



DOCUMENTO FINAL

Grupo de Trabalho de Harmonização Global

Título: Vigilância pós-comercialização de produtos médicos: Orientação global para notificação de eventos adversos para produtos médicos

Grupo de autoria: Grupo de estudo 2

Data: 30 de novembro de 2006

Georgette Lalis, presidente do GHTF

Este documento foi preparado pelo Grupo de Trabalho de Harmonização Global, formado por representantes de organismos reguladores de produtos médicos e da indústria regulamentada. O documento tem o intuito de dar orientação *sem força jurídica obrigatória* para o uso na regulamentação de produtos médicos e passou por consulta em toda a sua elaboração.

Não há restrições para reprodução, distribuição ou uso deste documento; porém, a incorporação deste documento, na íntegra ou em parte, em um outro documento ou sua tradução em outros idiomas que não o inglês, não transfere ou representa endosso de qualquer natureza do Grupo de Trabalho de Harmonização Global.

Direitos autorais © 2000 pelo Grupo de Trabalho de Harmonização Global

Índice

1.0	Alcance	5	
2.0	Definições	6	
3.0	Processo de decisão.....	6	
3.1	Ocorrência de um evento	7	
3.2	O produto do fabricante está associado ao evento.....	8	
3.3	O evento resultou em um dos seguintes desfechos.....	8	
3.3.1	Morte de um paciente, usuário ou outra pessoa.....	8	
3.3.2	Lesão grave de um paciente, usuário ou outra pessoa	8	
3.3.3	Não ocorreu morte ou lesão grave, mas o evento poderia levar à morte ou lesão grave de um paciente, usuário ou outra pessoa caso haja sua recorrência	8	
3.4	Exemplos de eventos adversos notificáveis.....	9	
4.0	Regras de isenção.....	10	
4.1	Falha de um produto verificada pelo usuário antes do uso do paciente.....	11	
4.2	Evento adverso causado por problemas do paciente.....	11	
4.3	Vida útil ou período de validade do produto médico.....	12	
4.4	Proteção contra mau funcionamento funcionou corretamente.....	12	
4.5	Probabilidade insignificante de ocorrência da morte ou lesão grave.....	13	
4.6	Efeitos colaterais esperados e previstos	13	
4.7	Eventos adversos descritos em um boletim de segurança	14	
4.8	Isenções de notificação concedidas por um órgão nacional competente.....	15	
5.0	Erro de uso	15	
5.1.1	Erro de uso que não resultam em morte ou lesão grave/séria ameaça à saúde pública	15	
5.1.2	Erro de uso não resultante na morte ou lesão grave/séria ameaça à saúde pública	15	
5.1.3	Erros de uso que passar a ser notificáveis.....	15	
5.2	Consideração para tratar do uso irregular	15	
6.0	A quem notificar	16	
7.0	Cronograma de notificação	16	
8.0	Conteúdo da notificação de eventos adversos	16	
5.0	Elementos da fonte de dados e orientação	20	
I.	Informações administrativas	20	
II.	Informações clínicas do evento.....	21	
III.	Informações do estabelecimento de saúde.....	21	
IV.	Informações do produto (repetir esta seção para cada produto em questão).....	21	
2.0	Alcance	24	
3.0	Referências.....	25	
5.0	Prazos de notificação	25	
Ao tomar conhecimento que ocorreu um evento que está associado a um de seus produtos, o fabricante de produtos médicos precisa determinar se é um evento adverso.			25
1.0	Introdução	27	
2.0	Definições	27	
3.0	Notificação de tendências de eventos adversos	27	
3.2	Eventos adversos que atualmente são isentos de notificação	28	
3.3	Eventos adversos programados para notificação periódica	28	
4	Análise de tendências de eventos adversos.....	28	
4.2	Análise de tendências de reclamações e de eventos adversos	29	

5	Exemplo de análise estatística de tendências e aumento significativo	29
5.1	Parâmetros básicos de análise de tendências	29
5.6	Casos excepcionais	33
1.0	Introdução	34
3.0	Definições	34
4.0	Proposta de notificação de erros de uso	35
7.0	Referências.....	37
	Apêndice A: Coleção universal de dados para notificação de eventos adversos de fabricantes	17
	Apêndice B: Cronograma de notificação de eventos adversos.....	22
	Apêndice C: Tendências.....	24
	Apêndice D: Erro de uso.....	30

Prefácio

Este documento foi preparado pelo Grupo de Trabalho de Harmonização Global, formado por representantes de organismos reguladores de produtos médicos e da indústria regulamentada. O documento tem o intuito de dar orientação *sem força jurídica obrigatória* para o uso na regulamentação de produtos médicos e passou por consulta em toda a sua elaboração.

Não há restrições para reprodução, distribuição ou uso deste documento; porém, a incorporação deste documento, na íntegra ou em parte, em um outro documento ou sua tradução em outros idiomas que não o inglês, não transfere ou representa endosso de qualquer natureza do Grupo de Trabalho de Harmonização Global.

Introdução

O objetivo da notificação de eventos adversos e avaliações subsequentes é melhorar a proteção da saúde e segurança dos pacientes, usuários e outros ao difundir informação que possa reduzir as chances de ocorrerem eventos adversos, ou prevenir sua repetição, ou minorar as conseqüências de tal repetição.

Este documento foi elaborado pelo Grupo de Estudo 2 (SG2) do Grupo de Trabalho de Harmonização Global: Vigilância pós-comercialização/supervisão de produtos médicos. O Grupo de Estudo 2 é formado por representantes de autoridades reguladoras e representantes da indústria dos Estados Unidos, Europa, Canadá, Japão e Austrália.

Este documento é uma consolidação da orientação final do GHTF sobre notificação de eventos adversos. Foi produzido pela combinação da Orientação para notificação de eventos adversos do GHTF/SG2//N21 para o fabricante de produtos médicos ou seu representante autorizado com os requisitos dos seguintes documentos:

- Proposta para notificação de erros de uso com produtos médicos por seu fabricante ou representante autorizado (GHTF/SG2/N31),
- Formulário universal de notificação do fabricante (GHTF/SG2/N32)
- Cronograma de notificação de eventos adversos (GHTF/SG2/N33),
- Notificação do fabricante de tendências dos eventos adversos (GHTF/SG2/N36).

Para as finalidades de referência, cópias completas e inalteradas destes documentos foram incluídas nos apêndices.

1.0 Alcance

Os requisitos reguladores existentes dos países participantes do SG2 exigem que os fabricantes de produtos médicos notifiquem os órgãos nacionais competentes de certos eventos adversos.

Este documento representa um modelo global que fornece orientação sobre o tipo de eventos adversos associados aos produtos médicos que devem ser informados pelos fabricantes aos órgãos nacionais competentes. Ele foi elaborado com base nos requisitos reguladores existentes nos países-membros participantes.

As informações e a orientação aqui contidas representam um modelo, que talvez não reflita os requisitos reguladores atuais. Embora os presentes critérios de notificação dos países participantes sejam muito semelhantes, eles não são idênticos. Este documento contém um modelo futuro para o qual devem convergir estes sistemas existentes. Os princípios estabelecidos neste documento devem ser considerados na elaboração ou melhoria dos sistemas reguladores nos países participantes ou outros países.

Este documento não trata da notificação por parte dos usuários dos produtos médicos. Porém, para melhorar o monitoramento do desempenho dos produtos médicos disponíveis no seu mercado, os órgãos nacionais competentes devem incentivar a notificação de eventos adversos por parte dos usuários. Tais notificações podem ser feitas diretamente aos órgãos nacionais competentes ou ao fabricante, ou a ambos, dependendo de práticas nacionais. Se o

usuário informar um evento diretamente aos órgãos nacionais competentes, elas devem adotar medidas administrativas para assegurar que o respectivo fabricante seja informado sem demora de tal notificação.

2.0 Definições

Uso irregular: Ato ou omissão de um ato pelo operador ou usuário de um produto médico como resultado de conduta que está além dos meios razoáveis de controle de risco pelo fabricante.

Observação: Considera-se o uso incorreto previsto, advertido contra nas instruções de uso, como uso irregular se todos os outros meios razoáveis de controle de risco foram esgotados.

Definição extraída de IEC 60601-1-6:2004. Consulte também o Anexo A para exemplos de uso irregular em potencial.

Notificação imediata de eventos adversos: Para fins de notificação de eventos adversos, de imediato significa o quanto antes, mas no máximo em 10 dias corridos depois da data em que o evento foi conhecido.

Propósito pretendido: O uso para o qual o produto está concebido de acordo com os dados fornecidos pelo fabricante na rotulagem, nas instruções e/ou em materiais promocionais.

Mau funcionamento ou danificação: Uma falha de um produto que funciona em conformidade com o seu propósito pretendido quando usado em conformidade com as instruções do fabricante.

Fabricante: Para o propósito deste documento, o termo “fabricante” deve ser compreendido com incluindo o fabricante, seu representante autorizado ou outra pessoa que seja responsável por colocar o produto no mercado.

Séria ameaça à saúde pública: Qualquer tipo de evento que resulta em risco iminente de morte, lesão grave ou doença séria que requer rápida medida corretiva.

Morte não prevista ou lesão grave não previstas: Morte ou lesão grave são consideradas não previstas se o problema que causou o evento não foi considerado em uma análise de riscos realizada durante o planejamento e fase de desenvolvimento do produto. Deve haver provas documentadas no arquivo do projeto que tal análise foi usada para reduzir o risco a um nível aceitável.

Erro de uso: Ato, ou omissão de um ato, que tem um resultado diferente daquele pretendido pelo fabricante ou esperado pelo operador. O erro de uso inclui descuidos, lapsos, equívocos e uso incorreto razoavelmente previsível. Definição extraída de AAMI HE 74:2001² e IEC/CD2 60601-1-6:2002³. Consulte também o Apêndice D para exemplos de erros de uso em potencial.

