudos terapêuticos ampliados, realizados em grandes e variados números de pacientes, geralmente randomizados, com o objetivo de determinar a relação risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo e, de maneira geral, o valor terapêutico relativo. Explora-se, nesta fase, o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como as características especiais do medicamento (BRASIL, 1997).

Os estudos fase III são subdivididos em fases 3a e 3b. A primeira tem como princípio avaliar a eficácia de fármacos já testados em estudos de fase I e II. Os estudos fase 3b são realizados ao longo do período de trâmite da solicitação de registro de um novo medicamento, aumentando seu período de observação (Goldim, 2007).

Os estudos de fase III só poderiam ocorrer quando os estudos de fase I e II demonstrassem, de forma clara, os riscos associados ao novo fármaco, à sua segurança e ao seu efeito terapêutico potencial (MERCOSUL, 1996; BRASIL, 1997).

Esses estudos envolvem grandes amostras, podendo passar de 3000 indivíduos (FDA, 2003). Seguem protocolo único, independente do local de produção e dos grupos de pesquisadores envolvidos e, em muitos casos, são multicêntricos (NIH, 2007). De acordo com a Resolução 251/97 do CNS, são realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar a relação risco/benefício a curto e longo prazo das formulações do princípio ativo e, de maneira global, o valor terapêutico relativo, examinando-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento (BRASIL, 1997).

O relatório resultante da análise detalhada dos dados levantados em todos os estudos descritos anteriormente é o documento que serve de base ao registro no órgão sanitário competente e a autorização para a comercialização de um medicamento novo, em um determinado país. Quando essa autorização é dada, significa que a autoridade competente garante que, mediante o conhecimento disponível na época do lançamento do mesmo, o novo medicamento apresenta um risco/benefício favorável, naquelas indicações e doses estabelecidas (Castro, 2002).

3.4.1.3 - Limitações da informação sobre segurança na fase pré-comercialização

Os ensaios clínicos são extremamente úteis para prever o perfil de eficácia do medicamento, mas são insuficientes para prever sua segurança. Algumas limitações podem ser levantadas (Stricker, Psaty, 2004):

- Homogeneidade da população: muitos ensaios avaliam pessoas relativamente saudáveis com somente uma doença e excluem grupos específicos como grávidas, crianças e idosos;
- Tamanho da amostra: pequenos tamanhos de amostra (até 1000 pacientes) reduzem as chances de aparecimento de efeitos adversos raros;
- Duração limitada: Ensaios de curta duração excluem a descoberta de conseqüências a longo prazo, tais como câncer;
- Incapacidade de prever o mundo real: interações medicamentosas podem ser significativas em uma população na qual os indivíduos consomem vários medicamentos concomitantemente, uma situação que quase nunca pode ser prevista a partir de ensaios clínicos (Stricker, Psaty, 2004; Simon, 2002).

3.4.1.4 - Tentativas para melhorar a informação sobre segurança nas publicações de ensaios clínicos randomizados

Sugere-se que a informação sobre a eficácia seja sobrepujada em detrimento da informação sobre segurança em ECRs (Moher *et al*, 1995; Ioannidis *et al*, 1997). Neste sentido, algumas tentativas estão sendo realizadas no sentido de melhorar a informação sobre segurança nessas publicações, na forma de recomendações a autores e editores.

Em 1994, o SORT (*The Standards of Reporting Trials Group*) committee fez algumas recomendações para que a informação sobre eventos adversos fosse apresentada de forma mais estruturada (Andrew *et al*, 1994). São elas:

- Definir eventos adversos e como eles foram monitorados para o grupo intervenção;
- Apresentar dados sobre os desfechos primários e efeitos adversos importantes para que o leitor interessado possa reproduzir os resultados.

Em 2002, Ioannidis e Lau também elaboraram algumas recomendações (Ioannidis, Lau, 2002). São elas:

1. Especificar o número de descontinuações de pacientes devido a eventos adversos por braço do estudo e tipo de evento adverso;
2. Utilizar escalas de terminologias padronizadas amplamente conhecidas para eventos adversos;
3. Especificar o esquema para a coleta de informações sobre segurança;
4. Prover o número de efeitos adversos específicos por braço do estudo e tipo de efeito adverso;
5. Tabular a informação sobre segurança por braço do estudo e gravidade.

O *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), uma série de recomendações publicada em 1996 e revisada cinco anos depois (Altman *et al*, 2001; Moher, Schulz, Altman, 2001), é uma tentativa de padronizar e melhorar a informação sobre segurança em ECRs. A edição revisada de 2001 incluiu um item sobre eventos adversos (“incluir todos os eventos adversos ou efeitos colaterais em cada grupo intervenção”). Entretanto, segundo o próprio grupo CONSORT, este item não fez justiça à importância da informação relacionada a riscos e em 2004 foi publicada uma edição do CONSORT contemplando este tipo de informação. Os dez itens recomendados pelo Consort são apresentados a seguir, de forma simplificada:

1. Se o estudo coletou dados sobre riscos e benefícios, o título ou resumo deverão esclarecer;
2. Se o estudo coletou dados sobre riscos e benefícios, o título ou resumo deverão esclarecer;
3. Listar eventos adversos monitorados, com definições para cada um (quando necessário, categorizar eventos esperados *versus* não esperados, referências para definições validadas e padronizadas e descrições de novas definições);
4. Esclarecer como a informação relacionada a riscos foi coletada (modo de coleta, métodos de atribuição, monitoramento relacionado a riscos e regras de interrupção, se pertinente);
5. Descrever planos para apresentação e análise de informação sobre riscos (incluindo codificação, manejo de eventos recorrentes, manejo de medidas contínuas e análise estatística);
6. Descrever para cada braço as descontinuações de participantes devido a riscos e suas experiências com o tratamento alocado;
7. Prover os denominadores para análise de riscos;
8. Apresentar risco absoluto por braço e por tipo de evento adverso, gravidade, e apresentar medidas apropriadas para eventos recorrentes, variáveis contínuas e escalas de variáveis, quando pertinente;
9. Descrever alguma análise de subgrupo e análise exploratória para riscos;
10. Prover uma discussão balanceada sobre riscos e benefícios, com ênfase nas limitações do estudo, capacidade de generalização, e outras fontes de informação sobre riscos.

3.5 - A FASE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Questões econômicas constituem uma das principais razões que impedem uma interminável busca de evidência sobre segurança antes que os medicamentos sejam registrados por um órgão regulatório e passem a integrar o arsenal terapêutico. Tais investigações acarretariam um preço muito alto ao desenvolvimento de medicamentos, um preço que, em última análise, seria pago pelo consumidor (Henry, Lexchin, 2002). Maiores esforços, portanto, devem ser dispendidos na fase pós-comercialização, especialmente quando os medicamentos são recentemente lançados no mercado (Gale, 2001).

3.5.1 – Estudos de Fase IV

Os estudos fase IV, que podem ser ensaios clínicos randomizados ou estudos com delineamento observacional (ANVISA, 2010), visam o monitoramento ou vigilância pós-comercialização do medicamento, tendo como objetivo estabelecer o valor terapêutico, em larga escala, e o surgimento de novas reações adversas, que por serem pouco freqüentes, não foram detectadas em ensaios clínicos. Além disso, podem fornecer dados mais consistentes sobre o risco absoluto das RAMs mais freqüentes, suas estratégias de tratamento, identificação e manejo de interações medicamentosas (Lee, 2009). Ainda podem ser usados para avaliar a relação custo-efetividade do novo fármaco, comparando-as com as opções já existentes no mercado (FDA, 2006).

Estudos de coorte e caso-controle têm se mostrado úteis para estabelecer a frequência com que uma RAM ocorre e seu risco relativo (Ray, 2003) e são particularmente úteis para medicamentos pouco utilizados, mas são menos úteis se a doença que está sendo tratada é rara. Estudos de caso-controle são eficientes para tratar doenças raras, mas requerem que o medicamento seja utilizado em larga escala (Herbst, Ulfelder, Poskanzer, 1971).

Os estudos de verificação e quantificação são frequentemente realizados com bancos de dados amplos, de múltiplos propósitos, ligando exposição a fármacos e doenças (Lee, 2009).

3.5.2 - Relatos de caso

Na prática diária, muitos sinais de potenciais eventos adversos não são seguidos por um processo sistemático de verificação e quantificação. Uma razão para isso pode ser o período de transição entre a sinalização de um possível problema e sua confirmação. Se o problema é levantado por um único relato de caso, a atenção pode desaparecer gradualmente e, até mesmo com o surgimento de outros relatos de caso, a probabilidade de relação causal é frequentemente debatida a menos que surjam evidências mais consistentes. A condução de estudos confirmatórios geralmente depende de iniciativas de investigadores com interesse no tópico específico (Stricker, Psaty, 2004).

Outra razão pela qual as questões de segurança não são verificadas de forma sistemática tem a ver com quem tem a responsabilidade. Formalmente, a responsabilidade recai sobre a companhia farmacêutica que atua como titular da

autorização de comercialização, mas como esta não tem interesse econômico em avaliar questões de segurança, cria-se uma lacuna de incentivo para investigar tais problemas. Adicionalmente, muitos problemas relacionados a medicamentos são causados por efeitos de classe, tais como efeitos extrapiramidais devido a neurolépticos. Então, nem sempre é possível responsabilizar um produto ou companhia particular. Autoridades regulatórias em medicamentos devem ter, então, a responsabilidade para assegurar a saúde pública em tal situação (Stricker, Psaty, 2004).

Os relatos de caso estão entre as mais importantes ferramentas para a pesquisa observacional (Vandenbroucke, 2001). Na tentativa de melhorar a qualidade da informação contida nesses relatos, alguns autores propuseram o “Guidelines for Submitting Adverse Event Reports for Publication”, com informações “requeridas”, “altamente desejáveis” e “se relevantes” que um relato de caso de RAM deve conter (Kelly *et al*, 2007). Todas as pessoas expostas a um novo medicamento constituem-se na possível população de captação de estudo para efeitos adversos e os relatos de caso de suspeitas de RAMs podem fornecer informações valiosas.

Quando um efeito adverso é inespecífico e tem uma incidência considerável, sua detecção é mais difícil. Similarmente, pode ser difícil detectar um efeito adverso que é indistinguível da doença sendo tratada – por exemplo, arritmia, como um efeito adverso de antiarrítmicos. Tais efeitos adversos podem permanecer sem notificação (Stricker, Psaty, 2004).

Basicamente, há dois sistemas para notificação de RAMs de forma voluntária. O primeiro é virtual e está relacionado a todas as correspondências e comunicações

breves na literatura médica. O segundo consiste de centros de monitoração nacionais e internacionais (Stricker, Psaty, 2004; Lee, 2009).

Um estudo de caso-controle que avaliou as atitudes de 692 médicos da Galícia em relação aos relatos voluntários de RAMs mostrou que os médicos acham difícil relacionar um evento adverso a um medicamento. Adicionalmente, o conhecimento por parte destes profissionais de que nem todas as RAMs graves são conhecidas antes que um medicamento entre no mercado é controverso (Figueiras *et al*, 2001).

A literatura médica é, provavelmente, o sistema mais efetivo de detecção precoce, já que os relatos de caso são detalhados, avaliados por revisores de qualidade, e, em sua maioria, independentes de incentivos comerciais. Nem todos os relatos de caso publicados correspondem a uma RAM de fato e sempre há o risco de falso-positivos (Stricker, Psaty, 2004). Apesar disso, a literatura médica parece ser eficiente na geração de sinais precoces e frequentemente reconhece eventos raros e fatores de risco para o desencadeamento de uma determinada RAM (Tubert *et al*, 1992; Begaud *et al*, 1994).

3.5.2.1 - Os centros de monitoração

Entre outras funções, os centros de monitoração são responsáveis por receber as notificações, que podem ser oriundas de pacientes ou profissionais, dependendo da metodologia de cada centro, e verificar a possibilidade de relação com o medicamento. O conjunto de suspeitas relacionadas ao mesmo medicamento contribui para a geração do sinal e emissão de alertas.

