

## **Anexo 1:**

# **AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE DOS EFEITOS INDESEJÁVEIS ASSOCIADOS AOS PRODUTOS COSMÉTICOS**

## RESUMO

Um grupo de peritos desenvolveu um método para avaliar a causalidade de efeitos indesejáveis possivelmente associados aos produtos cosméticos.

O objetivo deste método reprodutível, racional, harmonizado e normalizado, é avaliar as relações de causa e efeito entre produtos cosméticos e determinadas manifestações clínicas e/ou paraclínicas.

O método baseia-se em seis critérios, divididos em dois grupos, que são utilizados para calcular uma escala cronológica e uma escala semiológica.

Regra geral, o método deve ser utilizado separadamente para cada produto cosmético, sem ter em conta o nível de causalidade dos produtos associados.

O nível de causalidade é determinado utilizando uma tabela de decisão na qual as escalas são combinadas.

O método oferece cinco níveis de avaliação da causalidade: muito provável, provável, possível, pouco provável e excluída.

Os sistemas de vigilância da saúde têm dois objetivos fundamentais:

- registrar e identificar os efeitos indesejáveis para os seres humanos, direta ou indiretamente causados por uma técnica, um tratamento ou um produto;
- analisar os dados recolhidos a fim de aplicar medidas corretivas ou preventivas.

O processo de vigilância pode servir diferentes domínios de atividades: melhorar o conhecimento, epidemiologia, vigilância, detecção de sinais e alertas.

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer aleatoriamente ou estar associados a circunstâncias específicas ou a combinações de circunstâncias, ou ainda às características específicas de cada indivíduo.

Por diversos motivos, em particular por razões epidemiológicas, poderá ser útil enumerar os efeitos já conhecidos a fim de determinar a sua frequência e de analisar cuidadosamente os fatores determinantes. Ao combinar a sua frequência e gravidade, é possível determinar a criticidade dos efeitos indesejáveis, que é um dos fatores centrais da gestão de riscos.

Contudo, é essencial que se seja capaz de identificar efeitos indesejáveis independentemente dos conhecimentos científicos atuais, em especial os conhecimentos científicos do notificador e do responsável pela vigilância. É, por conseguinte, fundamental não rejeitar efeitos indesejáveis notificados alegando a impossibilidade de estabelecer umnexo causal.

Todos os profissionais de saúde aceitam que os efeitos indesejáveis causados por produtos de saúde não podem ser avaliados de forma puramente subjetiva. As consequências decorrentes de tais avaliações, em termos de saúde e de decisões da indústria, são suficientemente significativas para justificar a utilização de um método de diagnóstico objetivo e específico.

O objetivo desses «métodos de avaliação da causalidade» é estimar o grau da relação de causa e efeito entre um (ou mais) produto(s) de saúde e a ocorrência de um efeito indesejável.

Uma vez que se trata de uma abordagem normalizada, a sua principal vantagem é eliminar eventuais diferenças de opinião entre observadores individuais [ver referências 1 a 3]. Estes métodos são amplamente aplicados à maioria dos produtos de saúde em França e são recomendados a nível europeu para os produtos cosméticos (Colipa [ref. 7], Conselho da Europa [ref. 8]). Em França, o primeiro método de avaliação da causalidade a ser utilizado e publicado foi o método da causalidade da farmacovigilância [ref. 4 e 5]; contudo, não existia um método francês harmonizado para os produtos cosméticos.

A pedido da ASN (agência francesa de segurança dos medicamentos e produtos de saúde), um grupo de peritos desenvolveu um método de avaliação da causalidade adequado às especificidades dos efeitos indesejáveis atribuíveis à utilização de produtos cosméticos.

A abordagem aplicada para o desenvolvimento desta ferramenta definiu uma série de princípios:

- Objetivo geral: desenvolver um método genérico, aplicável a todos os produtos cosméticos e qualquer que seja a natureza da manifestação observada.
- Objetivos do método: permitir uma classificação do nível de relação entre um produto cosmético suspeito e um efeito indesejável observado.
- Identificação de critérios relevantes para estabelecer uma relação de causa e efeito.
- Análise destes critérios com base nos resultados esperados e nas ponderações que lhes serão aplicadas.
- Combinação destes critérios utilizando uma tabela de decisão.
- Validação dupla do método:
  - teórica, verificando a relevância dos resultados obtidos;
  - experimental, utilizando o método em situações reais.

Tal como acontece com todos os métodos de avaliação da causalidade [ref. 6], a execução deste método:

- apenas é possível depois de recolhida uma quantidade mínima de informação;
- deve ser realizada independentemente para cada produto cosmético utilizado antes da ocorrência do efeito indesejável;
- pode requerer uma avaliação clínica especializada – recomendada em casos complexos ou se o impacto na saúde do utilizador for considerado grave.