3.0 Processo de decisão

Qualquer evento que satisfaça os três critérios básicos de notificação relacionados nas seções 3.1 a 3.3 a seguir é considerado um evento adverso e deve ser informado aos respectivos órgãos nacionais competentes.

É possível que o fabricante não tenha dados suficientes para decidir definitivamente se um evento requer notificação. Em tal caso, o fabricante deve fazer os esforços razoáveis para obter mais dados para decidir sobre a necessidade de notificação. Quando convier, o fabricante deve consultar o médico ou profissional da área médica envolvido e esforçar-se ao máximo para recuperar o produto em questão.

Como um princípio geral, deve haver uma predisposição para notificar em vez de não notificar em caso de dúvida da necessidade de notificação de um evento.

A notificação pode estar isenta caso se aplique uma das regras de exclusão relacionadas na seção 4, 5.1.2 e 5.2 a seguir.

Contudo, os eventos adversos envolvendo questões particulares de saúde pública como determinado pelo respectivo órgão nacional competente devem ser notificadas independentemente dos critérios de isenção (ver 3.1.d).

De modo semelhante, os eventos adversos que estão sujeitos a isenção se tornam notificáveis ao órgão nacional competente se for identificada uma mudança na tendência (em geral, um aumento de frequência) ou padrão. Consulte o Apêndice C para informações.

3.1 Ocorrência de um evento

O fabricante tem conhecimento de informações relativas a um evento que ocorreu com seu produto.

Isto pode incluir informações do teste do produto realizado pelo fabricante, usuário ou terceiros.

Os eventos característicos são os seguintes:

- a) Mau funcionamento ou danificação das características ou desempenho
- b) Resultado de teste incorreto ou fora das especificações
- c) Descoberta de uma falha de concepção durante a análise do modelo
- d) Inexatidão na rotulagem, instruções de uso e/ou materiais promocionais. Inexatidões incluem omissões e falhas.

As omissões não incluem a falta de informações que, em geral, deve ser conhecida pelos usuários de destino.

- e) Descoberta de uma séria ameaça à saúde pública

Isto pode incluir um evento que é de natureza significativa e inesperada de tal maneira que se torne alarmante como um risco em potencial à saúde pública, por exemplo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ).

f) Erro de uso (para detalhes, consulte a seção 5)

g) Quaisquer outras informações que venham ao conhecimento.

Isto pode incluir dados da literatura, outra documentação científica ou maior tendência (consulte o Apêndice C).

3.2 O produto do fabricante está associado ao evento

Ao avaliar a conexão entre o produto e o evento, o fabricante deve levar em consideração:

- A opinião, com base nas informações disponíveis, de um profissional da saúde;
- Informações relativas a eventos semelhantes anteriores;
- Tendências das reclamações
- Outras informações de posse do fabricante

Esta apreciação pode ser difícil quando há diversos produtos e medicamentos em questão. Em casos complexos, deve-se assumir que o produto estava associado ao evento.

3.3 O evento resultou em um dos seguintes desfechos

3.3.1 Morte de um paciente, usuário ou outra pessoa

3.3.2 Lesão grave de um paciente, usuário ou outra pessoa

As lesões graves (também conhecidas como agravamento do estado de saúde) constituem:

- Doenças ou lesões potencialmente fatais.
- Deficiência permanente de uma função do organismo ou dano permanente a uma estrutura do organismo.
- Problema que requer intervenção médica ou cirúrgica a fim de prevenir o comprometimento permanente de uma função do organismo ou dano permanente a uma estrutura do organismo.

A interpretação do termo “grave” não é fácil e deve ser feita em consulta com um médico quando apropriado.

O termo “permanente” significa comprometimento ou dano irreversível a uma estrutura ou função do organismo, com exclusão de comprometimento ou dano secundário.

Intervenção médica não é em si uma lesão grave. A razão que motivou a intervenção médica é que deve ser usada para avaliar a necessidade de notificação de um evento.

3.3.3 Não ocorreu morte ou lesão grave, mas o evento poderia levar à morte ou lesão grave de um paciente, usuário ou outra pessoa caso haja sua recorrência

Algumas jurisdições se referem a esses casos como “quase acidentes”.

Todos os eventos não causam morte ou lesão grave. A não ocorrência de tal resultado talvez tenha sido devido às circunstâncias ou à intervenção a tempo do pessoal de saúde.

O evento é considerado “adverso” se no caso de nova ocorrência puder causar morte ou lesão grave.

Isto se aplica também se o exame do produto ou falha nas informações fornecidas com o produto, ou quaisquer informações associadas ao produto, indicar algum fator que poderia conduzir a um evento envolvendo morte ou lesão grave.

Inclua informações relevantes que possam influir na compreensão ou avaliação do evento adverso E que não estão incluídas em outras partes deste relatório. Por exemplo, “o paciente estava confuso antes de ficar preso nas laterais da cama”; “o paciente nasceu de parto prematura com peso muito baixo e tinha um acesso venoso central que foi colocado três dias antes do início do tamponamento cardíaco”; “o aparelho de radiografia tinha 20 anos e sua manutenção era ruim na ocasião do evento adverso” etc.

3.4 Exemplos de eventos adversos notificáveis

* Perda de capacidade de detecção depois que um marca-passo alcançou o fim da sua vida útil. O indicador de reposição eletiva não evidenciou isso no devido tempo, embora devesse ter indicado segundo a especificação do produto.

* Em um sistema vascular de radiografia, durante o exame de um paciente, o braço C apresentou movimento descontrolado. O paciente levou uma pancada do intensificador de imagem e teve seu nariz fraturado. O sistema estava instalado, estava com a manutenção em dia e estava sendo usado segundo as instruções do fabricante.

* Foi informado que um sistema de suspensão de monitores caiu do teto quando os parafusos que seguravam a junta articulada se quebraram. Ninguém foi ferido na sala de cirurgia nesta ocasião, mas a notificação é necessária (“quase acidente”). O sistema estava instalado, estava com a manutenção em dia e estava sendo usado segundo as instruções do fabricante.

* Uma embalagem estéril de um produto de uso único é rotulada com a advertência: “*Não usar caso a embalagem esteja aberta ou danificada*”. A etiqueta é colocada por erro de concepção na embalagem interna. A embalagem externa é retirada, mas o produto não é usado durante o procedimento. O produto é armazenado apenas com a embalagem interna que não oferece uma barreira estéril suficiente.

* Um lote de tiras de teste de glicemia fora de especificação é lançado pelo fabricante. Um paciente usa as tiras segundo as instruções, mas as leituras fornecem valores incorretos que levam à dose incorreta de insulina, que resulta em choque hipoglicêmico e hospitalização.

* Revisão prematura de um implante ortopédico por frouxidão. Sem causa ainda determinada.

- * Uma bomba de infusão para devido a um mau funcionamento, mas não dispara o alarme. O paciente recebe uma quantidade inferior das soluções necessárias e requer mais dias no hospital para remediar o problema.
- * Fabricante de um marca-passo lançado no mercado identificou um defeito no software. A avaliação inicial de risco determinou o risco de lesão grave como sendo remoto. A falha subsequente resulta em nova avaliação de risco pelo fabricante e na determinação de que a chance de ocorrência de uma lesão grave não é remota.
- * Pacientes que foram submetidas à ablação endometrial sofreram queimaduras em órgãos adjacentes. As queimaduras dos órgãos adjacentes devido ao adelgaçamento das paredes uterinas foram um efeito colateral não previsto da ablação.
- * O fabricante não altera a etiqueta do aparelho de ablação e não adverte acerca deste efeito colateral que pode ocorrer quando o produto está sendo operado segundo as especificações.
- * Profissional da saúde informou que, durante implante de uma válvula cardíaca, verificou-se que o anel de sutura era defeituoso. A válvula não foi usada e uma outra válvula foi implantada e o tempo de bombeamento durante a cirurgia foi estendido.
- * Durante o uso de um desfibrilador externo em um paciente, o aparelho não forneceu o nível de energia programado devido ao seu mau funcionamento. O paciente morreu.
- * Um equipo intravenoso se solta, o sangue do paciente comatoso escorre sobre o piso e o paciente morre sangrando.
- * Cabo de eletrocardiograma sem proteção foi ligado à fonte de eletricidade principal – o paciente morreu.
- * Teste de fadiga realizado em uma prótese biológica de válvula cardíaca comercial demonstra falha prematura, que resultou em risco à saúde pública.
- * Após a colocação de um implante ortopédico, foram verificados erros nos registros de tratamento térmico, levando à não conformidade das propriedades materiais com as normas, que resultou em risco à saúde pública.
- * O teste de amostras guardadas identificou processo de fabricação inadequado, que poderia levar à separação do eletrodo da ponta de um fio condutor do marca-passo, que resultou em risco a saúde pública.
- * O fabricante fornece informações insuficientes quanto aos métodos de limpeza de instrumentos cirúrgicos reutilizáveis usados em cirurgia cerebral, apesar do risco óbvio de transmissão de DCJ.

4.0 Regras de isenção

Quando as regras de isenção 4.1-4.6 e 4.8(a) são satisfeitas, o evento adverso não precisa ser informado ao órgão nacional competente pelo fabricante. Quando as regras de isenção 4.7 ou 4.8 (b) são satisfeitas, o fabricante terá de apresentar relatórios periódicos ou resumidos em vez da notificação em separado de eventos adversos.

Observação: Consulte a seção 5, que também inclui uma isenção quanto ao erro de uso e uma consideração para lidar com o uso irregular.

Os eventos adversos que estão sujeitos a isenção se tornam notificáveis ao órgão nacional competente se for identificada mudança na tendência (em geral, um aumento de frequência) ou do padrão. Consulte o Apêndice C para informações.