Esse sistema compreende os centros nacionais de monitoração de reações adversas a medicamentos e o Centro Colaborativo da OMS de Monitoração Internacional.

Muitos desses centros trabalham com um esquema de cartão amarelo, que pode ser produtivo se os profissionais envolvidos são ativos e consideram a detecção de efeitos adversos como um objetivo primordial (Stricker, Psaty, 2004).

Frequentemente, tais centros de monitoramento apresentam falta de pessoal, trabalham em ambientes isolados e não acadêmicos, e têm todos os tipos de responsabilidades regulatórias (Stricker, Psaty, 2004). Consequentemente, há pouco tempo para a análise das suspeitas enviadas pelos profissionais de saúde. Os requisitos legais para o relato de reações adversas a medicamentos para o FDA e o *European Medicine Evaluation Agency* resultam num vasto número de relatos a serem processados, dos quais muitos têm uma baixa probabilidade de relação causal (Stricker, Psaty, 2004).

4 - OBJETIVOS

Objetivo Geral

Verificar a qualidade da informação sobre segurança em ECRs que envolvam intervenções medicamentosas e o impacto de publicações de relatos de caso de RAMs na geração de estudos confirmatórios e incorporação em fontes de informação da prática médica.

Objetivos Específicos

1. Verificar a adequação dos ECRs de intervenções medicamentosas publicados em 2009 em revistas de alto impacto na área médica às recomendações da publicação “*Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT Statement*”;
2. Verificar a adequação dos ECRs de intervenções medicamentosas publicados em 2009 em revistas de alto impacto da área médica às recomendações sugeridas por Ioannidis e Lau;
3. Relacionar a qualidade da informação sobre segurança de medicamentos em ECRs a características tais como o tipo de financiamento do estudo;

4. Verificar o impacto de relatos de caso de RAMs novas publicados em 1998 em quatro revistas de alto impacto da área médica, através da geração de estudos confirmatórios e incorporação em fontes de informação da prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Considerações e definições para pesquisa clínica. [acessado em 15 de novembro de 2010]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>
2. Alghabban A. Diccionario de farmacovigilancia. Barcelona: Pharma Editores; 2007. 580p.
3. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, *et al.* The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-94.
4. Andrew E; Anis A; Chalmers T, Cho M, Clarcke M, Felson D *et al.* A Proposal for Structured Reporting of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 1994; 272(24): 1926-1931.
5. Bégaud B, Moride Y, Tubert-Bitter P, Chaslerie A, Haramburu F. False-positives in spontaneous reporting: should we worry about them ? *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:401-4.
6. Castro LLC, Bevilaqua LDP. Aspectos Históricos Conceituais e Econômicos da Farmacovigilância. *Revista Espaço para Saúde* [internet]. 2002; 4 (1)[acessado em 30 de outubro de 2005] . Disponível em: <http://www.ccs.uel.br/espacoparasaude/todos.htm>.
7. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 251, de 7 de agosto de 1997: normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes

- diagnósticos envolvendo seres humanos. Brasil: Ministério da Saúde; 1997. [acessado em 10 de outubro de 2010]. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/norma_pesq_seres_hum.pdf.
8. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *The Lancet* 2000; 356: 1255-59.
 9. Figueiras A, Tato F, Fontaiñas J, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes towards voluntary reporting of adverse drug events. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2001; 7 (4): 347–354.
 10. Food and Drug Administration. Phase 4 Studies, C.R.F. Sec 312.85. USA: U.S. Department of Health and Human Services; 2006. [atualizado em 04 de janeiro de 2010; acessado em 21 de outubro de 2010]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov>
 11. Food and Drug Administration. Phases of an Investigation, 21 C.F.R. Sec 312.21. USA: U.S. Department of Health and Human Services; 2003. [atualizado em 04 de janeiro de 2010; acessado em 21 de outubro de 2010]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov>
 12. Gale EAM. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357:1870-5.
 13. Hanlon JT, Ruby CM, Shelton PS, Pulliam CC. Geriatrics In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 4th edition. New Jersey: Appleton & Lange, 1999; p.52-61.

14. Heineck, I; Camargo, AL; Ferreira, MBC. Reações adversas a medicamentos. In: Fuchs, FD; Wannmacher, L; Ferreira, MBC. Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
15. Henry D, Lexchin J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. Lancet 2002; 360:1590-5.
16. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971; 284:878-81.
17. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a Pesquisa Clínica. Porto Alegre, Artmed, 2006.
18. Hutchinson, TA; Leventhal, JM; Kramer, MS; Karch, FE; Lipman, AG; Feinstein, AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II Demonstration of reproducibility and validity. JAMA 1979; 242 (7): 633-8.
19. Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Sacks HS, Lau J. The relationship between study design, results, and reporting of randomized trials of HIV infection. Control Clin Trials 1997; 18: 431-44.
20. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gotzsche PC *et al.* Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. Ann of Intern Med 2004; 141: 781-788.

21. Ioannidis JPA, Lau J. Improving Safety Reporting from Randomized Trials. *Drug Safety* 2002; 25(2): 77-84.
22. Jones, JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health* 1982; 5: 58-67.
23. Karch, FE; Lasagna, L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1977; 21:247-254.
24. Kelly WN; Arellano FM; Barnes J; Bergman U; Edwards RW; Fernandez AM; Freedman SB *et al.* Guidelines for Submitting Adverse Event Reports for Publication. *Drug Safety* 2007, 30(5): 367-373.
25. Lanctôt, KL; Naranjo, CA. Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin Pharmacol Ther* 1995, 58: 692-8.
26. Lane, DA; Kramer, MS; Hutchinson, TA; Jones, JK; Naranjo, C. The causality assessment of adverse drug reactions using a Bayesian approach. *Pharmaceut Med* 1987, 2: 265-83.
27. Laporte JR; Tognoni G. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. *In:* Laporte JR; Tognoni G *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais.* Rio de Janeiro: Hucitec; 1989. p. 1-15.
28. Laurence D, Carpenter J. *A dictionary of pharmacology and allied topics,* 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1998. p. 8-9.

29. Lee A. Reações Adversas a Medicamentos. Segunda Edição. Porto Alegre, Artmed, 2009.
30. Marodin G. Riscos de eventos gastrintestinais nos projetos de pesquisa de fármacos envolvendo seres humanos [tese]. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia/ UFRGS, PortoAlegre; 2008.
31. Mercado Comum do Sul (MERCOSUL). Resolução nº 129/96. Boas práticas clínicas. [acessado em 10 de outubro de 2010]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/bpcmerco.htm>.
32. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clinical Trials* 1995; 16: 62–73.
33. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-1991.
34. Naranjo, CA; Busto, U; Sellers, EM; Sandor, P, Ruiz, I; Roberts, EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981, 30 (2): 239-245.
35. Nebecker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation and reporting. *Annals of Internal Medicine* 2004, 140: 795-801.

36. Organização Mundial de Saúde. A Importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Panamericana de Saúde; 2005. p.41.
37. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. 4th edition. New York: Oxford University Press 1991, p. 16-38.
38. Ray WA. Population-based studies of adverse drug effects. N Engl J Med 2003; 349:1592-4.
39. Simon LS. Pharmacovigilance: towards a better understanding of the benefit to risk ratio. Ann. Rheum. Dis. 2002; 61(Supl II): ii88-ii89.
40. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. BMJ 2004, 329: 44-47.
41. Tubert P, Bégaud B, Péré JC, Haramburu F, Lellouch J. Power and weakness of spontaneous reporting: a probabilistic approach. J Clin Epidemiol 1992; 45:283-6.
42. U.S. National Institute of Health. Glossary of Clinical Trials Terms. Bethesda, 2008. [atualizado em 18 de março de 2008; acessado em 20 de outubro de 2010].Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary>. Acessado em 20 de outubro de 2010.
43. Valcesia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos.Universidad Nacional Del Nordeste – Facultad de Medicina[acessado em 15 de novembro de 2010]. Disponível em:

http://www.kinesio.med.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volume_5/13_farmacovigi.pdf.

44. Vandembroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 2001;134: 330-4.
45. Waldman M. Drive for drugs leads to baby clinical trials. *Nature* 2006; 440: 406-7.
46. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index 2008*. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd>. Acesso em 07 de maio de 2010.
47. World Health Organization [Internet]. Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2010. Frequency of adverse drug reactions. [atualizado em 10 de agosto de 2010; acessado em 24 de outubro de 2010]. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684>.
48. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Ser WHO 1972; no 498.
49. World Health Organization. International monitoring of adverse reactions to drugs: adverse reaction terminology. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 1992.
50. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety – Project to Develop the International Patient Safety Event Taxonomy: Update Review of the Literature 2003-2005. Patient Safety [internet]. Acessado em 2 de

novembro de 2010]. Disponível
em:http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/IPSET_Sept05_FINAL.pdf

51. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Ser WHO 1972, no 498.

6 –ARTIGOS

6.1- ARTIGO 1

Qualidade das informações sobre eventos adversos publicadas em ensaios clínicos randomizados envolvendo medicamentos publicados em quatro revistas de alto impacto na área médica

Quality of information on adverse events in randomized clinical trials involving drugs published in four medical journal with a high impact factor

Cátia Bauer Maggi¹

Isabel Heinzmann Griebeler²

Tatiane da Silva Dal Pizzol³

¹ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Bolsista PIBIC/UFRGS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Professora do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A ser enviado ao periódico *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

RESUMO

Introdução: Os ensaios clínicos randomizados (ECRs), constituem-se no padrão-ouro para a avaliação da relação risco-benefício de intervenções médicas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a incorporação das recomendações do “*Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement*” e as recomendações sugeridas por outros autores nos ECRs envolvendo intervenções medicamentosas publicados em 2009 em quatro revistas de alto impacto da área médica.

Metodologia: ensaios clínicos randomizados publicados em 2009 na revistas *British Medical Journal (BMJ)*, *The Journal of The American Medical Association (JAMA)*, *The Lancet* e *The New England Journal of Medicine (NEJM)* foram selecionados através de busca no Medline. os dados foram extraídos baseando-se na versão ampliada do CONSORT, nas recomendações de Ioannidis e Lau e Componentes de Schulz,.

Resultados: Dos 122 estudos analisados, 72,1% mencionaram riscos no título ou resumo; 10,7% esclareceram como a informação sobre riscos foi coletada; 46,7% apresentaram as frequências dos eventos adversos, separando-os por tipo e braço do estudo e especificando se algum tipo de evento adverso não ocorreu; e 18,0% apresentaram discussão balanceada sobre riscos e benefícios.

Conclusão: Mesmo após 5 anos da publicação do CONSORT, a informação sobre eventos adversos permanece insuficiente em ECRs publicados em revistas de alto impacto da área médica.

Palavras-chave: reações adversas a medicamentos, eventos adversos, ensaios clínicos randomizados, segurança de medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Randomized clinical trials (RCTs) represent the gold standard for assessing the risk-benefit relationship in medical interventions. This study aims at analyzing the compliance with the recommendations from the CONSORT version ‘Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement’, as well as with the ones suggested by other authors in RCTs involving drug interventions, published in 2009 in four highly impacting journals in the medical area.

Methodology: The randomized clinical trials published in 2009 in the British Medical Journal (BMJ), The Journal of The American Medical Association (JAMA), The Lancet and The New England Journal of Medicine (NEJM) were chosen through Medline search. Data was extracted based on the CONSORT comprehensive version, Ionnaidis and Lau’s recommendations, and finally on Schulz Components.

Outcomes: 72.1% of the trials reported risks in their titles or abstracts; 10.7% explained how information on risks had been collected; 46.7% presented adverse event frequency, sorting them by kind and study ramification, and also specifying whether some kind of adverse event had not occurred; and 18.0% presented a balanced discussion on risks and benefits.

Conclusion: Even after 5 years from the CONSORT publication, the information on adverse events in RCTs remains insufficient.

Key-words: adverse drug reactions, adverse events, randomized clinical trials, drug safety.