4.1 Falha de um produto verificada pelo usuário antes do uso do paciente

Falhas de produtos que seriam sempre detectadas pelo usuário e sem que ocorram lesões graves não precisam ser informadas.

Baseado nestas informações, alguns exemplos a seguir de eventos adversos não notificáveis:

* O usuário realiza um teste de insuflação antes da inserção de um cateter-balão no paciente conforme exigido nas instruções de uso acompanhando o produto. Um mau funcionamento na insuflação é identificado. Outro balão é usado. O paciente não sofreu nenhum dano.

* A embalagem de um produto estéril de uso único é rotulada com a advertência: “não usar se a embalagem estiver aberta ou danificada”, mas o dano ao pacote era óbvio e foi descoberto e o produto não foi usado.

* O protetor da ponta de um equipo intravenoso caiu durante sua disposição, resultando em uma via para soluções não estéril. Como a falha foi detectada, o equipo intravenoso não foi usado.

4.2 Evento adverso causado por problemas do paciente

Se o fabricante tiver informações de que a causa básica do evento adverso é decorrente de um problema do paciente, o evento não precisa ser notificado. Estes problemas podem ser preexistentes ou ocorrerem durante o uso do produto.

Para não justificar a não notificação, o fabricante deve ter informações disponíveis para chegar à conclusão de que o produto funcionou da forma prevista e não causou, nem contribuiu para, a morte ou lesão grave. Uma pessoa habilitada a fazer um julgamento médico aceitaria a mesma conclusão.

A seguir, Exemplos de eventos adversos não notificáveis:

* Revisão de um implante ortopédico por frouxidão causada pelo surgimento de osteoporose do paciente.

* Um paciente morreu após tratamento dialítico. O paciente tinha nefropatia em estágio terminal e morreu de insuficiência renal.

* Morte de um paciente que não está relacionada com qualquer dispositivo implantado ou produto usado para o paciente.

4.3 Vida útil ou período de validade do produto médico

Quando a única causa do evento adverso foi que o produto ultrapassou sua vida útil ou seu período de validade segundo especificado pelo fabricante e a modalidade de falha é comum, o evento adverso não precisa ser informado.

A vida útil ou o período de validade deve ser especificado pelo fabricante do produto na rotulagem do produto ou nas instruções de uso. A vida útil ou período de validade são definidos como o período de tempo ou de uso que um produto foi criado para continuar sendo funcional após ser fabricado, posto em uso e mantido como especificado.

OBSERVAÇÃO: A notificação de eventos adversos relacionados com a reutilização de produtos rotulados para uso único (ou rotulado “utilizar uma única vez”) é abordada na Seção 5: Erro de uso.

Exemplos de eventos adversos não notificáveis:

* Perda de capacidade de detecção depois que um marca-passo completou sua vida útil prevista segundo indicado nas instruções de uso. O indicador de reposição eletiva evidenciou isso no devido tempo segundo a especificação do produto. A retirada cirúrgica do marca-passo é necessária.

* Uma luva cirúrgica foi usada após a data de validade. O usuário foi exposto a sangue contaminado por defeito da luva.

4.4 Proteção contra mau funcionamento¹ funcionou corretamente

Não precisam ser notificados os eventos adversos que não causaram lesões graves ou a morte pois uma característica do modelo do produto evitou que o mau funcionamento se tornasse um risco. A proteção contra mau funcionamento usada precisa cumprir com as normas pertinentes ou dados documentados do modelo para este tipo de produto e levar em devida consideração a tecnologia e prática existentes. O risco tem de ser reduzido a um nível aceitável.

Exemplos de eventos adversos não notificáveis:

* Depois de um mau funcionamento de uma bomba de infusão, ela faz soar o alarme apropriado e pára (por exemplo, em cumprimento com as normas pertinentes). O paciente não sofreu nenhum dano.

¹ “Mau funcionamento” é sinônimo de “defeito”.

* O aquecedor radiante controlado por microprocessador apresenta mau funcionamento, reverte a uma condição pré-determinada apropriada e faz soar um alarme sonoro apropriado (por exemplo, em cumprimento com as normas pertinentes). O paciente não sofreu nenhum dano.

- Durante tratamento de radioterapia, o controle de exposição automático é acionado. O tratamento é interrompido. Em conformidade com as normas pertinentes, a dose efetiva é mostrada. Embora paciente receba uma dose inferior à ideal, ele não é exposto à radiação excessiva.

4.5 Probabilidade insignificante de ocorrência da morte ou lesão grave

Não precisam ser notificados os eventos adversos que poderiam causar, mas ainda não causaram, morte ou lesão grave, mas que têm uma probabilidade insignificante de causar morte ou lesão grave, chance esta que foi determinada e documentada como sendo aceitável depois da avaliação de risco.

Se ocorrer um evento adverso que resultar em morte ou lesão grave, ele deve ser notificado como um evento adverso e é necessária uma reavaliação do risco. Se a reavaliação determinar que o risco continua sendo remoto, não precisam ser feitas notificações anteriores de "quase acidentes" do mesmo tipo retrospectivamente. As decisões de não notificar falhas subsequentes do mesmo tipo devem ser documentadas.

Observação: Mudança na tendência destes resultados não graves deve ser informada como especificado no Apêndice C.

Exemplos de eventos adversos não notificáveis:

* O fabricante de um marca-passo lançado no mercado identificou um defeito do software e determinou que a probabilidade de ocorrência de uma lesão grave com um ajuste específico do produto é insignificante. Nenhum paciente apresentou efeitos adversos para a saúde.

* Partículas foram encontradas em uma embalagem de lentes de contato. Determina-se que a probabilidade de ocorrência das lesões graves é insignificante. Nenhum paciente apresentou efeitos adversos para a saúde.

4.6 Efeitos colaterais esperados e previstos

Os efeitos colaterais esperados e previstos que satisfazem **todos** os seguintes critérios são:

- claramente identificados na rotulagem do fabricante;
- clinicamente conhecidos² como sendo previstos e com tendo uma determinada previsibilidade qualitativa³ e quantitativa quando o produto é usado e funciona da forma prevista;

² Alguns desses eventos são conhecidos no campo médico, científico ou de tecnologia; outros podem ter sido claramente identificados durante pesquisa clínica ou prática clínica e rotulados pelo fabricante.

³ As condições que levam ao efeito colateral podem ser descritas, mas elas são difíceis de serem previstas numericamente; por exemplo, alguns pacientes sentirão grande ansiedade antes de receber uma injeção.

- documentado no registro principal do produto, com uma avaliação de risco apropriada, antes da ocorrência do evento adverso e
- clinicamente aceitável em termos do benefício do paciente

normalmente não são notificáveis.

Também se deve assinalar que os efeitos colaterais não estão associados ao mau funcionamento do produto, mas a um efeito colateral do paciente a um produto que está funcionando corretamente.

Em contraste, efeitos colaterais que não foram documentados e previstos ou que não foram aceitáveis em termos de benefício do paciente devem continuar a ser informados.

Exemplos de eventos adversos não notificáveis:

- * Paciente sabidamente claustrofóbico apresenta ansiedade intensa no espaço limitado do equipamento de RM, acarretando subsequentemente dano ao paciente.
- * Um paciente sofre queimadura de segundo grau com o uso de um desfibrilador externo durante uma emergência. Está documentado na avaliação de risco que tal queimadura foi aceita em vista do benefício potencial aos pacientes e tal ocorrência é advertida nas instruções de uso. A frequência de queimaduras ocorre dentro do especificado no registro mestre do produto.
- * Um paciente tem uma reação tecidual indesejável (por exemplo, alergia a níquel) anteriormente conhecida e documentada nas informações do produto.
- * Um paciente portador de uma válvula cardíaca mecânica apresenta endocardite dez anos depois da implantação do produto e vem a morrer.
- * Colocação de cateter venoso central resulta em reação de ansiedade e dispnéia. Ambas as reações são descritas e consideradas efeitos colaterais.

4.7 Eventos adversos descritos em um boletim de segurança

Eventos adversos que ocorrem depois que o fabricante publicou um boletim de segurança não precisam ser informados individualmente se eles estão especificados no boletim e têm a mesma causa básica dos produtos identificados no boletim. Os boletins de segurança incluem retiradas do mercado, medidas corretivas e retirada voluntária do produto (recall) do mercado. O fabricante deve fornecer uma notificação sumária, sendo que o seu conteúdo e frequência devem ser acertados com o órgão nacional competente relevante.

Exemplo de eventos adversos não notificáveis:

- * O fabricante divulgou um boletim de segurança para a retirada voluntária do mercado de um stent coronário que migrou devido à insuflação inadequada de um mecanismo acoplado ao balão. Os exemplos posteriores de migração de stents foram resumidos em relatórios trimestrais referentes à medida de retirada voluntária do mercado e eventos adversos

individuais não precisaram ser informados.

4.8 Isenções de notificação concedidas por um órgão nacional competente

A pedido pelo fabricante, e com a concordância do órgão nacional competente, os eventos comuns bem documentados podem ser:

- (a) isentos de notificação ou
- (b) passar para notificação sumária ou periódica.

5.0 Erro de uso

5.1 Notificação de erro de uso

À semelhança das reclamações do produto notificadas, os eventos de possível erro de uso e eventos de possível uso irregular devem ser avaliados pelo fabricante (consulte o Apêndice D para exemplos). A avaliação é regulada pela gestão de riscos, engenharia de usabilidade, validação do modelo e processos de medidas corretivas e preventivas. Os resultados devem estar disponíveis, a pedido, às autoridades reguladoras e órgãos de avaliação de conformidade.

5.1.1 Erro de uso que não resultam em morte ou lesão grave/séria ameaça à saúde pública

O erro de uso relacionado com os produtos médicos que resultou em morte ou lesão grave ou séria ameaça à saúde pública deve ser informado pelo fabricante ao órgão nacional competente.

5.1.2 Erro de uso não resultante na morte ou lesão grave/séria ameaça à saúde pública

Erro de uso relacionado com produtos médicos que não resultou em morte ou lesão grave ou séria ameaça à saúde pública não precisa ser informado pelo fabricante ao órgão nacional competente. Tais casos se devem lidar dentro do sistema de gestão de risco e de qualidade do fabricante, como descrito na seção 6.0 do Apêndice D. Uma decisão por não notificar deve estar justificada e documentada.

5.1.3 Erros de uso que passar a ser notificáveis

Os erros de uso passar a ser notificáveis pelo fabricante ao órgão nacional competente quando um fabricante:

- percebe mudança na tendência (em geral um aumento de frequência) ou uma mudança no padrão de um problema que tem o potencial de causar morte ou lesão grave ou séria ameaça à saúde pública) ou
- inicia uma medida corretiva para evitar morte ou lesão grave ou séria ameaça à saúde pública.

5.2 Consideração para tratar do uso irregular

O uso irregular não precisa ser informado pelo fabricante ao órgão nacional competente segundo os procedimentos de notificação de eventos adversos. O uso irregular deve ser tratado pelo serviço de saúde e autoridades reguladoras apropriadas de acordo com sistemas

específicos apropriados não abordados neste documento (consulte o Apêndice D: Anexo B).

Se os fabricantes tomam conhecimento de casos do uso irregular, eles podem levar isso ao conhecimento de outras organizações e pessoal do serviço de saúde apropriados.

6.0 A quem notificar

Os eventos adversos devem ser informados a um órgão nacional competente de acordo com os requisitos aplicáveis em cada jurisdição. Os órgãos nacionais competentes devem fornecer uma central de contato aos fabricantes para notificação.

7.0 Cronograma de notificação

Ao tomar conhecimento da ocorrência de um evento que está associado a um de seus produtos, o fabricante de produtos médicos deve determinar se é um evento adverso.

Os eventos adversos que resultam em morte não prevista ou lesão grave não prevista ou representam uma séria ameaça à saúde pública devem ser informados de imediato pelo fabricante.

Todos os outros casos notificáveis devem ser informados o quanto antes pelo fabricante, mas, no máximo, até 30 dias corridos depois da data de conhecimento do evento.

Se, após o conhecimento de um evento adverso potencialmente notificável, existe ainda dúvida se o evento é notificável, o fabricante precisa apresentar uma notificação dentro do prazo necessário para este tipo de evento.

Todos os prazos de notificação se referem a quando o órgão nacional competente deve ser notificado pela primeira vez. Esta notificação pode ser na forma de uma notificação preliminar, notificação final ou notificação da tendência como definido na seção B do Apêndice A. A escolha do tipo de notificação depende da disponibilidade dos dados aplicáveis especificados no Apêndice A no momento apropriado para informar. Se forem necessárias outras informações, o fabricante deve fornecer um seguimento ou notificação final assim que dispuser das informações ou como solicitado pelo órgão nacional competente.

8.0 Conteúdo da notificação de eventos adversos

Notificações sobre eventos adversos devem incluir todas as informações disponíveis na Fonte de dados universal para notificação de eventos adversos, que se encontra no Apêndice A.

Os órgãos nacionais competentes podem requerer que certos eventos adversos sejam informados o quanto antes por razões de saúde pública. Em tais casos, é possível que a notificação não contenha informações completas e, em seguida, deve ser fornecida uma notificação completa.

O ato de notificar um evento a um órgão nacional competente não será interpretado como uma admissão de responsabilidade do fabricante, usuário ou paciente pelo evento e suas conseqüências. A apresentação de uma notificação de eventos adversos não representa, em si, uma conclusão por parte do fabricante de que o seu conteúdo está completo ou confirmado,

que o produto relacionado apresentou algum tipo de defeito. Não é também uma conclusão de que o produto causou ou contribuiu para o evento adverso. Recomenda-se que as notificações tragam uma cláusula de isenção de responsabilidade a este efeito.

Apêndices

Apêndice A: Fonte de dados universal para notificação de eventos adversos por parte de fabricantes

1.0 Introdução

Esta orientação representa um seguimento à identificação dos elementos necessários para uma fonte de dados mínima definida no SG2 N7. Este novo esforço, identificado como SG2 N32, amplia os elementos mínimos e representa todos os elementos que devem ser incluídos em qualquer notificação do fabricante ou representante autorizado ao órgão nacional competente.

2.0 Alcance

Este documento identifica os diversos elementos essenciais a serem incluídos em um evento adverso notificado. Este documento não representa um formato, que em geral pode ser definido pela autoridade nacional a quem é feita a notificação.

3.0 Referências

Esta orientação destina-se ao fabricante do produto, ou representante autorizado, em conformidade com os requisitos do SG2 N7 e SG2 N21.

4.0 Considerações gerais

1. As **datas** devem ser formatadas do seguinte modo: ano com 4 dígitos, mês com 2 dígitos e dia com 2 dígitos; por exemplo, 2000-07-23
2. A **idade**, e outros períodos de tempo, devem ser especificados se estão em dias, meses ou anos.
3. Um **esforço razoável** deve ser feito para abordar todos os elementos definidos a seguir, no entanto, não conseguir ou não ser capaz de fazê-lo não é justificativa para não apresentar uma notificação dentro dos prazos estabelecidos.
4. Recomenda-se fornecer **endereços eletrônicos** quando disponíveis.
5. Cada campo deve ser preenchido com informações ou “NA” se não for aplicável ao evento ou “ignorado” quando não há dados disponíveis.
6. Use a seção de **observações** ao final para fornecer dados adicionais que sejam relevantes e não foram solicitados em outras partes.
7. Para evitar a conotação da culpa, as informações identificando o estabelecimento de saúde ou o usuário são optativas em alguns sistemas dos órgãos nacionais competentes.
8. Os fabricantes e órgãos nacionais competentes precisam estar cientes de que os requisitos de privacidade dos pacientes devem ser honrados quando cabível.
9. Os órgãos nacionais competentes podem determinar que alguns elementos sejam eliminados ou torná-los optativos.

5.0 Elementos da fonte de dados e orientação

I. Informações administrativas

A. Número de controle da notificação

1. No. interno do fabricante
2. No. atribuído pelo órgão nacional competente a quem enviar
3. No. da notificação do estabelecimento do usuário
4. No. do estabelecimento do usuário

B. Tipo de notificação (selecionar um)

1. Inicial

Definido como a primeira informação apresentada pelo fabricante sobre um evento notificável, mas as informações estão incompletas e dados complementares precisarão ser apresentados. Inclui notificação imediata.

2. Seguimento

Definido como uma notificação que contém informações suplementares sobre um evento notificável que não estavam anteriormente disponíveis.

3. Final

Definido como a última notificação que o fabricante deve apresentar sobre o evento notificável. Uma notificação final pode também ser a primeira notificação.

4. Tendência

Definido como informações fornecidas como resultado de análise de tendências em conformidade com SG2 N36.

C. Data desta notificação

D. Data do evento adverso ocorrido

E. Classificação do evento: (referência N21, N33)

1. Morte não prevista, lesão grave não previstas ou séria ameaça à saúde pública
2. Todos os outros eventos notificáveis

F. Data de conhecimento por parte do fabricante

Definido como a data que um fabricante tomou conhecimento pela primeira vez de um evento notificável.

G. Data prevista da próxima notificação

ou seja, se esta não é uma notificação “final”, esta representa a data em que informações adicionais serão apresentadas ao órgão nacional competente.

H. Pessoa, ou representante autorizado, que apresenta esta notificação

1. Nome da pessoa de contato que apresenta a notificação
2. Nome da empresa
3. Endereço
4. Telefone
5. Fax
6. E-mail

I. Identifique outros órgãos nacionais competentes aos quais esta notificação *também* foi enviada.

II. Informações clínicas do evento

A. Descrição do evento

Esclarecimento: informações relevantes que poderiam ter impacto na compreensão ou avaliação do evento adverso E que não estão incluídas em outras partes da notificação. Por exemplo, “o paciente estava confuso antes de ficar preso nas laterais da cama”; “o paciente nasceu de parto prematuro com peso muito baixo e tinha um acesso venoso central que foi colocado três dias antes do início do tamponamento cardíaco”; “o aparelho de radiografia tinha 20 anos e sua manutenção era ruim na ocasião do evento adverso” etc.

B. Número de pacientes¹ envolvidos

C. Número de produtos incluídos

III. Informações do estabelecimento de saúde

A. Nome

B. Endereço

C. Telefone

D. Fax

E. E-mail

F. Nome de contato no local do evento

IV. Informações do produto (repetir esta seção para cada produto em questão)

A. Informações do produto

1. Nome do fabricante

2. Nome de contato

3. Endereço

3. Telefone

5. Fax

6. E-mail

B. Operador do produto na ocasião do evento (selecione da lista abaixo)

1. Profissional da saúde

2. Paciente

3. Outro prestador de assistência

4. Nenhum

Definido como: problema observado antes do uso

C. Uso do produto (selecione da lista abaixo)

1. Uso inicial

2. Reutilização de produto de uso único

3. Reutilização de produto reutilizável
5. Pós-manutenção/Remodelado
6. Outro (especifique)

D. Informações gerais do produto

1. Sistema de nomenclatura
2. Código de nomenclatura
3. Código de nomenclatura definido no texto
4. Nome comercial
5. No. do modelo
6. No. de catálogo
7. Identificadores do produto

por exemplo, número de série, número do lote, número da versão do software etc.

F. Situação/localização atual do produto

por exemplo, o produto foi destruído, permanece implantado no paciente, foi devolvido ao fabricante, permanece sob investigação etc.