INTRODUÇÃO

Os ensaios clínicos randomizados (ECRs), constituem-se no padrão-ouro para a avaliação da relação risco-benefício de intervenções médicas. Embora algumas reações adversas a medicamentos (RAMs) apareçam somente após longo período de exposição e a ocorrência de reações raras geralmente só possa ser observada em populações numerosas, os ECRs possuem a vantagem do seguimento intensivo de grupos bem caracterizados¹.

O CONSORT *Statement* é um documento que contém recomendações para a publicação de ECRs. Em 2004, o grupo CONSORT publicou dez recomendações a serem seguidas neste sentido por autores e editores², incluindo menção de eventos adversos no título ou resumo, esclarecimento do modo de coleta da informação relacionada a eventos adversos, descrição de descontinuações devidas a riscos, frequências por braço e tipo de evento adverso e discussão balanceada sobre riscos e benefícios.

Estudos publicados em anos anteriores à versão ampliada do CONSORT evidenciaram a deficiência na informação sobre eventos adversos^{3,4}. Em 2002, Ioannidis e Lau⁵ já sugeriam recomendações para o relato da informação sobre segurança em ECRs.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a incorporação das recomendações da versão ampliada do CONSORT “*Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement*”² e, adicionalmente, as recomendações sugeridas por Ioannidis e Lau⁵ nos ECRs envolvendo intervenções medicamentosas publicados em 2009 em quatro revistas de alto impacto da área médica.

METODOLOGIA

Amostra

Conduziu-se uma revisão dos ECRs publicados em 2009 em quatro revistas médicas: *The New England Journal of Medicine (NEJM)*, *The Lancet*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)* e *British Medical Journal (BMJ)*. Selecionamos essas revistas porque sugerimos que, sendo revistas de alto impacto, possuem ECRs com melhor qualidade metodológica, constituindo-se em amostra representativa de estudos passíveis de influência na prática clínica, ditando condutas.

Eligibilidade

Foram incluídos ECRs de intervenções medicamentosas cujo objetivo principal fosse a avaliação de eficácia e/ou segurança. Foram excluídas publicações que envolviam outros delineamentos, tais como estudos observacionais, ensaios quase-randomizados, análises econômicas baseadas em ECRs, editoriais, e cartas. Foram também excluídos ensaios clínicos comunitários e ensaios clínicos randomizados de teste diagnóstico ou de *screening*. Além disso, excluiu-se aqueles estudos cuja intervenção não seguiu a definição de medicamento dada pela OMS: “produto farmacêutico, de uso interno ou externo, para prevenção, diagnóstico ou

tratamento de doenças ou para modificação de uma função fisiológica”⁶. Por este critério, foram excluídos suplementos alimentares e outras terapias não-medicamentosas. Esta etapa foi realizada por dois revisores (CM e IG) e as discrepâncias resolvidas por consenso.

Estratégia de busca

Os ECRs foram localizados por meio do MEDLINE/Pubmed, utilizando a seguinte estratégia: “The New England Journal of Medicine” [ta] OR “The Lancet” [ta] OR “JAMA”[ta] OR “BMJ”[ta]. Limites: *randomized controlled trial*, e “*published in the last*” selecionando a opção “*specific data range*”. Tendo em vista que a seleção foi realizada em 2009 para artigos deste mesmo ano, a busca foi realizada em períodos de três em três meses. Dois revisores (CM e IG) analisaram independentemente os resultados dessa busca e as discrepâncias foram resolvidas por consenso.

Extração de dados

Através de um formulário, foram coletados dados sobre características dos estudos e a presença dos itens recomendados pelo CONSORT e recomendações de Ioannidis e Lau. Para a primeira e segunda recomendações do CONSORT e todas as recomendações de Ioannidis e Lau, foram utilizadas as pontuações 1 (plenamente satisfeita) ou 0 (insatisfeita). Todas as outras recomendações do CONSORT analisadas, dada sua complexidade, foram divididas em subquestões, adotando-se pontuações de 0 (insatisfeita), 0,5 (parcialmente satisfeita) e 1 (plenamente satisfeita). O formulário também contemplou componentes de qualidade geral do ECR, através dos Componentes de Schulz⁷.

A extração foi realizada por dois revisores (CM e IG) e as discrepâncias resolvidas por consenso. Os revisores não foram cegados para o nome da revista e autores do ECR.

Para a primeira e segunda recomendações do CONSORT (“se o estudo coletou dados sobre riscos e benefícios, o título ou resumo devem declarar” e “se o ensaio acessou riscos e benefícios, a introdução deverá declarar”), considerou-se que quando as palavras “*adverse event*”, “*adverse effects*”, “*safety*”, “*side effects*”, “*complications*”, “*tolerability*”⁸ foram citadas dentro do contexto dos objetivos do estudo, o mesmo mencionou riscos.

Para a terceira recomendação (“listar eventos adversos monitorados com definições para cada um e, quando relevante, classificar eventos esperados versus não esperados, referência para padronizar e validar definições, e descrição de novas definições”), quando o estudo apresentou definição para pelo menos um dos eventos adversos monitorados, considerou-se que ele “apresentou definições para os eventos adversos monitorados”.

Para a quarta recomendação (“esclarecer como a informação relacionada a riscos foi coletada”) quando foi citado o profissional ou comitê responsável pela avaliação da causalidade do evento considerou-se que o estudo explicitou o responsável pelo processo de atribuição do evento adverso. Quando o estudo citou questionários, entrevistas e testes utilizados para coletar informações de eventos adversos, considerou-se que ele apresentou o meio de coleta de dados.

Para a quinta recomendação (“descrever planos para apresentar e analisar a informação sobre riscos, incluindo a codificação, manejo de eventos recorrentes, especificação do tempo de monitoramento de eventos adversos, manejo das medidas

contínuas, e análise estatística”), quando o estudo previu qualquer análise estatística para riscos, considerou-se que ele apresentou planos para a apresentação de riscos.

Para a sexta recomendação (“descrever para cada braço as descontinuações de participantes devido a riscos e suas experiências com o tratamento alocado”), quando o estudo apresentou o evento adverso apresentado pelo paciente, ocasionando a descontinuação, especificando o braço do estudo, considerou-se que o estudo descreveu a experiência com o tratamento alocado.

Considerou-se que o estudo “proveu os denominadores para a análise de riscos” (sétima recomendação) quando o mesmo deixou clara a análise utilizada para reportar o número de participantes incluídos (análise por intenção de tratar, por exemplo) e especificou se a análise foi a mesma para desfechos de segurança e eficácia.

Considerou-se que o estudo apresentou risco absoluto por braço e por tipo de efeito adverso (oitava recomendação), quando foram apresentados resultados separados para cada grupo em estudo, frequência para cada tipo de evento adverso, coerência com a análise proposta na metodologia e se foi especificado quando um tipo ou gravidade de evento adverso não ocorreu.

A nona recomendação (“descrever alguma análise de subgrupo e análise exploratória para riscos”) não foi analisada, pois considerou-se que poucos estudos apresentariam esse tipo de análise.

Considerou-se que o estudo “apresentou discussão balanceada de riscos e benefícios com ênfase em limitações do estudo, capacidade de generalização e outras fontes de informação sobre segurança” (décima recomendação), quando o estudo

apresentou limitações do estudo, capacidade de generalização e comparação com outros estudos, no que diz respeito à informação sobre segurança.

Quanto às recomendações propostas por Ioannidis e Lau, os seguintes critérios foram observados para considerar cada uma das recomendações satisfeitas:

- “especificou o número de descontinuações de pacientes devido a eventos adversos por braço do estudo e tipo de evento adverso” quando o estudo descreveu para cada braço as descontinuações de participantes devido a riscos e suas experiências com o tratamento alocado.

- “utilizou escalas padronizadas amplamente conhecidas para eventos adversos” quando o estudo especificou se foram utilizados instrumentos validados e padronizados para identificar eventos adversos.

- “especificou o esquema para a coleta de informações sobre segurança” se o estudo especificou como a informação relacionada a riscos foi coletada.

- “proveu o número de eventos adversos específicos por braço do estudo e tipo de efeito adverso” se o estudo apresentou resultados separados para os grupos em estudo e os tipos de eventos adversos.

- “tabulou a informação sobre segurança por braço do estudo e gravidade” quando o estudo, para cada tipo de evento adverso, apresentou medidas apropriadas de risco absoluto e se eventos adversos de um tipo ou gravidade específica não ocorreram, isso foi especificado.

Considerou-se financiamento pela indústria farmacêutica qualquer contribuição da mesma na análise dos dados ou fornecimento do medicamento sob investigação.

Construção dos escores

Baseando-se nas publicações de Ioannidis e do Grupo CONSORT, dois escores foram construídos. Cada recomendação constituiu-se num item do escore e os itens foram somados. A pontuação máxima passível de ser obtida no escore Ioannidis foi 5 e uma pontuação de 3 foi considerado suficiente. No escore CONSORT, a pontuação máxima possível de ser obtida foi 9 e uma pontuação de 6 foi considerada suficiente.

Classificação dos medicamentos

Todos os medicamentos envolvidos nos ECRs foram classificados de acordo com a *Anatomical Therapeutic Classification* ⁹.

Análise

Os dados foram digitados em duplicata no programa EpiData versão 3.1 e analisados no programa SPSS versão 18.0. Foi realizada análise descritiva e o teste T para comparação de médias, quando apropriado.

RESULTADOS

A estratégia de busca utilizada resultou em 318 artigos. Destes, 152 não atenderam aos critérios de inclusão. Dos 166 artigos passíveis de inclusão, uma segunda análise excluiu 44 artigos por tratarem-se de dupla publicação (devido à publicação preliminar do artigo), análise secundária, intervenção que não envolve medicamento, avaliação de *guidelines*, e a análise de eficácia/segurança não ser o objetivo principal (figura 1).

As principais características da amostra analisada são apresentadas na tabela 1. Dos 122 artigos selecionados, 58 (47,5%) foram exclusivamente financiados pela

indústria farmacêutica, 23(18,9%) corresponderam a intervenções com anti-infecciosos e 19 (15,6%) com agentes antineoplásticos e imunomodulatórios. Quase metade dos estudos (47,5%) foram publicados no periódico *The Lancet* (tabela 1).

A tabela 2 sumariza as informações sobre eventos adversos apresentadas nos ECRs segundo as recomendações do CONSORT. Oitenta e oito artigos (72,1%) mencionaram riscos no título ou resumo; 40 (32,8%) mencionaram eventos adversos na introdução; 13 (10,7%) esclarecem como a informação sobre riscos foi coletada; 65 (53,3%) previram alguma análise estatística para eventos adversos; 68 (55,7%) apresentaram as descontinuações de participantes por eventos adversos para cada braço do tratamento; 53 (43,4%) apresentam frequência para cada evento adverso, por tipo de evento, coerentemente com a análise proposta na metodologia e esclarecendo caso algum tipo de evento adverso não tenha ocorrido. Discussão balanceada sobre riscos e benefícios foi verificada em 22 (18%) estudos.

A tabela 3 apresenta as informações sobre eventos adversos apresentadas em ECRs segundo as recomendações de Ioannidis e Lau. Em apenas 13 estudos (10,7%) foi especificado o esquema de coleta de informações sobre segurança.

A média do escore Ioannidis foi de 2,9 e a média do escore CONSORT foi de 5,6. A média dos componentes de qualidade de Schulz foi de 1,7 (tabela 4).

Os estudos que mencionaram riscos no título, resumo ou introdução tiveram média para o escore CONSORT de 6,3 e os que não mencionaram, apresentaram média de 3,5. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$).

Para estudos exclusivamente financiados pela indústria, a média do escore de Ioannidis foi 3,2 e do escore Consort foi 6,5. Para estudos financiados por agências de fomento ou com fontes de financiamento múltiplas, a média do escore de

Ioannidis foi 2,5 e do escore CONSORT foi 4,8. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$).

As médias do somatório dos Componentes de Schulz para estudos exclusivamente financiados pela indústria (1,8) e para estudos financiados por agências de fomento e com fontes de financiamento múltiplas (1,6), não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p = 0,303$).