G. Informações de aprovação do produto

1. Órgão nacional competente/regulador que aprovou o produto
2. Órgão notificado que aprovou o produto
3. Outro nome de terceiro que aprovou o produto
4. Número de identificação do órgão notificado
7. Número de aprovação do documento

V. Resultados da investigação do fabricante

A. Resultados de análise de produtos pelo fabricante

Especifique, para este evento, pormenores dos métodos de investigação, resultados e conclusões

B. Medidas corretivas/preventivas

Especifique se foram tomadas medidas pelo fabricante para o evento específico notificado ou para todos os produtos de tipo semelhante. Inclua as medidas tomadas pelo fabricante para prevenir nova ocorrência. Esclareça os prazos para a finalização dos diversos planos de ação.

VI. Informações do paciente⁴ (repetir esta seção para cada paciente em questão)

Forneça informações de cada paciente para cada elemento se apropriado

A. Idade do paciente na ocasião do evento

especifique as unidades de medida, ou seja, dias, meses ou anos

B. Gênero

C. Peso em quilogramas (assumem-se unidades métricas)

D. Lista dos produtos envolvidos com cada paciente, consulte a seção IV

⁴ Inclui qualquer indivíduo afetado, por exemplo, usuário, paciente ou terceiro.

E. Resolução de eventos e desfechos com foco no paciente

1. Medida corretiva tomada relevante à atenção do paciente
2. Desfecho do paciente

VII. Outras informações de notificação (a serem incluídas apenas na notificação final)

O fabricante tem conhecimento de eventos semelhantes com este produto com a mesma causa básica? SIM/NÃO

Em caso afirmativo, forneça o número de eventos (o “número” deve ser especificado em termos de eventos por unidade vendida ou o número de eventos por unidade vendidas/em uso em uma região etc.

A provisão deste dado é considerada um ônus à indústria e o órgão nacional competente deve considerar cuidadosamente antes de torná-lo uma exigência nacional (ver item 9 em Considerações Gerais).

VIII. Observações

IX. Termo de isenção de responsabilidade do fabricante

Apêndice B: Cronograma de notificação de eventos adversos

1.0 Introdução

Reconhece-se ao publicar-se esta orientação que diversas jurisdições nacionais têm atualmente requisitos do cronograma de notificação de eventos adversos que são diferentes das recomendações aqui contidas. Como resultado, o estabelecimento de cronogramas harmonizados para notificação tem sido um tema controverso no Grupo de Estudo 2 e a composição deste documento representa o compromisso mais razoável obtido até o momento. Devido às diferenças nas legislações e regulamentos em diferentes regiões, talvez não seja possível harmonizar todas as diferenças atuais sem mudanças que estão além da autoridade dos órgãos nacionais competentes que é fazer a implementação administrativa. Porém, o Grupo de Estudo 2 do GHTF é de opinião que a publicação desta orientação servirá como um modelo útil à elaboração dos requisitos de notificação de eventos adversos nas jurisdições nacionais que atualmente não têm um sistema de notificação. Considera-se que esta orientação é também um modelo para mudança futura dos sistemas de notificação existentes com sua evolução.

Um exame dos requisitos do cronograma de notificação de eventos adversos na Europa, Estados Unidos, Canadá, Austrália e Japão revela sua diversidade, variando de 2 a 30 dias dependendo da natureza do evento notificável.

O Grupo de Estudo 2 examinou os dados fornecidos pelos fabricantes membros para determinar o tempo empregado para realizar uma investigação de eventos adversos para diferentes tipos de produtos. Verificou-se uma ampla margem na distribuição do tempo de investigação. O tempo mediano de investigação requerido para produtos de diagnóstico por imagem foi de aproximadamente duas semanas (15 dias) e ainda mais longo para vários outros tipos de produtos. Mais de 50% de eventos requereram mais de duas semanas para finalizar uma investigação do evento. Portanto, chegou-se à conclusão de que a notificação de eventos adversos nas duas primeiras semanas se baseia provavelmente em uma investigação incompleta e pode requerer uma notificação complementar posterior.

Esta conclusão condiz com a experiência da FDA em que há muito vigoram requisitos de notificação. A FDA recebeu um grande número de notificações complementares e posteriormente mudou o cronograma de notificação, de 5 dias (morte e lesões graves) a 15 dias (mau funcionamento) para 30 dias para a maioria das notificações. Embora convenha que as notificações de eventos adversos sejam feitas sem demora, é também aconselhável que as informações sejam precisas.

2.0 Alcance

O Grupo de Estudo 2 (SG2) do Grupo de Trabalho de Harmonização Global (GHTF) elaborou um documento de orientação regulador para os fabricantes com respeito à notificação de eventos adversos. Esta orientação tem a referência de SG2 N21R8. Inclui orientação para as autoridades reguladoras sobre a notificação de eventos adversos que causam morte ou lesão grave ou certos tipos de “quase acidentes”. Não estipula prazos para apresentar as notificações de eventos adversos. Propõe-se, portanto, que seja incluída uma

declaração do cronograma de notificação no SG2 N21R8 com a redação recomendada nesta orientação.

3.0 Referências

Orientação de notificação de eventos adversos para o fabricante de produtos médicos ou seu representante autorizado, GHTF SG2 N21R8

4.0 Definições

De imediato:

Para fins de notificação de eventos adversos, de imediato significa o quanto antes, mas, no máximo, até 10 dias corridos depois da data de conhecimento do evento.

Séria ameaça à saúde pública:

Qualquer tipo do evento, que resulta em risco iminente de morte, lesão grave ou doença grave que pode requerer medidas corretivas sem demora.

Não previsto:

Uma morte ou lesão grave é considerada não prevista se o problema que causou o evento não foi considerado em uma análise de riscos realizada durante o planejamento e a fase de desenvolvimento do produto. É preciso que haja comprovação documentada no arquivo do projeto que tal análise foi usada para reduzir o risco a um nível aceitável.

5.0 Prazos de notificação

Ao tomar conhecimento que ocorreu um evento que está associado a um de seus produtos, o fabricante de produtos médicos precisa determinar se é um evento adverso.

Os eventos adversos que causam morte não prevista ou lesão grave não prevista ou representam uma séria ameaça à saúde pública precisam ser informados de imediato pelo fabricante.

Todos os outros eventos notificáveis precisam ser informados o quanto antes pelo fabricante, mas, no máximo, até 30 dias corridos depois da data de conhecimento do evento.

Se, após o conhecimento de um evento adverso potencialmente notificável, existe ainda dúvida se o evento é notificável, o fabricante precisa apresentar uma notificação dentro do prazo necessário para este tipo de evento.

Todos os prazos de notificação se referem a quando o órgão nacional competente precisa ser notificado pela primeira vez. Esta notificação pode ser na forma de uma notificação inicial, notificação final ou notificação de tendência como definido no GHTF N32, “Fonte de dados universal do fabricante”. A escolha do tipo de notificação depende se os dados aplicáveis especificados no N32 se encontram disponíveis na ocasião da notificação apropriada. Se houver necessidade de mais informações, o fabricante deve fornecer uma notificação

complementar ou final assim que os dados estejam disponíveis ou como solicitado pelo órgão nacional competente.

Apêndice C: Tendência

1.0 Introdução

O documento “Orientação de notificação de eventos adversos para o fabricante de produtos médicos ou seu representante autorizado” do GHTF (GHTF SG2 N21 R8) especifica os princípios para a notificação de eventos adversos por parte dos fabricantes. Também inclui dispositivos sobre eventos comuns bem documentados que podem ser isentos de notificação pelos órgãos nacionais competentes ou passar a notificação periódica a pedido do fabricante e concordância do respectivo órgão.

O presente documento descreve os critérios para identificar um aumento significativo da incidência de eventos adversos e, em consequência, da apresentação de uma notificação de tendência ao órgão nacional competente, independentemente de tais eventos serem individualmente ou periodicamente notificáveis ou atualmente isentos de notificação como acertado pelo órgão nacional competente.

É também importante reconhecer que há circunstâncias em que um fabricante deve tomar medidas de imediato sem esperar que ocorra uma tendência. Pode-se basear na gravidade do evento ou riscos percebidos associados com o evento adverso, independentemente do número de eventos.

Este documento não tem o propósito de definir técnicas estatísticas para a análise de tendências ou para estabelecer requisitos adicionais além da análise de tendências de reclamações, que constitui parte integrante de sistema de qualidade do fabricante. Em contrapartida, são fundamentadas as razões da importância da análise de tendências e notificação de eventos adversos e também é dada orientação sobre os principais aspectos.

2.0 Definições

Para o propósito deste documento, “fabricante” é limitado à organização que estabelece e mantém o sistema de controle de qualidade associado com o produto e não inclui os distribuidores de produtos médicos.

3.0 Notificação de tendências de eventos adversos

Um notificação de tendência deve ser feita quando houver um aumento significativo da incidência de:

3.1 Eventos ainda notificáveis

Um aumento significativo da incidência de eventos notificáveis fornece ao fabricante um novo dado sobre seu produto ou seu desempenho em um meio clínico. A menos que haja uma tendência correspondente no mercado do produto como um todo, é pouco provável que o órgão nacional competente possa detectar esta mudança, porque somente o fabricante, com acesso total a seus dados de mercado, pode criar uma reprodução razoável das incidências e calcular tendências.

3.2 Eventos adversos que atualmente são isentos de notificação

Uma isenção de notificação de certos eventos notificáveis é geralmente concedida quando o órgão nacional competente acredita que o evento está bem caracterizado e, juntamente com o indústria, tomou as medidas justificadas na ocasião para prevenir outros eventos adversos. Porém, um aumento significativo (ver explicação abaixo) da incidência desses eventos isentos pode indicar uma mudança fundamental no desempenho do produto do fabricante ou no seu uso pelos clínicos, pacientes ou outros clientes. Qualquer uma destas situações seria de valor considerável para o órgão nacional competente e um motivo apropriado para a apresentação de notificação assim que o fabricante tiver conhecimento da mudança na incidência.

3.3 Eventos adversos programados para notificação periódica

A justificativa de notificação de mudança na incidência de eventos de notificação periódica decorre dos argumentos apresentados anteriormente. Em primeiro lugar, as notificações periódicas dos dados do numerador (evento adverso) sem denominadores (produtos no mercado ou em uso) não permitem ao órgão nacional competente estimar as tendências de maneira apropriada. Em segundo lugar, embora os eventos de notificação periódica possam permitir ao órgão nacional competente analisar as tendências gerais do mercado, cada fabricante é individualmente responsável por indicar importantes mudanças em potencial na segurança do produto.

4 Análise de tendências de eventos adversos

A decisão de fazer uma notificação da tendência deve ser baseada na ocorrência de um aumento significativo no número de eventos adversos.

4.1 Procedimento de análise de tendências e aumento significativo

Visto a diversidade de produtos médicos no mercado, não faz sentido definir um único procedimento de análise de tendências válido para todos os produtos. Dependendo do tipo de produto (por exemplo, DIU, implante, produto diagnóstico e terapêutico, instrumento cirúrgico e odontológico, aparelho auditivo, compressão etc.), classificação de risco dos produtos, número de produtos distribuídos, uso único ou múltiplo de produtos, produtos com requisitos de rastreabilidade, dados não disponíveis sobre descarte de produtos e outros parâmetros, um fabricante precisa adotar um procedimento de análise de tendências que seja aplicável e adequado para suas atividades e produtos. Os métodos básicos para realização da análise de tendências podem ser encontrados na literatura (por exemplo, para o controle de qualidade estatístico) e não serão repetidos neste documento.

Enquanto para muitos fabricantes o uso de gráficos e tabelas simples será suficiente, para outros será aconselhável a execução de métodos mais complexos. É importante que métodos estatísticos válidos sejam usados para a avaliação de tendências. Os órgãos nacionais competentes podem solicitar que o fabricante demonstre que o método aplicado é apropriado para determinado evento.

É mais complicado, porém, encontrar na área de produtos médicos uma definição na literatura sobre o que constitui um aumento significativo da incidência de eventos adversos. A discussão a seguir explica o “aumento significativo” na análise estatística de tendências.

Concomitantemente, este documento dá orientação aos fabricantes sobre como estabelecer um ponto de comparação confiável para a análise de tendências e fornece informações aos órgãos nacionais competentes que poderiam facilitar decisões relativas a isenções de notificação para produtos com pontos de comparação bem estabelecidos.

4.2 Análise de tendências de reclamações e de eventos adversos

Análise de tendências de reclamações como um requisito estabelecido do sistema de qualidade fornece a base na qual os fabricantes devem acumular e analisar seus dados. Como as reclamações vêm da fonte de dados da qual incidentes adversos notificáveis são identificados, a análise de tendências utiliza basicamente os mesmos métodos da análise de tendências de reclamações. Para ambos os processos de análise de tendências, a base de dados, na forma de arquivo de reclamação, é a mesma.

A diferença:

- A análise de tendências de reclamações pode levar à descoberta de uma tendência de reclamação (e a medida corretiva e preventiva apropriada), mas não necessariamente a uma notificação ao órgão nacional competente.
- A análise de tendências de eventos adversos pode levar a uma notificação ao órgão nacional competente.

Resumindo: o método para a avaliação de tendências tanto de reclamações como de eventos adversos pode ser o mesmo embora o processo de tomada de decisão e as atividades consequentes sejam diferentes.

5 Exemplo de análise estatística de tendências e aumento significativo

5.1 Parâmetros básicos de análise de tendências

Os dados brutos a ser coletados para a análise de tendências são o número de eventos (n) em um dado intervalo (t) e o volume de produto usado relacionado (por clínicos, pacientes) no mercado (d) durante este intervalo de tempo. Um ponto (i) = n/d é calculado para cada intervalo de tempo e, para os propósitos deste documento é definido como a incidência observada expressada como porcentagem. A exposição dos pacientes com o passar do tempo terá de ser medida ou calculada para o denominador (d), em lugar do volume de produto usado, para produtos como implantes médicos que estão continuamente em uso. Porém, quando o fabricante não tem dados sobre a exposição ao uso, pode ser preciso usar o número de produtos em campo como denominador (d).

Se pertinente (por exemplo, para implantes), a análise de tendências poderia também ser iniciada para os achados clínicos ou outras variáveis como idade, peso e sexo dos pacientes, idade do produto e outros.

O ponto de comparação (I_B) e limiar (I_T) em relação aos quais se compara a incidência observada para estabelecer a tendência são também expressos como porcentagens do volume de produto usado no mercado ou exposição ao uso. Se o volume usado para um produto de um fabricante é muito pequeno para uma medida estatística significativa, cada um dos eventos adversos precisa ser informado ao órgão nacional competente. A qualidade dos dados

estatísticos aumenta com o número de eventos e com o volume instalado no mercado. É preciso cautela ao se identificar os dados a serem usados na análise de tendências. Somente as áreas de mercado para as quais há a notificação de eventos adversos estabelecida devem ser incluídas na análise de tendências. Senão, a frequência de eventos conhecidos pode não ser compatível com o volume usado, levando a resultados equivocados.

5.2 Ponto de comparação (I_B)

Para estabelecer um ponto de comparação realista (por exemplo, evitar subnotificação), diversas ferramentas e métodos podem ser usados como análise de riscos, técnicas de análise de fidedignidade e confiabilidade (ver também as respectivas normas de IEC e guias de aplicação) etc. Uma outra fonte importante de informações são os dados históricos de produtos equivalentes do fabricante ou de seus concorrentes. Maiores informações podem também ser encontradas em publicações médicas e científicas.

Se não há dados suficientes para a determinação de um ponto de comparação fidedigno e estatisticamente comprovado, os eventos adversos devem ser informados individualmente.

5.3 Limiar (I_T) e intervalo de tempo (t)

O número característico de eventos em um dado intervalo de tempo, por exemplo, um mês, varia dependendo do tipo de produto e pode variar de 1 a 2 eventos até umas centenas.

O intervalo de tempo precisa ser suficientemente longo para a coleta de dados suficientes para a análise dependendo do volume de produtos vendidos e eventos adversos informados. Para produtos de maior volume, um intervalo característico é de 1 mês. É importante que o intervalo de tempo seja curto o bastante para facilitar a tomada de medida corretiva a tempo, principalmente no caso de produtos de alto risco.

O valor superior da faixa normal de variação que especifica a tendência, o limiar I_T , será diferente dependendo da categoria de produto.

5.4 Aumento significativo da incidência observada

Um aumento sustentado da incidência observada (i), acima do ponto de comparação, por um certo número de intervalos de tempo, representará um aumento significativo e deve suscitar uma notificação de tendência ao órgão nacional competente (ver figura 1).

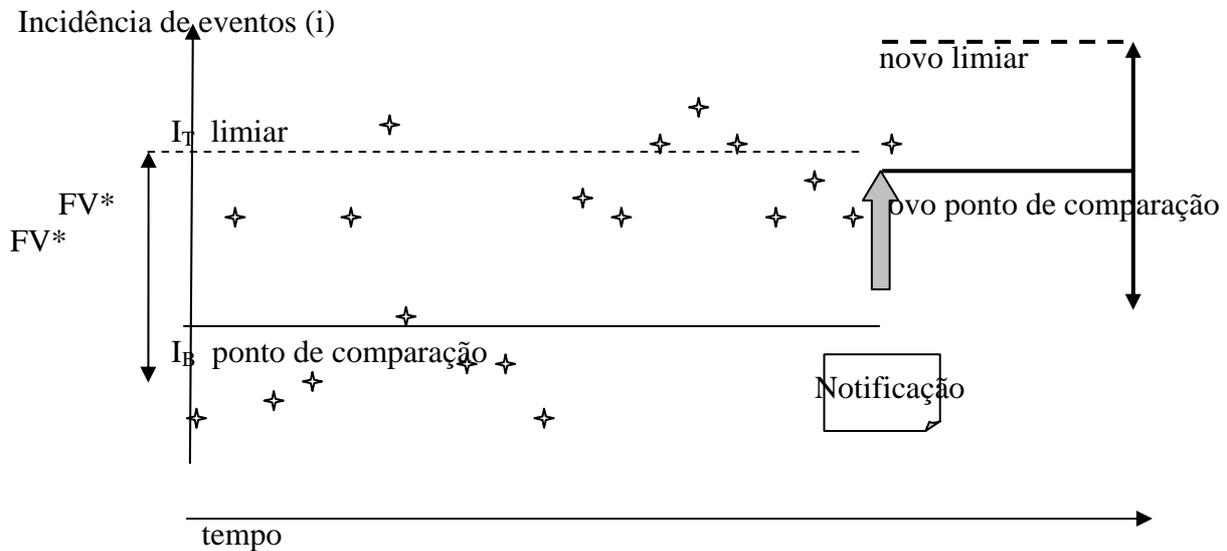
Independentemente de o aumento ser sustentado, ele deve ser testado e determinado pela metodologia estatística escolhida. A notificação da tendência precisa ser feita assim que o aumento significativo for identificado.

Dependendo do volume do produto no mercado, um “aumento significativo” poderia ser identificado como resultado de um dos seguintes:

- (a) um aumento rápido e contínuo em (i) um número limitado de intervalos de tempo para os produtos de alto volume (por exemplo, mais de 1 a 3 meses)
- (b) um aumento lento e contínuo em (i) um número maior de intervalos de tempo para os produtos baixos de volume (por exemplo, mais de 3 a 6 meses)

Embora uma mudança ascendente no ponto de comparação será seguida pela identificação de um aumento significativo, como um requisito básico do sistema de qualidade, medidas corretivas e preventivas precisam ser iniciadas para avaliar e eliminar a causa básica do problema a fim de reverter a tendência ascendente do ponto de comparação e fazer com que volte ao nível anterior ou a um nível inferior.