Dentre as classes terapêuticas, os estudos relacionados a medicamentos das classes Trato Geniturinário e Hormônios Sexuais e Agentes Antineoplásticos e Imunomodulatórios alcançaram os escores mais altos para os escores CONSORT e Ioannidis (médias 6,8 e 3,4, respectivamente). Já os estudos relacionados aos medicamentos da classe Preparações hormonais sistêmicas apresentaram as menores médias para os escores referidos, com 2,3 e 0,7, respectivamente.

DISCUSSÃO

Nosso trabalho avaliou a incorporação das recomendações da versão ampliada do CONSORT² e, adicionalmente, as recomendações sugeridas por Ioannidis e Lau⁵ nos ECRs envolvendo intervenções medicamentosas publicados em 2009 em quatro revistas de alto impacto da área médica. Verificamos que, em sua maioria, os estudos não incorporaram as recomendações do CONSORT, com média para o escore CONSORT de 5,6 e média para o escore Ioannidis de 2,9, sugerindo que a informação sobre eficácia é sobrepujada em detrimento da informação sobre segurança em ECRs^{10,11}.

Vries e Roon (2010), avaliaram a qualidade da informação sobre reações adversas a medicamentos em 107 ensaios clínicos da área pediátrica, selecionados através de busca no Medline e publicados entre janeiro de 2006 e abril de 2009, obtendo média 2 para o escore Ioannidis e média 3 para o escore CONSORT¹². As diferenças entre os índices apresentados por Vries e Roon e os de nosso estudo podem ser explicadas pelo fato de que avaliamos apenas revistas de alto impacto, em que, supostamente, devem ser publicados estudos de melhor qualidade. Adicionalmente, avaliamos apenas estudos publicados em 2009, sugerindo que nestes as recomendações da versão do CONSORT em questão poderiam ter sido observadas com maior frequência.

Estudos que mencionaram riscos no título, resumo ou introdução apresentaram melhor informação sobre segurança segundo o escore CONSORT. Este fato não nos surpreende, já que é esperado que estudos que se proponham ou se posicionem inicialmente sobre uma avaliação em termos de segurança apresentem este tipo de informação mais consistentemente ao longo da publicação.

Em nosso estudo, ECRs financiados exclusivamente pela indústria farmacêutica apresentaram qualidade superior aos financiados por agências de fomento e por fontes de financiamento múltiplas, achado consistente com o de Vries e Roon (2010)¹². Para a superioridade na informação apresentada pelos estudos financiados pela indústria farmacêutica, sugerimos algumas explicações possíveis. A primeira delas é que estudos financiados pela indústria têm prioritariamente o objetivo da submissão a um órgão regulatório para fins de concessão de registro ou inclusão de nova indicação e, deste modo, seriam formatados para atender as exigências de tais órgãos, incluindo aspectos sobre segurança. Por outro lado,

Chowers *et al* (2009) avaliaram a qualidade da informação em estudos sobre terapia antirretroviral altamente ativa e concluíram que estudos financiados pela indústria farmacêutica apresentam índice de determinado evento adverso a partir de uma determinada frequência, em comparação com estudos com outras fontes de financiamento¹. Não avaliamos quantitativamente este tipo de informação, mas sugerimos a partir de alguns ECRs avaliados em nosso estudo^{13,14,15,16} que isso também poderia ter ocorrido. Informar somente aqueles eventos adversos que ocorrem em mais de 5% ou 10% da população em estudo é ignorar valiosa informação para médicos e pacientes¹. Além disso, Bekelman *et al* associaram o financiamento pela indústria a um desenho de estudo pró-indústria, no que diz respeito à seleção do grupo controle ou dosagem do medicamento sob estudo e conclusões¹⁷.

Em nosso estudo, 72,1% dos resumos de ECRs mencionaram eventos adversos. Pitrou *et al* encontrou que 71,4% dos resumos mencionaram eventos adversos, avaliando a qualidade da informação sobre riscos em estudos publicados em 2006 em seis revistas de alto impacto da área médica¹⁸.

Já a menção de eventos adversos na introdução, no contexto dos objetivos do estudo, foi verificada em nosso estudo em 32,8% dos ECRs. Vries e Roon verificaram que 78% dos estudos mencionaram eventos adversos¹². Pitrou *et al* verificou a mesma informação para 88,7% dos estudos. Entretanto, os autores não mencionaram se tal informação foi pesquisada na introdução ou em outra seção específica do estudo, dificultando a comparação direta com o nosso resultado. É possível que a avaliação realizada por estes autores possa ter considerado frases pouco informativas como “nenhum evento adverso foi observado”. Em nosso estudo,

consideramos que o estudo mencionou eventos adversos se a referência ocorreu dentro do contexto do objetivo do estudo.

Apenas 10,7% dos estudos esclareceram como a informação sobre riscos foi coletada. O índice encontrado por Chowers *et al*, que avaliou a qualidade da informação sobre eventos adversos em estudos sobre a terapia antirretroviral altamente ativa, foi de 2,04%¹. Poderíamos atribuir as diferenças nestes resultados ao fato de que os estudos analisados por Chowers *et al* foram provenientes de revistas de diferentes índices de impacto e de anos que em que o CONSORT pode ter influenciado de forma menos significativa. Entretanto, podemos considerar os dois índices igualmente baixos. Sabidamente, a frequência de eventos adversos identificados pode diferir entre modos de vigilância passiva e ativa e o tipo de questionário utilizado^{19,20}, fato já ressaltado pelo próprio CONSORT².

A apresentação de efeitos adversos por braço de estudo em formato de tabela ocorreu em 46,7% dos estudos. Pitrou *et al* encontraram que 67,7% dos estudos apresentaram dados de segurança em pelo menos uma figura ou tabela¹⁸.

Menos da metade dos estudos (43,4%) apresentaram risco absoluto por braço e por tipo de evento adverso, mostrando que frequentemente há omissão de RAMs de algum tipo. Chowers *et al* já chamaram a atenção para essa omissão, ressaltando que estudos financiados por agências de fomento tendem a apresentar somente eventos adversos graves, enquanto a indústria tende a apresentar os tipos de evento a partir de uma frequência arbitrária¹. Levando em consideração o fato de que em ECRs têm-se as melhores condições para avaliar a causalidade de um evento, nenhuma reação adversa poderia ser omitida dos resultados. Limitações de espaço para publicação poderiam ser superadas por suplementos de fácil acesso no site das revistas.

Acessamos todos os suplementos indicados nos textos dos estudos que conteriam informações sobre segurança, mas na grande maioria das vezes, estes apêndices mostraram-se pouco informativos. Além disso, poucos estudos demonstraram ter avaliado a causalidade do evento, apresentando frases como “os eventos adversos graves não foram relacionados ao medicamento em estudo”^{21,22}.

Apenas 18% dos ECRs analisados fizeram uma discussão balanceada sobre riscos e benefícios. Loke e Derry verificaram que apenas 8,2% do espaço das seções resultados e discussão de ECRs era ocupado por efeitos adversos. Este tipo de informação torna-se importante em que pese que nesta parte do estudo há uma liberdade maior para enaltecer informações supostamente mais favoráveis aos medicamentos em teste.

No que diz respeito às limitações de nosso estudo, apontamos o número de revistas analisadas e a análise de estudos publicados em apenas um ano (2009).

Como pontos fortes de nosso estudo, apontamos que não se tem conhecimento de uma avaliação que proporcione uma visão geral da adoção do CONSORT em ECRs sobre intervenções medicamentosas. Ressaltamos ainda o fato de que as etapas consideradas principais neste tipo de estudo (seleção, extração e digitação dos dados) foram realizadas em duplicata. Além disso, a avaliação das publicações ocorreu cinco anos após a publicação da versão do CONSORT em questão.

REFERÊNCIAS

1. Chowers MY, Gottesman BS, Leibovici L *et al.* Reporting of adverse events in randomized controlled trials of highly active antiretroviral therapy:

- systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 64: 239-250.
2. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gotzsche PC *et al.* Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann of Intern Med* 2004; 141: 781-788.
 3. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomized controlled trials – a systematic survey. *BMC Clinical Pharmacology* 2001; 1:3.
 4. Ioannidis JPA, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001; 285: 437-43.
 5. Ioannidis JPA, Lau J. Improving Safety Reporting from Randomized Trials. *Drug Safety* 2002; 25(2): 77-84.
 6. Journal Citation Reports [Internet]. Thomsom Reuters: ISI Web Knowledge [Atualizado em 14 de outubro de 2010; acessado em 20 de janeiro de 2011]. Disponível em:
http://apps.isiknowledge.com/databases.do?highlighted_tab=databases&product=UA&SID=3Dp@DLEJd5oJNHPfFJG&cacheurl=no
 7. World Health Organization. Safety Monitoring of Medicinal Products. Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. London: EQUUS, 2000. 28p.

8. Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA *et al.* Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA* 1994; 272: 125-8.
9. Nuovo J, Sather C. Reporting adverse events in randomized controlled trials. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf* 2007; 16: 349-351.
10. World Health Organization. ATC/DDD Index 2010. [última atualização em 27 de outubro de 2010]. Disponível em: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
11. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clinical Trials* 1995; 16: 62–73.
12. Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Sacks HS, Lau J. The relationship between study design, results, and reporting of randomized trials of HIV infection. *Control Clin Trials* 1997; 18:431–44.
13. Vries TW, Roon EN. Low quality of reporting adverse drug reactions in paediatric randomized controlled trials. *Arch Dis Child* (2010).doi 10.1136/adc.2009.175562.
14. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G *et al.* Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *NEJM* 2009; 360 (18):1839-1849.

15. McHutchinson JG, Everson GT, Gordon SC, *et al.* Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *NEJM* 2009; 360(18):1827-1838.
16. Rajaratnam SMW, Polymeropoulos MH, Fisher DM, *et al.* Melatonin agonist tasimelteon (VEC – 162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomized controlled multicentre trials. *The Lancet* 2009; 373:482-491.
17. Garbet A, Henry R, Ratner R, *et al.* Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD – 3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *The Lancet* 2009; 373: 473 – 481.
18. Bekelman JE, Li Y, Gross CP, *et al.* Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research: A Systematic Review. *JAMA* 2009; 289(4): 454-465.
19. Pitrou I, Bountron I, Ahmad N *et al.* Reporting of Safety Results in Published Reports of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2009; 169(19): 1756-61.
20. Bent S, Padula A, Avins AL. Brief communication: better ways to question patients about adverse medical events: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2006, 144: 257-61.
21. Wallin J, Sjoval J. Detection of adverse drug reactions in a clinical trial using two types of questioning. *Clin Ther* 1981; 3: 450-2.

22. Romanowski B, Borba PCB, Naud PS *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6,4 years. *The Lancet* 2009; 374: 1975-85.
23. Conde MB, Efron A, Loredó C, Souza GRM *et al.* Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II Trial. *The Lancet* 2009; 373: 1183-89.

Conflitos de interesse: inexistentes.

6.1.1- TABELAS E FIGURAS ARTIGO 1

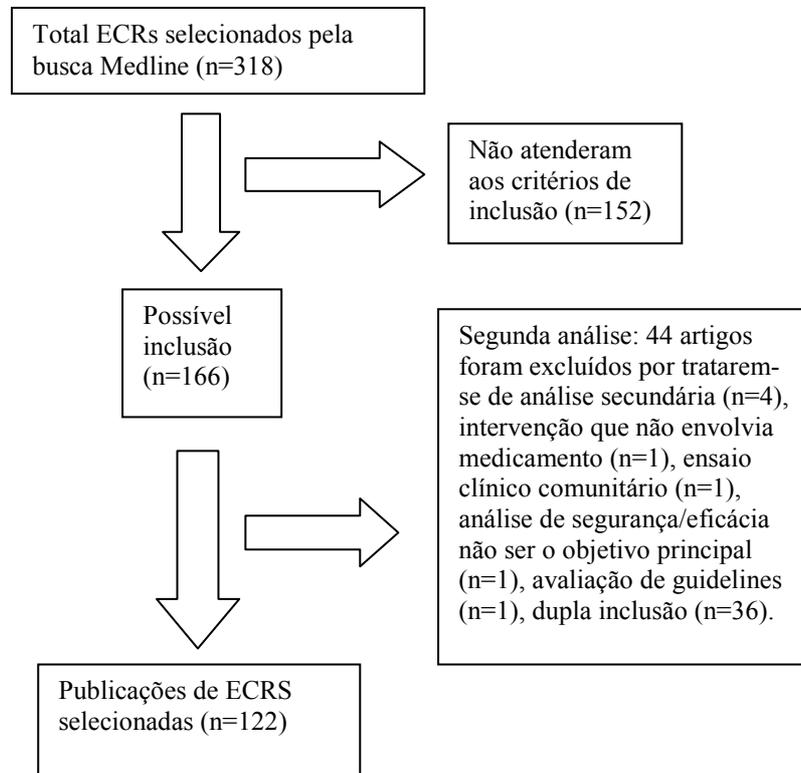


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos ensaios clínicos randomizados.

Tabela 1 – Características dos ECRs analisados (n=122).

| Características dos ECRs | N(%) |
|---|-----------------|
| Revista | |
| The Lancet | 58(47,5) |
| NEJM | 37(30,3) |
| JAMA | 18(14,8) |
| BMJ | 9(7,4) |
| Classe Terapêutica | |
| Anti-infecciosos (J) | 23(18,9) |
| Agentes Antineoplásticos e Imunomodulatórios (L) | 19(15,6) |
| Trato Alimentar(A) | 16(13,1) |
| Sangue (B) | 16(13,1) |
| Sistema Cardiovascular (C) | 12(9,8) |
| Sistema Nervoso (N) | 11(9,0) |
| Dermatológicos (D) | 6(4,9) |
| Antiparasitários (P) | 6(4,9) |
| Sistema Respiratório(R) | 5(4,1) |
| Preparações Hormonais Sistêmicas (H) | 3(2,5) |
| Sistema Geniturinário e Hormônios Sexuais (G) | 2(1,6) |
| Sistema Musculo-esquelético (M) | 2(1,6) |
| Orgãos Sensoriais (S) | 1(0,8) |
| Financiamento | |
| Exclusivamente pela indústria farmacêutica | 58(47,5) |
| Fontes de financiamento múltiplas | 34(27,9) |
| Agência de fomento | 30(24,6) |
| Componentes de Schulz | |
| Geração da randomização adequadamente identificada | 64(52,5) |
| Sigilo na alocação adequadamente identificado | 65(53,3) |
| Duplo-cegamento adequadamente identificado | 79(64,8) |

Tabela 2 – Recomendações do CONSORT para apresentação de informações sobre riscos em ECRs nos artigos analisados (n=122).

| Sessão do Artigo | Item | N(%) | | |
|--|---|---|---------------------|-----------------|
| Título e Resumo | Título ou resumo mencionam riscos | SIM | 88(72,1) | |
| | | NÃO | 34(27,9) | |
| | | | | |
| Introdução | Introdução menciona riscos | SIM | 40(32,8) | |
| | | NÃO | 82(67,2) | |
| | | | | |
| Metodologia | Lista definições para eventos adversos monitorados | SIM | 19(15,6) | |
| | | PARCIALMENTE | 39(32,0) | |
| | | NÃO | 64(52,5) | |
| | Esclarece como a informação relacionada a riscos foi coletada | SIM | 13(10,7) | |
| | | PARCIALMENTE | 88(72,1) | |
| | | NÃO | 21(17,2) | |
| | Descreve planos para a apresentação e análise da informação sobre riscos | SIM | 65(53,3) | |
| | | NÃO | 57(46,7) | |
| | | | | |
| | Resultados | Para cada braço, descreve as descontinuações devidas a riscos (incluindo os motivos) | SIM | 68(55,7) |
| | | | PARCIALMENTE | 3(2,5) |
| | | | NÃO | 51(41,8) |
| Proveu os denominadores para análise de riscos | | SIM | 37(30,3) | |
| | | PARCIALMENTE | 71(58,2) | |
| | | NÃO | 14(11,5) | |
| Apresenta risco absoluto para cada evento adverso | | SIM | 53(43,4) | |
| | | PARCIALMENTE | 54(44,3) | |
| | | NÃO | 15(12,3) | |
| Discussão | | Discussão balanceada sobre riscos e benefícios | SIM | 22(18,0) |
| | | | PARCIALMENTE | 59(48,4) |
| | | | NÃO | 41(33,6) |

Tabela 3 – Recomendações para apresentação de informações sobre segurança sugeridas por Ioannidis e Lau nos 122 artigos estudados.

| Item | N(%) |
|---|------------------|
| Especificou o número de descontinuações de pacientes devido a eventos adversos por braço do estudo e tipo de evento adverso | 68(55,7) |
| Utilizou escalas padronizadas amplamente conhecidas para eventos adversos | 36(29,5) |
| Especificou o esquema para a coleta de informações sobre segurança | 13(10,7) |
| Proveu o número de efeitos adversos específicos por braço do estudo e tipo de efeito adverso | 107(87,7) |
| Tabulou a informação sobre segurança por braço do estudo e gravidade | 57 (46,7) |

Tabela 4 – Índices dos escores CONSORT, Ioannidis e Componentes de *Schulz* nos 122 artigos estudados.

| Escore | Média; mediana; mínimo; máximo |
|-----------------------|---------------------------------------|
| CONSORT | 5,6; 5,5; 1,0; 9,0 |
| Ioannidis | 2,9; 3,0; 0,0; 5,0 |
| Componentes de Schulz | 1,7; 2,0; 0,0; 3,0 |

6.2 - ARTIGO 2

Impacto da publicação de relatos de caso sobre reações adversas a medicamentos em 1998 em quatro revistas de grande relevância na área médica.

Impact of adverse drug reactions case report publication in four highly relevant journals in the medical area in 1998

Cátia Bauer Maggi¹,

Elisa de Baumont Philippsen²

Tatiane da Silva Dal Pizzol³

¹ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Bolsista PIBIC/UFRGS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Professora do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A ser enviado ao periódico *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

RESUMO

Introdução: A contribuição dos relatos de caso de reações adversas a medicamentos (RAMs) para o conhecimento dos potenciais riscos de um medicamento permanece questionável. O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da publicação em 1998 em quatro revistas de alto impacto na área médica de relatos de caso de RAMs consideradas até então novas, através da geração de estudos confirmatórios e incorporação em fontes de informação da prática médica.

Metodologia: Os relatos de caso de RAMs publicados em 1998 nas revistas *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *JAMA* e *New England Journal of Medicine* foram selecionados através de buscas no Medline. Selecionou-se as RAMs novas e avaliou-se a geração de estudos confirmatórios através das bases de dados Medline e EMBASE e a incorporação das RAMs novas no MICROMEDEX e no *British National Formulary* (BNF). Resultados: Procedeu-se à avaliação do impacto da publicação do relato de caso em 32 relatos de caso de RAMs novas. Verificou-se a inclusão da RAM em questão no MICROMEDEX em 16 relatos de caso (50%), e no BNF em 10 (32,1%). Observou-se geração de estudos confirmatórios para 4 (12,5%) estudos. **Conclusões:** Os relatos de caso de RAMs têm contribuição importante no processo de geração do sinal, impactando relativamente na geração de estudos confirmatórios e incluindo frequentemente as RAMs em fontes de informação da prática clínica.

Palavras-chave: reações adversas a medicamentos, relatos de caso, segurança de medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: The contribution of case reports of adverse drug reactions (ADRs) to the awareness of the potential risks of a drug remains questionable. This study aims at assessing the impact of case report publication, in four highly relevant journals in the medical area in 1998, of ADRs considered new at that time, through the design of confirmation studies and their inclusion in medical practice information sources.

Methodology: The ADR case reports published in 1998 in the *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *JAMA* and *New England Journal of Medicine* were chosen through Medline search. The new ADRs were selected, and the design of confirmation studies was assessed through Medline and EMBASE databanks, as well as the inclusion of the new ADRs in the MICROMEDEX and in the British National Formulary (BNF).

Outcomes: The impact of case report publication was assessed for 32 case reports with new ADRs. It was verified that these ADRs were included in the MICROMEDEX in 16 (50%) of the case reports, and in the BNF in 10 (32.1%). It was observed that confirmation studies were designed for 4 (12.5%) of these studies.

Conclusions: ADR case reports provide important contribution in the process of sign generation, impacting on the generation of confirmatory studies and often including sources of information on ADRs in medical practice.

Key-words: adverse drug reaction, case reports, drug safety.

INTRODUÇÃO

Diante da ocorrência de um evento nocivo, inesperado e possivelmente relacionado a um medicamento, o profissional da saúde pode torná-lo público, seja para as agências regulatórias, respeitando a metodologia de notificação de cada país ou para o meio acadêmico, na forma de uma publicação de relato de caso ou série de casos¹.

Em uma análise dos métodos utilizados para detectar RAMs, observou-se que 13 das 18 RAMs mais importantes do ponto de vista sanitário haviam sido comunicadas pela primeira vez na forma de descrições de relatos de casos publicados em revistas médicas². Devidamente descrito, a publicação de um relato de caso ou série de casos pode ter um significativo impacto clínico, especialmente para os eventos raros que podem não ser identificados em ensaios clínicos³. Publicado em 2007, o “Guidelines for Submitting Adverse Event Reports for Publication” é uma tentativa de melhorar a qualidade da informação contida nesses relatos³.

A contribuição dos relatos de caso para o conhecimento dos potenciais riscos de um medicamento permanece questionável e os pesquisadores dividem-se em seus posicionamentos, por vezes acusando os relatos de caso como extremamente limitados para serem incorporados na prática clínica sem evidências consistentes⁴, ou defendendo-os, como fundamentais na geração de sinais precoces que levantam suspeitas e podem ser objetos de estudos confirmatórios^{5,6}.

A fim de contribuir para a avaliação do papel dos relatos de caso no conhecimento da informação sobre a segurança dos medicamentos, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da publicação de relatos de caso de RAMs novas em

revistas de grande relevância na área médica, através da geração de estudos confirmatórios e incorporação em fontes de informação da prática médica.

METODOLOGIA

Seleção dos relatos

Por meio da base de dados Medline, foram selecionados relatos de casos publicados nas revistas *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *The Journal of the American Medical Association (JAMA)* e *The New England Journal of Medicine (NEJM)* no ano de 1998. Essas revistas foram selecionadas por representarem importantes revistas da área médica, conforme *ranking* do *Science Citation Index* e pela ampla cobertura de tópicos em medicina interna. Foram incluídos relatos publicados em 1998 a fim de permitir a avaliação do possível impacto da publicação em um período de, no mínimo, 10 anos.

Como critério de inclusão, os relatos de caso deveriam apresentar relação causal entre o evento adverso e a utilização de um ou mais medicamentos, utilizando-se, para isso, a definição de RAM estabelecida pela Organização Mundial de Saúde: “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”⁷.

A seleção dos relatos de caso foi realizada a partir do resultado da busca pela base de dados Medline, utilizando-se o título da revista acompanhado do *field tag* [ti] e o ano de publicação acompanhado pelo *field tag* [dp]. A busca foi limitada para os estudos classificados como *case reports*. Essa seleção foi realizada

independentemente por dois revisores (CM e EP) e as discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (TP).

Seleção de relatos de caso de RAMs novas

Considerou-se como RAM nova aquela para a qual não foi identificada evidência consistente na literatura anteriormente à publicação do relato de caso. Para tanto, foram definidos descritores para os medicamentos e RAMs em questão e realizadas buscas nas bases de dados Medline e EMBASE, limitando-se até o ano de 1998. Foram incluídas no estudo apenas as reações que não apresentaram estudos controlados experimentais ou observacionais em anos anteriores a 1998 e RAMs que não tiveram relatos de caso publicados em anos anteriores a 1989, considerando que os relatos publicados dentro desse período fazem parte do processo de geração do sinal (processo de acúmulo de notificações sobre a possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, até então documentada de modo incompleto⁸).