Figura 1: Mudança ascendente do ponto de comparação e notificação da tendência



* Faixa normal de variação

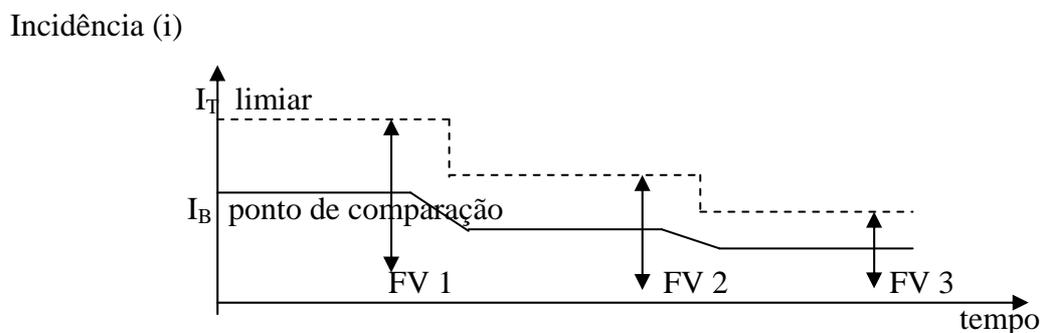
Observação: Somente um ponto por intervalo de tempo

5.5 Melhoria do ponto de comparação

Se ocorrer uma diminuição sustentada na incidência por intervalos sucessivos de tempo, isso acarretará uma redução do ponto de comparação e do limiar que podem assim ser usados em futuras análises de tendências. (ver figura 2).

Tais mudanças descendentes no ponto de comparação, que pode estar relacionadas com as melhoras do produto/processo, ou refinamento das indicações/uso clínico, são avanços positivos que levam a um número reduzido de eventos adversos e diminuição de custos para o fabricante e para o sistema de saúde como um todo.

Figura 2: Melhoras do ponto de comparação



5.6 Casos excepcionais

Se ocorrer grandes aumentos súbitos da incidência (i) ou no número de eventos (n), quer sejam sustentados ou não, recomenda-se fazer uma notificação ao órgão nacional competente mesmo que a avaliação de tendências não suscita uma notificação ou o intervalo de tempo para o período efetivo de análise de tendências ainda não esteja finalizado. Deve ser feita uma notificação assim que o valor excepcionalmente alto for identificado e iniciada uma medida corretiva associada mesmo antes de a tendência ser confirmada.

Apêndice D: Erro de uso

1.0 Introdução

O Grupo de Estudo 2 (SG2) do Grupo de Trabalho de Harmonização Global (GHTF) elaborou um documento de orientação regulador para os fabricantes com respeito à notificação de eventos adversos. Esta orientação é tem a referência SG2 N21R8¹. O N21 inclui orientação sobre a notificação de eventos adversos que causam morte ou lesão grave ou certos tipos de “quase acidentes”. Ele também inclui consideração de que certos tipos de falhas poderiam receber isenção de notificação de acordo com procedimentos de vigilância regulador, mas não inclui uma proposta específica sobre a notificação de erros de uso. Este documento (N31) fornece uma proposta para notificação de erros de uso de produtos médicos pelo seu fabricante ou representante autorizado.

Há crescente ênfase internacional nos erros no uso de produtos médicos e este documento (N31) divide a ampla categoria em dois grupos definidos distintos: erro de uso e uso irregular. Ambos os grupos devem ser avaliados no sistema de qualidade do fabricante e o os resultados documentados, mas somente o grupo de erro de uso pode ser controlado pelos requisitos de medidas corretivas e preventivas do sistema de qualidade do fabricante, validação do modelo, engenharia de usabilidade e pelos processos de gestão de riscos. Por sua natureza, o grupo de erro de uso em geral abrange um grau de incerteza quanto à causa básica, mas os riscos podem ser controlados pelo fabricante em conjunto com o órgão regulador nacional e em conformidade com o órgão de avaliação. Os riscos implicados no uso irregular precisam ser controlados pelos serviços de saúde e pelo órgão regulador nacional ou outra organização responsável.

2.0 Alcance

Este documento representa um modelo global, que fornece orientação sobre o tipo de eventos adversos envolvendo os erros de uso que devem ser informados pelos fabricantes ou seus representantes autorizados às autoridades reguladoras.

A notificação de eventos adversos pelo operador ou usuário de produtos médicos está fora do âmbito deste documento (N31) embora sejam feitas considerações para um esquema de notificação por usuários no Anexo B.

3.0 Definições

3.1 Erro de uso:

Ato, ou omissão de um ato, que tem um resultado diferente ao pretendido pelo fabricante ou esperado pelo operador.

Observação: O erro de uso inclui descuidos, lapsos, equívocos e uso incorreto razoavelmente previsível. Definição extraída de AAMI HE 74:2001² e IEC/CD2 60601-1-6:2002³. Consulte também o Anexo A para exemplos de erros de uso em potencial.

3.2 Uso irregular:

Ato ou omissão de um ato pelo operador ou usuário de um produto médico como resultado de conduta que está além de qualquer meio razoável de controle de risco pelo fabricante.

Observação: Uso incorreto previsto, advertido contra nas instruções de uso, como uso irregular se todos os outros meios razoáveis de controle de risco foram esgotados.

Definição extraída de IEC 60601-1-6:2004³. Consulte também o Anexo A para exemplos de uso irregular em potencial.

3.3 Operador:

Pessoa que maneja o equipamento.

Definição extraída de IEC 60601-1, 2ª. ed.⁴

3.4 Usuário:

Autoridade responsável pelo uso e manutenção do equipamento.

Definição extraída de IEC 60601-1, 2ª. ed.⁴ O GHTF-SG2 reconhece que o termo “usuário” talvez designe diferentes pessoas de acordo com os diversos sistemas reguladores.

4.0 Proposta de notificação de erros de uso

À semelhança das reclamações notificadas de produtos, os eventos de erro de uso em potencial (exemplos podem ser encontrados no Anexo A) e eventos de uso irregular em potencial, tratados no parágrafo 5.0, devem ser avaliados pelo fabricante. A avaliação é regulada pela gestão de riscos, engenharia de usabilidade, validação de projeto e processos de medidas corretivas e preventivas. Os resultados devem estar disponíveis, sob solicitação, às autoridades reguladoras e órgãos de avaliação de conformidade.

4.1. Erro de uso que resultam em morte ou lesão grave/séria ameaça à saúde pública

O erro de uso relacionado com os produtos médicos que resultou em morte ou lesão grave ou séria ameaça à saúde pública deve ser informado pelo fabricante ao órgão nacional competente.

4.2. Erro de uso que resultam em morte ou lesão grave/séria ameaça à saúde pública

O erro de uso relacionado com os produtos médicos que não resultou em morte ou lesão grave ou séria ameaça à saúde pública não precisa ser informado pelo fabricante ao órgão nacional competente. Tais casos devem ser tratados pelo sistema de gestão de riscos e de qualidade do fabricante, como descrito no item 6.0 a seguir. Uma decisão de não informar precisa estar justificada e documentada (ver SG2 N21¹).

4.3. Erros de uso que se tornam notificáveis

Os erros de uso se tornam notificáveis pelo fabricante à autoridade nacional competente quando um fabricante:

- percebe uma mudança na tendência (em geral, um aumento de frequência) ou uma mudança no padrão (ver SG2 N36³) de um problema que pode potencialmente causar morte ou lesão grave ou ameaça à saúde pública) ou
- inicia medida corretiva para prevenir morte ou lesão grave ou séria ameaça à saúde pública.

5.0 Consideração para tratar do uso irregular

O uso irregular não precisa ser informado pelo fabricante ao órgão nacional competente de acordo com os procedimentos de notificação de eventos adversos. O uso irregular deve ser abordado pelo estabelecimento de saúde e autoridades reguladoras apropriadas de acordo com esquemas apropriados específicos não tratados neste documento (ver Anexo B).

Se os fabricantes tomam conhecimento de casos do uso irregular, eles podem chegar isso ao conhecimento de outras organizações e do pessoal apropriado do estabelecimento de saúde.

6.0 Como reduzir os erros associados aos produtos médicos

Os erros associados ao uso de produtos médicos têm sido descritos em estudos^{6,7} na faixa de 60% a 70%, como causa de acidentes com produtos médicos. Tais erros têm sido historicamente chamados de “erro do usuário”, “erro do operador” e “erro humano”. IEC 60601-1⁴, Equipamento médico elétrico, identifica o erro humano como um risco com produtos médicos, mas continua omitido no artigo 46 da edição de 1988, que afirma “em desenvolvimento”.

A regulamentação harmonizada de produtos médicos em todo o mundo requer que os produtos médicos sejam concebidos e fabricados de tal maneira que não comprometam o problema médico ou a segurança do paciente, ou a segurança e a saúde dos operadores ou outras pessoas. Além disso, os riscos precisam ser aceitáveis quando ponderados em relação aos benefícios ao paciente. Este princípio básico está sendo aceito mundialmente. (SG1 N20R5: Princípios básicos da segurança e desempenho de produtos médicos⁸ e ISO 16142: Guia para a seleção de normas em apoio aos princípios básicos estabelecidos⁹).