Avaliação do impacto da publicação dos relatos

O impacto da publicação dos relatos foi avaliado de duas formas: através da sua relação com a geração de estudos confirmatórios e inclusão da RAM em fontes de informação da prática médica.

Desfechos primários

Para a avaliação da geração de estudos confirmatórios, considerou-se as bases de dados Medline e EMBASE. A busca foi realizada com os mesmos descritores utilizados para a avaliação de RAMs novas, acrescentando-se o descritor “*NOT case reports* [pt]” e limitando-se o intervalo de tempo para 01/01/1998 a 01/01/2010.

Considerou-se estudo confirmatório o estudo comparativo que, na introdução,

mencionava relatos de casos anteriores ou, na metodologia, propunha a monitoração da RAM em questão.

Desfechos secundários

Selecionou-se como fontes de informação da prática médica, as bases de dados MICROMEDEX e BNF e avaliou-se a presença da RAM para o medicamento em questão na publicação.

Quando o efeito nocivo era descrito com mais de um sintoma, foi considerada RAM presente quando a fonte referia-se a todos os sintomas citados.

RESULTADOS

A busca na base de dados Medline resultou em 342 publicações de relatos de caso de RAMs, das quais 61 foram preliminarmente incluídas, a partir da leitura da publicação na íntegra. Uma segunda análise excluiu 12 estudos, que não atendiam aos critérios de inclusão. Procedeu-se, então, verificação da ineditividade da RAM, resultando em 32 estudos (figura 1). Destes, 14 (32,6%) foram publicados no *Annals of Internal Medicine*, 9 (20,9%) no *NEJM*, 5 (11,6%) no *Archives of Internal Medicine* e 4 (9,3%) no *JAMA*.

Observou-se geração de estudos confirmatórios (desfecho primário) para 4 (12,5%) relatos, sendo que a RAM objeto de estudo de três destes foi incorporada no BNF e no MICROMEDEX (tabela 1).

Para os desfechos secundários, dos 32 relatos de caso analisados, verificou-se a inclusão da RAM em questão no MICROMEDEX em 16 (50%) relatos de caso. No

BNF, observou-se a inclusão em 10 (32,1%) da totalidade dos relatos de caso analisados (tabela 1)

Verificou-se, entre os relatos de caso que não geraram estudos confirmatórios (tabela 2), que a maioria das RAMs objeto de estudo não foi incorporada no MICROMEDEX (57,1%) ou no BNF (71,4%).

DISCUSSÃO

O presente estudo investigou o impacto da publicação de relatos de caso de RAMs em revistas médicas através da geração de estudos confirmatórios e incorporação das RAMs em fontes de informação da prática médica, mostrando que 87,5% dos relatos de caso publicados em 1998 em quatro revistas de alto impacto da área médica não foram objeto de estudos confirmatórios. Contribuindo para este índice, podem estar a falta de qualidade nas publicações analisadas e a omissão de informações consideradas essenciais⁹, tornando o relato pouco informativo e falhando em alertar o meio científico.

Loke *et al* (2006) avaliou os relatos de caso de RAMs publicados em duas revistas de alto impacto e três revistas especializadas em 1997 e verificou que 83% dos relatos não foram objeto de estudos de validação posteriores¹⁰.

Com o mesmo objetivo, Venning (1983) encontrou que 26% das publicações de relatos de caso de RAMs não geraram estudos posteriores¹¹. A disparidade entre este resultado e o de nosso estudo pode ser explicada por diferenças metodológicas entre os estudos¹². A geração de estudos posteriores foi avaliada apenas para os

relatos que possuíam relação causal considerável entre o medicamento e a reação adversa a partir de critérios como local da reação, plausibilidade farmacológica e efeitos da administração repetida. Além disso, não estabeleceu definição para estudo confirmatório¹¹.

Nosso estudo trouxe uma contribuição importante ao tentar avaliar apenas suspeitas de RAMs novas. Isso permitiu elucidar mais especificamente o papel do relato de caso, já que os estudos confirmatórios localizados poderiam ter sido gerados a partir de um sinal construído anteriormente ao relato de caso objeto de estudo. Além disso, avaliamos o impacto dos relatos de caso mais de dez anos após sua publicação, enquanto Loke avaliou-os 5 anos depois¹⁰.

Em contrapartida, entendemos que os relatos de caso analisados fazem parte do processo de geração do sinal, não sendo possível afirmar que um relato de caso específico foi o responsável direto pela geração do estudo confirmatório. Neste sentido, em nosso estudo, possivelmente quatro relatos de caso envolvendo, no total, RAMs relacionadas a três medicamentos geraram estudos confirmatórios. Com relação à ruptura cardíaca relacionada à dobutamina durante ecocardiografia de estresse¹³, localizamos dois estudos confirmatórios, sendo um deles um estudo transversal que avalia a presença de vários desfechos em ecocardiografias de estresse incluindo a RAM em questão¹⁴, e o outro, um estudo prospectivo que avaliou a incidência de vários desfechos no mesmo teste supervisionadas por enfermeiras, incluindo também a ruptura cardíaca¹⁵.

Quanto ao relato de nefrite intersticial possivelmente causada pelo indinavir¹⁶, localizamos um estudo de coorte, que avaliou prospectivamente a RAM em questão em pacientes em uso de indinavir apresentando piúria¹⁷.

O medicamento zafirlukast apresentou dois relatos de caso^{18, 19} que geraram estudos confirmatórios. Sugere-se, para estes, que as RAMs descritas sejam coincidentes (Síndrome de Churg-Strauss e infiltrados pulmonares, eosinofilia e cardiomiopatia). Como estudos confirmatórios, localizou-se um estudo de coorte que avaliou a associação entre antagonistas dos receptores de leucotrienos (tais como montelukast e zafirlukast) e prevalência eosinofilia grave e incidência de Síndrome de Churg-Strauss²⁰. Outro estudo, transversal, buscou associação entre o uso de antagonistas dos receptores de leucotrieno e a síndrome referida²¹.

O fato de que a informação sobre a segurança de um medicamento é construída por estudos metodologicamente mais frágeis que os estudos relacionados à eficácia, torna conflituoso o estabelecimento de uma definição para estudo confirmatório. Para ilustrar isso, citamos o medicamento troglitazona, que foi retirado do mercado por causar hepatotoxicidade. Em 1998 (ano objeto do estudo), a revista *Annals of Internal Medicine* publicou três relatos de caso relacionando o medicamento e a RAM citada^{22, 23,24}. Nossa busca localizou, entre outros estudos, uma série de casos²⁵, um estudo que analisou a formação de metabólitos tóxicos pelo medicamento²⁶, um relato de caso juntamente com uma análise dos casos constantes no banco de dados do FDA²⁷ e um estudo que analisou a frequência de falência hepática por medicamentos no banco de dados da OMS²⁸. Nenhum desses estudos enquadrou-se em nossa definição de estudo confirmatório, mas o conjunto deles parece gerar evidência interessante.

Além disso, antes de despender esforços em viabilizar um estudo de validação, deve-se considerar a gravidade e características da reação adversa. Diante de tantas questões de pesquisa iminentes, nos questionamos, por exemplo, sobre a

relevância de se estudar o soluço provocado pelo megestrol²⁹ ou a viabilidade de se estudar a anafilaxia provocada pelo nifedipino³⁰.

Entre as limitações do presente estudo, mencionamos o período de análise, limitado a um ano (1998) e o número e tipo de revistas médicas, restrito a quatro revistas da área de medicina interna. Revistas especializadas poderiam ser mais úteis para o problema investigado.

O estudo traz à tona a importância sobre a publicação de um relato de caso adequadamente descrito, já que ele parece ocupar um papel crucial nesse “quebra-cabeça” do acúmulo de evidência sobre risco de um medicamento, onde não há um padrão-ouro para a detecção de uma reação adversa. Os índices encontrados por nosso estudo de incorporação na base de dados MICROMEDEX e no BNF demonstram isso.

CONCLUSÕES

O acúmulo de informação sobre as potenciais reações adversas e, em última instância, a construção de evidência sobre a segurança de um medicamento, parece ser permeada por estudos metodologicamente frágeis, sob a ótica da medicina baseada em evidências. Apesar disso, relatos de caso, séries de casos e estudos não controlados desempenham, cada um, contribuição importante no processo de geração do sinal. O desenvolvimento de estudos controlados a partir das suspeitas geradas é dependente de aspectos que incluem a natureza da reação adversa, viabilidade de estudo e interesse em elucidar esse tipo de informação. A indústria farmacêutica

parece realizar ensaios clínicos com qualidade metodológica considerável³¹, mas qual seu real interesse em confirmar a suspeita de uma reação adversa a um medicamento já registrado e que ela mesma produz?

Acreditamos que esforços devem ser despendidos no sentido de agregar informação adequadamente gerada pelo meio acadêmico, agências regulatórias e indústria farmacêutica. Além disso, países devem ser dotados de legislações mais rigorosas a respeito da monitoração da indústria sobre os riscos de seus medicamentos enquanto no mercado, disponíveis para a população. A publicação de relatos de caso com maior qualidade deve ser promovida e autores e editores devem direcionar seus olhares para recomendações como as contidas no “Guidelines for Submitting Adverse Event Reports for Publication”³. Finalmente, em tempos de medicina baseada em evidências e de considerável tempo exigido para a atualização dos profissionais da saúde, o leitor de periódicos médicos deve ainda sim direcionar sua atenção para os relatos de caso que tem inestimáveis contribuições científicas, regulatórias e educacionais⁵.

Conflitos de interesse: inexistentes.

REFERÊNCIAS

1. Lee, A. *Adverse Drug Reactions*. 2 ed. Pharmaceutical Press: London, 2006; 19-40(4).

2. Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs II: how were 18 important adverse reactions discovered and with what delays. *BMJ* 1983; 286: 289-292.
3. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, *et al.* Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Drug Safety*, 2007, 30 (5): 367 – 373.
4. Hoffman JR. Rethinking case reports. *West J Med* 1999; 170:253-254.
5. Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134:330-4.
6. WHO. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reaction. Geneva, 2002.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf
(acessado em 20 de setembro de 2009)
7. STROM, Brian ,L . *Pharmacoepidemiology*. 3rd edition. New York : John Wiley & Sons, 2000. 741 p.
8. Nishioka AS. Traditional case reports still have a role. *West J Med* 1999; 170:253-254.
9. Kelly WN. The Quality of Published Adverse Drug Event Reports. *Annals of Pharmacotherapy* 2003; 1774-8.
10. Loke YK; Price D; Derry S; Aronson JK. Case reports of suspected adverse drug reactions – systematic literature survey of follow-up. *BMJ*, doi: 10.1136/bmj.38701.399942.63 (published 18 January 2006).
11. Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982; 284; 249-52.

12. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 17: 374-89.
13. Reisenhofer B, Squarcini G, Picano E. Cardiac rupture during dobutamine stress test. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128(7): 605.
14. Varga A., Garcia M. A. R., Picano E. Safety of Stress Echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *The American Journal of Cardiology* 2006; 98: 541-543.
15. Kane GC, Hepinstall MJ, Kidd GM, *et al.* Safety of Stress Echocardiography Supervised by Registered Nurses: Results of a 2-year Audit of 15,404 patients. *Journal of the American Society Echocardiography* 2008; 21:4 (337-341).
16. Sarcletti M, Petter A, Zangerle R. Indinavir and interstitial nephritis. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128(4): 320-1.
17. Kopp JB, Falloon J, Filie A *et al.* Indinavir-Associated Interstitial Nephritis and Urothelial Inflammation: Clinical and Cytologic Findings. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 99: 1122- 1128.
18. Katz RS, Papernik M. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 1998; 279(24):1949.
19. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, *et al.* Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279(6):455-7.
20. Loughlin JE, Cole JA, Rothman KJ, Johnson ES. Prevalence of

serious eosinophilia and incidence of Churg-Strauss syndrome in a cohort of asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(3):319-25.

21. Keogh KA; Specks U. Churg-Strauss Syndrome: Clinical Presentation, Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies, and Leukotriene Receptor Antagonists. *The American Journal of Medicine* 2003; 115: 284-290.

22. Vella A, de Groen PC, Dinneen SF. Fatal hepatotoxicity associated with troglitazone. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129(12):1080.

23. Neuschwander-Tetri BA, Isley WL, Oki JC, Ramrakhiani S, Quiason SG, Phillips NJ, Brunt EM. Troglitazone-induced hepatic failure leading to liver transplantation. A case report. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129(1):38-41.

24. Gitlin N, Julie NL, Spurr CL, Lim KN, Juarbe HM. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Annals of Internal Medicine.* 1998; 129(1):36-8.

25. Julie NL, Kende AI, Julie IM, Wilson GL, Julie NL, Julie IM. Mitochondrial dysfunction and delayed hepatotoxicity: Another lesson from troglitazone. *Diabetologia* 2008; 51:11 (2108-2116).

26. Alvarez-Sánchez R., Pähler A., Montavon F., Hartung T. Thiazolidinedione bioactivation: A comparison of the bioactivation potentials of troglitazone, rosiglitazone, and pioglitazone using stable isotope-labeled analogues and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chemical Research in Toxicology* 2006; 19:8 (1106-1116).

27. Kohlroser J, Mathai J, Reichheld J, *et al.* Hepatotoxicity due to troglitazone: Report of two cases and review of adverse events reported to the United States food and drug administration. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95:1 (272-276).
28. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Digestive and Liver Disease* 2006 38:1 (33-38).
29. Pertel P, Till M. Intractable hiccups induced by the use of megestrol acetate. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158(7):809-10.
30. Pedro-Botet J, Mínguez S, Supervía A. Sublingual nifedipine-induced anaphylaxis. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158(12):1379.
31. Vries TW, Roon ENV. Low quality of reporting adverse drug reactions in paediatric randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood* 2010, 15 doi: 10.1136/adc.2009.175562.

6.2.1 - TABELAS E FIGURAS ARTIGO 2

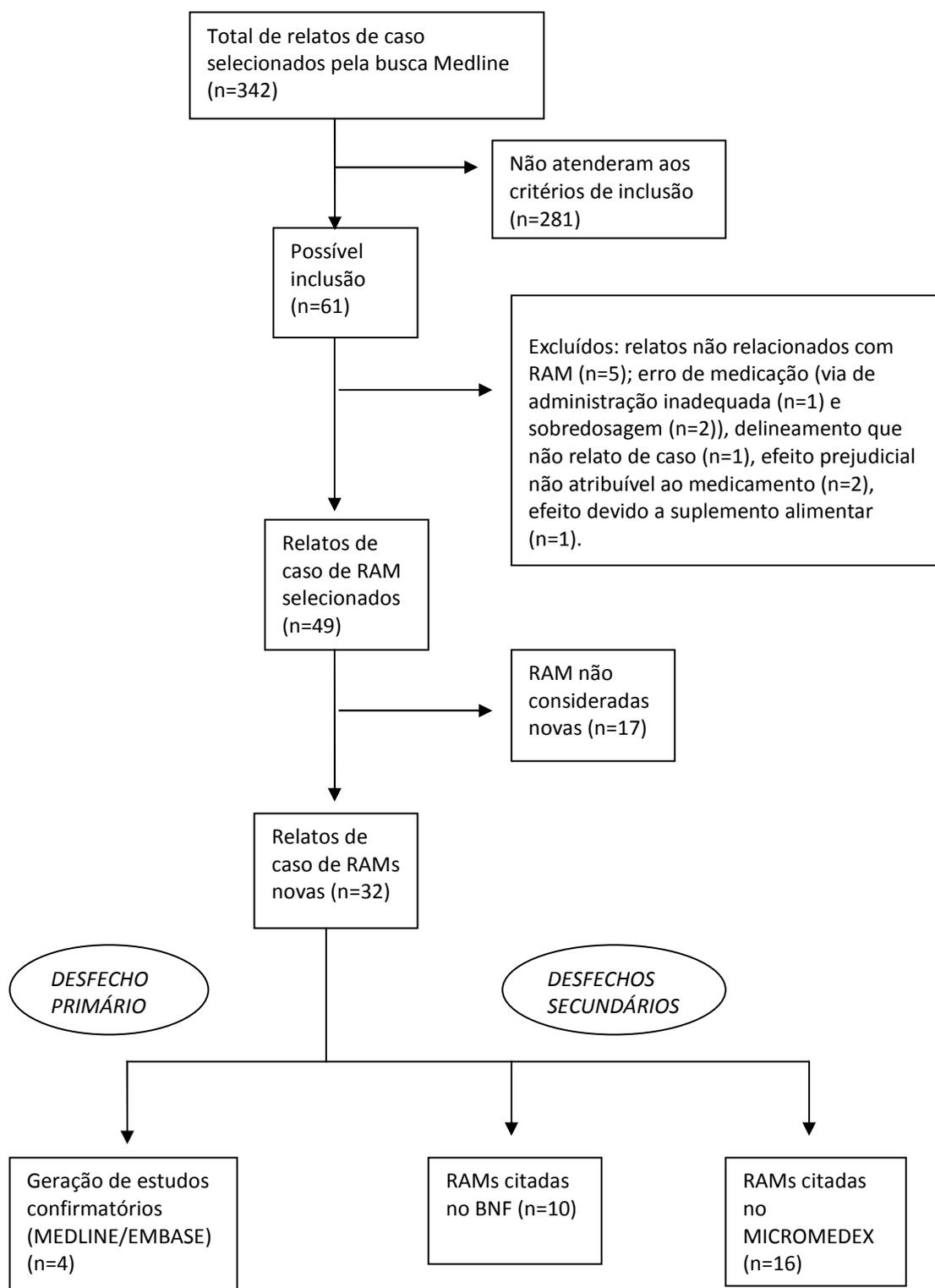


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos relatos de caso e resultados da pesquisa.

Tabela 1 – Caracterização dos relatos de caso de RAMs novas objeto de estudos controlados confirmatórios.

| Medicamento | RAM | Revista | Citada no BNF? | Citada no MICROMEDEX? |
|--------------------|---|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Dobutamina | Ruptura cardíaca | <i>Ann Intern Med</i> | Não | Não |
| Indinavir | Nefrite intersticial | <i>Ann Intern Med</i> | Sim | Sim |
| Zafirlukast | Síndrome de Churg-Strauss | JAMA | Sim | Sim |
| Zafirlukast | Infiltrados pulmonares, eosinofilia e cardiomiopatia. | JAMA | Sim | Sim |

*JAMA=Journal of the American Medical Association; NEJM=New England Journal of Medicine.

Tabela 2 – Caracterização dos relatos de caso de RAMs novas que não foram objeto de estudos controlados confirmatórios.

| Medicamento | RAM | Revista | Citada no BNF? | Citada no MICROMEDEX? |
|--|--|--------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Atorvastatina | Necrólise epidérmica tóxica | JAMA | Sim | Não |
| Carbamazepina e ácido valpróico | Uveíte anterior | <i>Arch Intern Med</i> | Não | Não |
| Fenfluramina e Fentermina | Regurgitação multivalvar | NEJM | Não | Não |
| Sulfato Ferroso | Fibrose endocárdica Insuficiência hepática aguda | NEJM | Não | Não |
| Filgrastima | Pseudogota | <i>Ann Intern Med</i> | Sim | Não |
| Ibuprofeno e terapia com aminoglicosídeo | Falência renal transitória em crianças com fibrose cística | NEJM | Não | Não |
| Interferon alfa | Necrose da medula óssea e Síndrome de Lambert-Eaton | NEJM | Não | Não |
| Ipratropium | Anisocoria | <i>Ann Intern Med</i> | Não | Não |
| Cetocorolaco de trometamina | Pancreatite aguda | <i>Arch Intern Med</i> | Sim | Sim |
| Losartana | Disgeusia reversível | <i>Ann Intern Med</i> | Não | Sim |
| Losartana | Púrpura de Henoch-Schönlein | <i>Ann Intern Med</i> | Sim | Sim |
| Megestrol | Soluço | <i>Arch Intern Med</i> | Não | Sim |
| Mesalamina | Diarréia crônica Enterocolite não-granulomatosa | NEJM | Não | Não |
| Metformina | Hemólise Icterícia | NEJM | Não | Sim |
| Mibefradil Nifedipino | Choque cardiogênico Anafilaxia | JAMA <i>Arch Intern Med</i> | Não Sim | Não Sim |
| Ramipril | Síndrome de Evans | <i>Ann Intern Med</i> | Sim | Não |

| | | | | |
|------------------------------------|---|------------------------|-----|-----|
| Ritonavir | Hepatotoxicidade | <i>Ann Intern Med</i> | Não | Sim |
| Sildenafil | Hemorragia pulmonar grave | NEJM | Não | Sim |
| Stavudina, lamivudina e indinavir | Complexo de Mycobacterium avium | NEJM | Não | Sim |
| Sumatriptana | Colite isquêmica | <i>Ann Intern Med</i> | Sim | Sim |
| Ticlopidina | Broquiolite obliterante | <i>Ann Intern Med</i> | Não | Sim |
| Troglitazona | Falência hepática | <i>Ann Intern Med</i> | Não | Sim |
| Troglitazona | Hepatotoxicidade fatal | <i>Ann Intern Med</i> | Não | Não |
| Troglitazona | Hepatotoxicidade | <i>Ann Intern Med</i> | Sim | Não |
| Troglitazona | Doença pleuropulmonar em diabético | NEJM | Não | Não |
| Vancomicina | Priapismo | <i>Ann Intern Med</i> | Não | Não |
| Zidovudina, lamivudina e indinavir | Pustulose exantemática aguda generalizada | <i>Arch Intern Med</i> | Não | Não |

*JAMA=Journal of the American Medical Association; NEJM=New England Journal of Medicine.

7 - CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho avaliamos, em revistas de alto impacto da área médica, a qualidade das informações sobre eventos adversos em ensaios clínicos randomizados envolvendo intervenções medicamentosas e o impacto dos relatos de caso de reações adversas a medicamentos na geração de estudos confirmatórios e incorporação em fontes de informação da prática médica.

As revisões realizadas nos dois estudos envolveram publicações em revistas de alto impacto, sugerindo-se que a amostra avaliada é representativa das evidências mais relevantes da área médica, influenciando diretamente o processo de tomada de decisão, ditando condutas.

Após cinco anos da publicação da versão ampliada do CONSORT, algumas questões permanecem insuficientemente atendidas, fato evidenciado por alguns achados:

- a) Aproximadamente um terço dos ECRs objetivou avaliar desfechos de segurança do medicamento em questão (posicionando-se a este respeito na introdução);
- b) Poucos estudos esclareceram como a informação sobre segurança foi coletada, fato que pode influenciar de forma significativa nas frequências de reações adversas apresentadas;
- c) Poucos estudos apresentaram discussão balanceada sobre riscos e benefícios, sugerindo persuasão do leitor em favor do medicamento teste;
- d) Estudos financiados pela indústria farmacêutica apresentaram qualidade da informação sobre segurança superior aos estudos com outras fontes de

financiamento. Necessidade de submissão a agências regulatórias e insuficiência em outras informações não contempladas por este estudo podem estar ocultos neste resultado.

A publicação de relatos de caso de RAMs em revistas médicas, por sua vez, parece contribuir de forma indispensável para o acúmulo de evidência da informação sobre a segurança de um medicamento. Após mais de dez anos da publicação dos relatos de caso analisados neste estudo, verificamos que:

- a) Um número relativo de relatos de caso geraram estudos controlados confirmatórios. Questões como gravidade, natureza da reação adversa e interesse de grupos específicos em estudar tais efeitos podem explicar, em parte, este achado;
- b) Muitos relatos tiveram as RAMs incorporadas em fontes de informação de medicamentos utilizados na prática clínica. Em que pese a dificuldade de estabelecimento de causalidade e a possibilidade de falsos positivos, reafirma-se a necessidade de publicações adequadamente descritas capazes de gerar alertas.