O enfoque para a redução de riscos resultou nas normas europeias e internacionais para a análise de riscos EN 1441¹⁰ e ISO 14971-1¹¹. O alcance foi ampliado para cobrir a gestão de riscos ao longo do ciclo de vida do produto. ISO 14971, gestão de riscos¹² foi aceita formalmente como uma norma internacional no ano 2000. Requer que o risco seja analisado e reduzido a um nível aceitável para o uso ou propósito pretendido e também para o uso incorreto razoavelmente previsível de um produto médico. Como resultado, os erros relacionados ao uso dos produtos médicos foram designados como sendo “erros de uso” a fim de evitar a conotação da culpa do operador ou usuário ou do produto e para diferenciá-los do uso irregular definido a seguir. O termo “erro de uso” é definido no IEC/CD2 60601-1-6³ como um ato que tem um resultado diferente ao pretendido pelo fabricante ou um resultado diferente ao esperado pelo operador. Exemplos de erros de uso em potencial podem ser encontrados no Anexo A.

Uma norma de processo, IEC 60601-1-6: Usabilidade³, está sendo elaborada descrevendo o processo de engenharia de usabilidade e fornece orientação sobre como implementar e executar o processo. Esta orientação foi elaborada pela Associação para o Progresso de Instrumental Médico (AAMI) e publicada como HE 74:2001². A AAMI também pretende revisar a AAMI 48:1993¹³ que fornece uma compilação de dados ergonômicos. Também está sendo elaborada orientação quanto a informações de treinamento a operadores e usuários a serem fornecidas pelo fabricante.

IEC 60601-1-6, Usabilidade³, exclui o uso irregular do seu alcance. O uso irregular é um ato ou uma omissão de um ato pelo usuário ou operador como resultado de conduta que está além de qualquer meio razoável de controle de riscos pelo fabricante de produtos médicos. Exemplos de uso irregular em potencial podem ser encontrados no Anexo A

ISO TC210 está revisando a norma ISO 13485: Sistema de qualidade para os produtos médicos¹⁴, (equivalente a EN 46001¹⁵), de acordo com a revisão da ISO 9001:2000¹⁶. A revisão da norma do sistema de qualidade é programada para o ano 2003. A ISO 9001 contém elementos de satisfação do consumidor nas reclamações ou requisitos de medida corretiva. A ISO TC210 também revisará ISO 14969: Orientação para sistemas de qualidade¹⁷ e se estenderá no feedback de erros de uso. Isto será incorporado em várias variáveis: nas considerações de projeto por meio do processo de medidas corretivas e preventivas, em validação do modelo ao usar engenharia de usabilidade e na redução de riscos e processos de gestão de riscos ao longo do ciclo de vida dos produtos médicos.

Como discutido anteriormente, há crescente ênfase nos erros de uso e eles têm de ser separados do uso irregular. Isso está sendo incorporado nos requisitos de medidas corretivas e preventivas do sistema de qualidade, engenharia de usabilidade, validação de modelo e processos de gestão de riscos. Por exemplo, os erros de uso serão avaliados pelos fabricantes e documentados, como em dossiês do modelo, estarão acessíveis às autoridades reguladoras e órgãos de avaliação de conformidade.

7.0 Referências

1. GHTF -SG2 N21R8, *Adverse event reporting guidance for the medical device manufacturer or its authorized representative*, June 30, 1999
2. AAMI HE 74:2001, *Human factor design process for medical devices*.
3. IEC 60601-1-6:2004, *Medical electrical equipment – Part 1: General requirement for safety – Collateral standard: 6, Usability*
4. IEC 60601-1:1988, *Medical electrical equipment – Part 1-6: General requirements for safety*
5. GHTF-SG2 N36, *Manufacturer trend reporting of adverse events*, June 30, 2000
6. J. Cooper, R.Newbower, R. Kitz, *An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: consideration for prevention and detection: anesthesiology*, 60:34-42,1984
7. S.Bleyer, *Medizinische technische Zwischenfälle in Krankenhäusern und ihre Verhinderung*, in: Anna W, Hartung C (Hrsg.) *Mitteilungen des Instituts für Biomedizinische Technik und Krankenhaustechnik der Medizinischen Hochschule Hannover*, 1992.
8. SG1 N20R5, *Essential principles of safety and performance of medical devices*
9. ISO/TR 16142:1999-12, *Medical devices – Guidance on the selection of standards in support of recognized essential principles of safety and performance of medical devices. Guide to the selection of standards in support of recognized essential principles*.
10. EN1441:1997-10, *Medical devices - Risk analysis* (Document being replaced by EN ISO 14971:2000-12 with three year transition to 2003-12)
11. ISO 14971-1:1988-10, *Medical devices - Risk management – Part 1: Application of risk analysis* (Document being replaced by ISO 14971:2000-12 with three year transition to 2003-12)

12. ISO 14971:2000-12, *Medical devices – Application of risk management to medical devices*
13. AAMI HE48:1993 *Human factors engineering guidelines and preferred practices for the design of medical devices*
14. ISO 13485:1996-12, *Quality systems – Medical devices – Particular requirements for the application of ISO 9001.*
15. EN 46001:1996-08, *Quality systems - Particular requirements for the application of EN ISO 9001*
16. ISO 9001:2000-12, *Quality management systems – Requirements*
17. ISO 14969:1999-06, *Quality systems – Medical devices – Guidance on the application of ISO 13485 and ISO 13488*

ANEXO A

EXEMPLOS DE ERRO DE USO E USO IRREGULAR

1. Erros de uso em potencial:

Notificação de reclamações recebidas de eventos que ocorrem apesar das instruções adequadas e do projeto adequado segundo a análise de fabricante.

- O operador aperta o botão errado.
- O operador interpreta mal o ícone e seleciona a função errada.
- O operador digita uma seqüência incorreta e não consegue iniciar a infusão.
- O operador não consegue detectar um aumento perigoso da frequência cardíaca porque o limite de alarme está ajustado muito alto e o operador confia demasiado no sistema de alarme.
- O operador danifica o conector do cateter ao apertá-lo.
- Uma bomba centrífuga é feita de material que se sabe ser incompatível com álcool segundo a rotulagem, marcação e advertências do produto fornecidas com a bomba. Verifica-se que algumas bombas estão danificadas devido à limpeza inadvertida com álcool.
- Uso não intencional da pipeta fora da faixa de calibração.
- Analisador colocado sob luz solar direta que causa maior temperatura de reação que o especificado.
- O sistema de ressonância magnética e conjunto têm grandes etiquetas laranjas de advertência referentes à proximidade de metais ao ímã. O técnico traz um tanque de oxigênio na presença do ímã e movimenta-o rapidamente pela sala para o interior do ímã.

2. Uso irregular em potencial:

Notificação de reclamações recebidas de eventos que ocorrem apesar das instruções adequadas, modelo adequado e treinamento próprio e, segundo a análise de fabricante, determinou-se estarem além de qualquer meio razoável de controle de riscos do fabricante.

- Uso de um produtos médicos em instalação antes de completar todos os controles de desempenho inicial como especificado pelo fabricante.
- Não realização de controles do produto antes de cada uso como definido pelo fabricante.
- Uso contínuo de um produto médico além do intervalo de manutenção planejado definido pelo fabricante como o resultado de falha do operador ou do usuário de providenciar a manutenção.
- Contrariamente às instruções de uso, o produto não foi esterilizado antes do implante.
- Marca-passo não apresentou débito depois do uso de eletrocautério no paciente apesar das advertências apropriadas.
- Análise do produto demonstrou que o produto estava funcionando de acordo com as especificações, mas uma investigação mais a fundo revelou que o operador estava mal treinado por não conseguir obter treinamento adequado.
- Durante a colocação de um eletrodo de marca-passo, um médico sem experiência ou

outra pessoa não habilitada perfura o coração.

- A rotulagem para uma bomba centrífuga indica claramente que ela destina-se ao uso em cirurgias de revascularização do miocárdio com menos de 6 horas na duração. Após considerar as opções da bomba, um clínico decide que ela será usada em procedimentos pediátricos de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO), sendo que a maioria dura vários dias. Uma bomba apresenta defeito por dano por fadiga e o paciente sangra até morrer.
- Interlock de segurança em laser médico retirado pelo operador ou usuário.
- Filtro retirado e intencionalmente não substituído resultando na contaminação por partículas e posterior falha do produto.
- Tanques entregues em um serviço de saúde deveriam conter oxigênio, mas contêm nitrogênio com encaixes de nitrogênio. O funcionário de manutenção do serviço é instruído a fazer com que eles se encaixem em receptáculos de oxigênio. Nitrogênio é administrado por engano, resultando em várias lesões graves.
- Uso de um analisador automatizado independentemente das advertências na tela de que a calibração deveria ser verificada.
- Paciente portador de marca-passo colocado em sistema de ressonância magnética com o conhecimento do médico.
- O alarme do ventilador é desativado, não detectando situação de risco.
- O parente do paciente modificou intencionalmente a bomba de infusão para administrar entregar uma overdose do medicamento administrado ao paciente.
- Profissional de assistência em domicílio usa as grades da cama e o colchão para sufocar o paciente.

ANEXO B

Considerações para notificação de eventos adversos do operador ou usuário de produtos médicos (notificação de usuários)

O uso irregular, ou seja, o ato ou omissão de um ato pelo operador ou usuário de um produto médico que é resultado de conduta que está além de qualquer meio razoável de controle de riscos pelo fabricante precisa ser informado pelo operador ou usuário ao estabelecimento de saúde, seguindo os procedimentos internos baseados em anonimato e não punição, para avaliação, feedback à pessoa ou serviço notificador ou medidas corretivas finais por parte do estabelecimento de saúde, em consulta com o fabricante, caso necessário, ou seja, quando um produto médico pode estar implicado.

Se as autoridades nacionais regulamentam a notificação do usuário, elas precisam seguir o princípio de anonimato e não punição, avaliação, feedback à pessoa ou estabelecimento notificador e medida corretiva final. Nos casos em que um produto médico está implicado, o fabricante precisa ser informado sobre o evento adverso pela autoridade competente ao receber tais notificações do usuário.