Esforços devem ser despendidos no sentido de monitorar as informações contidas nos protocolos de estudo, acompanhar a condução dos ensaios clínicos e a coerência destes com as publicações finais. Estratégias para a apresentação dos dados em favor do medicamento teste, no que diz respeito à informação sobre segurança, devem ser cuidadosamente identificadas.

A construção de sistemas efetivos em farmacovigilância deve levar em conta a complexidade da geração deste tipo de informação, quase sempre proveniente da prática clínica diária, fora de ambientes controlados e ideais. As informações geradas pelo meio acadêmico, na forma de publicações em revistas médicas, e as geradas por órgãos regulatórios devem ser adequadamente sistematizadas, relacionadas e verificadas para que tenhamos, em última instância, uso mais racional e seguro dos medicamentos.

8 - ANEXOS

8.1 ANEXO I

Projeto de Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA
MESTRADO ACADÊMICO

Qualidade das informações sobre Reações Adversas a Medicamentos
publicadas em Ensaio Clínicos Randomizados: Aplicação do Consolidated Standards
of Reporting Trials (CONSORT)

Cátia Bauer Maggi

Orientador: Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Porto Alegre, agosto de 2009.

Hipótese:

Os ECRs publicados após o documento “Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT Statement”(IOANNIDIS *et al*, 2004) apresentam evidências melhor documentadas de RAMs que ECRs anteriores ao documento.

Objetivos gerais e específicos:

Objetivos gerais:

1. Verificar a qualidade da informação sobre segurança em ensaios clínicos randomizados que envolvam intervenções medicamentosas.

Objetivos específicos:

1. Verificar a adequação dos ECRs publicados em 2009 em quatro revistas de alto impacto na área médica que envolvam intervenções medicamentosas às dez recomendações da publicação “Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT Statement”(IOANNIDIS *et al*, 2004).
2. Relacionar a qualidade da informação sobre segurança de medicamentos em ECRs ao tamanho da amostra envolvido, à classe terapêutica a que pertence o medicamento e ao tipo de financiamento do estudo.

Delineamento do estudo: Revisão não sistemática com delineamento sistemático

Fator em estudo: dez recomendações da publicação: “Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT Statement”(IOANNIDIS *et al*, 2004).

Desfecho: qualidade da informação sobre reações adversas a medicamentos em ECRs.

Procedimentos para coleta de dados e estratégias utilizadas:

Seleção:

A seleção dos ECRs seguirá os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos publicados nas revistas New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of the American Medical Association (JAMA), British Medical Journal (BMJ) e The Lancet.
- Publicação no ano de 2009. Segundo Plint e colaboradores (2006), os benefícios do CONSORT podem requerer um longo tempo para se materializar. Pode ser prudente conduzir maiores avaliações desse *guidelines* depois de um longo período de adoção, tal como cinco anos.
- ECRs de intervenções terapêuticas que envolvam medicamentos cujo objetivo principal seja a avaliação de eficácia e/ou segurança.
- Resumos de ECRs que sugiram intervenção medicamentosa serão

primeiramente incluídos. Uma análise mais detalhada durante a extração de dados poderá excluir artigos em que a intervenção medicamentosa não seja primária;

- Publicações que envolvam análise de mais de um ECR e que atenda aos demais critérios de inclusão será incluído.

Critérios de exclusão:

- Publicações com outros desenhos de estudo, incluindo estudos observacionais, ensaios quasi-randomizado análises econômicas baseadas em ECRs, editoriais, e cartas.
- Ensaios clínicos comunitários e ensaios clínicos randomizados de teste diagnóstico ou de screening.
- Estudos em que a intervenção baseia-se em produto que não segue a definição de medicamento da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002).
- Publicações que envolvam análise secundária de dados de ECRs.
- ECRs cuja intervenção é caracterizada por vitaminas ou suplementos alimentares não serão incluídos.

Operacionalização da busca:

- Os ECRs serão selecionados através de uma busca pelo MEDLINE, adicionando-se ao nome da revista o *field tag* [ta] e ao ano de publicação o *field tag* [dp]. A busca será limitada por “randomized controlled trial”.
- A seleção será realizada por dois revisores através da análise dos resumos dos artigos, e as discrepâncias serão resolvidas por consenso.

Extração de dados

- Será elaborada uma ficha de coleta de dados dos ECRs, baseando-se nas dez recomendações de informação sobre risco contidas na publicação “Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT Statement”;
- A extração será realizada por dois revisores, e as discrepâncias serão resolvidas por um terceiro revisor.

Análise estatística:

Médias e desvios-padrão serão obtidos para variáveis quantitativas com distribuição normal, e médias e amplitudes interquartis serão obtidas para variáveis quantitativas com distribuição assimétrica. As frequências relativas serão derivadas de variáveis qualitativas. Análise bivariada, quando apropriado, será aplicada para dados categóricos utilizando teste qui-quadrado. Todas as análises serão conduzidas em SPSS 16.0.

Cálculo de tamanho de amostra:

O tamanho da amostra será calculado com base em um estudo piloto e precisão absoluta de cerca de 5%.

Principal tabela (baseada na possibilidade de análise apenas dos resultados dos ECRs):

Tabela 1 – Recomendações do CONSORT para reportar riscos no item resultados de ECRs

| Item avaliado | (n =) | |
|---|---------------|---------------|
| | % | 95% IC |
| Descrição para cada braço das descontinuações de participantes que são devidas a riscos | | |
| Presença de denominadores para a análise de riscos | | |
| Apresenta RA para cada evento adverso, e apresenta medidas apropriadas para eventos recorrentes | | |
| Presença de análise de subgrupo e análise exploratória para riscos | | |

Cronograma:

| Atividades | 08/09 | 09/09 | 10/09 | 11/09 | 12/09 | 01/10 | 02/10 | 03/10 | 04/10 | 05/10 | 06/10 | 07/10 | 08/10 | 09/10 | 10/10 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Revisão Bibliográfica | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Elaboração do Projeto | X | X | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboração questionário/ Estudo piloto | X | X | X | | | | | | | | | | | | |
| Seleção de artigos | X | | | | | X | | | | | | | | | |
| Extração de Dados | | | | X | X | X | X | X | | | | | | | |
| Digitação de Dados | | | | | | | | | X | | | | | | |
| Análise de Dados | | | | | | | | | | X | X | | | | |
| Elaboração do Artigo | | | | | | | | | | | | X | X | X | |
| Apresentação dos Resultados | | | | | | | | | | | | | | | X |

Detalhamento de cronograma:

27/08 – 03/09 – primeiro piloto

04/09 – 11/09 – ajustes

14/09 – 24/09 – segundo piloto

25/09 – 30/09 - ajustes

Referências:

1. Ioannidis JA; Evans SJW; Gotzsche PC; O'Neill, RT; Altman DG; Schulz K; Moher D. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT Statement. *Ann Intern Med* 2004; 141: 781-788.
2. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C *et al* . Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *MJA* 2006, 185 (5): 263-267.
3. World Health Organization. Safety Monitoring of Medicinal Products. Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. London: EQUUS, 2000. 28p.

8.2 - ANEXO II

Formulário de extração de dados

FICHA DE COLETA DE INFORMAÇÃO SOBRE SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Início:

Término:

Nº Identificação do ECR:

2. Título (citar):

1.1 - O título ou o resumo do estudo menciona riscos?

1 0

2. Introdução:

2. 1 – A introdução menciona riscos?

1 0

3. Metodologia:

3.1 - Enumerou eventos adversos analisados, com definições para cada um (quando relevante, classificou eventos esperados vs. não esperados, referência para padronizar e validar definições, e descrição de novas definições)?

1 0,5 0

() Apresentou definições para eventos adversos recordados (clínicos e laboratoriais) e a referência para as definições;

() Especificou se foram utilizados instrumentos validados e padronizados para acessar eventos adversos;

() Para ensaios que não acessaram riscos, explicitou o motivo sucintamente.

3.2 - Especificou como a informação de riscos relacionados foi coletada (meio de coleta de dados, especificação do tempo de monitoramento de eventos adversos, métodos de atribuição, intensidade da determinação, e regras de monitoração e interrupção de riscos relacionados, se pertinente)?

1 0,5 0

Citou questionários, entrevistas, e testes utilizados para coletar informações de eventos adversos;

Descreveu de tempo de vigilância para eventos adversos (e se a vigilância é ativa ou passiva);

Explicita responsável pelo processo de atribuição do evento adverso (e se o mesmo é cegado para tal);

Apresentou algum plano para monitoração de riscos e interrupção do ensaio clínico devido a riscos.

3.3 - Descreveu planos para apresentação de riscos (incluindo a codificação, manejo de eventos recorrentes, especificação do tempo de monitoramento de eventos adversos, manejo das medidas contínuas, e alguma análise estatística)?

1 0,5 0

4. Resultados

4.1 - Descreveu para cada braço as descontinuações de participantes que são devidas a riscos e suas experiências com o tratamento alocado?

1 0,5 0

Registrar perdas por descontinuações:

4.2 - Proveu os denominadores para a análise de riscos?

1 0,5 0

Deixou claro a análise utilizada para reportar o número de participantes incluídos (dica: “intention-to-treat”);

Especificou se a análise foi a mesma para end points de segurança e eficácia.

4.3 - Apresentou risco absoluto por braço e por tipo de efeito adverso (gradação e severidade e apresentou medidas apropriadas para eventos recorrentes, variáveis contínuas e escalas de variáveis, quando pertinente)?

1 0,5 0

Resultados separados para cada grupo em estudo;

Para cada tipo de evento adverso, apresentou medidas apropriadas de risco absoluto (por exemplo, frequência ou incidência);

Coerência com a análise proposta na metodologia;

Se eventos adversos de um tipo ou severidade específico não ocorreram, isso foi especificado.

4.4 - Caso haja análise de subgrupo e análise exploratória para riscos, estas foram descritas adequadamente?

1 0,5 0

5 . Discussão:

5.1 - Apresentou discussão balanceada de riscos e benefícios com ênfase em limitações do estudo, capacidade de generalização e outras fontes de informação sobre segurança?

1 0,5 0

Apresentou limitações do estudo quanto à segurança;

Capacidade de generalização;

Comparação com outros estudos.

5. Questões adicionais ao CONSORT:

6.1 - Tamanho da Amostra:

1 Presente. Citar:

2 Ausente

6.2 – Financiamento:

1. Agência de fomento, não relacionado à indústria farmacêutica ou de equipamentos.

2. Exclusivamente financiado pela indústria farmacêutica/equipamento.
3. Fontes de financiamento múltiplas.
4. Não relatado.

6.3 - Medicamento envolvidos (especificar braço intervenção e comparação):

1 Presente. Citar:

2 Ausente

6.4 - Reações adversas a medicamentos:

Frequências apresentadas nos resultados (indicar inclusive tabela):

7. Qualidade (1):

7.1 - O estudo classifica sua análise por intenção de tratar?

1 0

7.2 - A análise foi realmente por intenção de tratar?

1 0

8. Qualidade (Componentes de Schulz) (2):

8.1– Geração da randomização:

Adequadamente identificada?

1 Sim 0 Não

Geração da randomização – ensaios que descrevem um dos seguintes métodos devem receber um ponto: tabela com a sequência da randomização, sequência de randomização gerada pelo computador (“**computer random number**”), sorteio com moeda, lançamento de dado e embaralhamento (“**shuffling**”).

8.2– Sigilo na alocação:

Adequadamente identificado?

1 Sim 0 Não

Sigilo da alocação – ensaios que relatam utilizar central de randomização, garrafas ou recipientes numerados ou codificados, ou uma declaração indicando que os medicamentos foram preparados por uma farmácia. Envelopes selados, opacos e numerados em série são outro exemplo de adequado sigilo de alocação. Relatos do uso de “envelopes selados” sem menção de “opaco” não receberão um ponto.

8.3– Duplo- cegamento:

Adequadamente identificado?

1 Sim 0 Não

Duplo-cegamento – ensaios que relatam o uso dos seguintes métodos devem receber um ponto: ensaios que pretendem ser relatados como ensaios duplo-cegos.