Esta procura de informações deve possibilitar a identificação de outra causa que constitua a origem mais provável do efeito indesejável que não o produto cosmético.

O grupo de peritos definiu um conjunto de critérios intrínsecos, que envolvem apenas os dados recolhidos para esse caso específico, para calcular dois tipos de escalas:

- uma escala cronológica; e
- uma escala semiológica.

### ***Escala cronológica***

A escala cronológica é calculada a partir das informações relativas à sequência temporal entre a utilização do produto cosmético e a ocorrência dos sintomas.

A sequência temporal entre a utilização do produto cosmético e a ocorrência do alegado efeito indesejável pode ser:

- compatível, isto é, habitual, atendendo à sintomatologia notificada;
- parcialmente compatível, isto é, incomum, atendendo à sintomatologia notificada;
- desconhecida;
- incompatível, sempre que o efeito clínico ou paraclínico tenha ocorrido antes de o produto cosmético ter sido utilizado ou quando o período que medeia a utilização do produto cosmético até ao surgimento dos sintomas observados for demasiado curto.

Caso a sequência temporal seja incompatível, a responsabilidade da utilização do produto cosmético no aparecimento do efeito indesejável é excludida.

### **Escola semiológica**

A escala semiológica é calculada a partir das informações relativas à natureza do efeito indesejável e aos resultados de eventuais exames específicos complementares que tenham sido realizados ou de reexposição ao produto cosmético.

#### **a) Sintomatologia**

A sintomatologia é definida como um conjunto de sintomas, registados o mais exaustivamente possível durante a investigação do caso, e que permitem estabelecer um diagnóstico. A ausência de diagnóstico não impede a utilização deste método.

A sintomatologia é evocativa da utilização de um produto cosmético sempre que os sintomas observados forem consistentes com a natureza do produto ou o seu modo de utilização em termos de localização, efeito ou evolução.

Caso contrário, não é evocativa, ou é-o apenas parcialmente.

Em determinados casos, os fatores que poderiam ter contribuído para o efeito indesejável, por exemplo atenuando ou acentuando a sua expressão clínica, podem tornar-se evidentes quando estas informações são recolhidas. Apesar destes fatores poderem desempenhar um papel significativo, por motivos de simplificação não foram tidos em conta neste método.

#### **b) Exames complementares (EC)**

Os exames complementares devem ser fiáveis e específicos para o efeito observado, e devem ser realizados por médicos especialistas.

Os resultados destes exames são classificados conforme se segue:

- EC (+): positivo;
- EC (-): negativo;
- EC (?): se não foram realizados exames ou se os resultados forem ambíguos.

#### **c) Reexposição ao produto cosmético (R)**

Após o desaparecimento dos sinais clínicos, existem três possibilidades no caso de recorrência dos efeitos após reexposição ao produto cosmético, quer acidental ou controlada:

- R (+, positiva): a sintomatologia inicial reincide com a mesma intensidade ou com maior intensidade quando o utilizador é reexposto ao produto;

- R (?): não existe reexposição ao produto ou as condições da reexposição não são idênticas às da exposição inicial;
- R (-, negativa): o efeito não reincide quando o utilizador é reexposto ao produto.  
Para que a reexposição seja considerada negativa, deve ocorrer em condições semelhantes de utilização do produto cosmético (produto idêntico, modo de uso idêntico, duração idêntica, etc.), sem causar um efeito indesejável idêntico (sintomas e localização idênticos, sequência temporal idêntica antes da ocorrência, etc.).

A combinação destas escalas numa tabela de decisão (Quadro 1) ou numa árvore de decisão (Quadro 2), permitem definir cinco níveis de causalidade: muito provável, provável, possível, pouco provável e excluída.

Nesta tabela de decisão, é definido, por princípio, que a causalidade é «excluída» se a sequência temporal antes do surgimento do efeito for considerada incompatível.

Quando um efeito indesejável observado puder ser explicado por outras etiologias, estas enfraquecem o alegado nexos entre o produto cosmético e o efeito indesejável em questão e, conseqüentemente, a causalidade baixa um nível, mas nunca é «excluída».

De qualquer modo, sempre que uma outra etiologia que explique o efeito indesejável observado for demonstrada, clinicamente validada e documentada, o alegado nexos entre o produto cosmético relevante e o efeito indesejável em questão é excluído para esse caso específico. Esta outra etiologia deve ser validada por um médico especialista no órgão em causa e, sempre que possível, notificada por escrito.

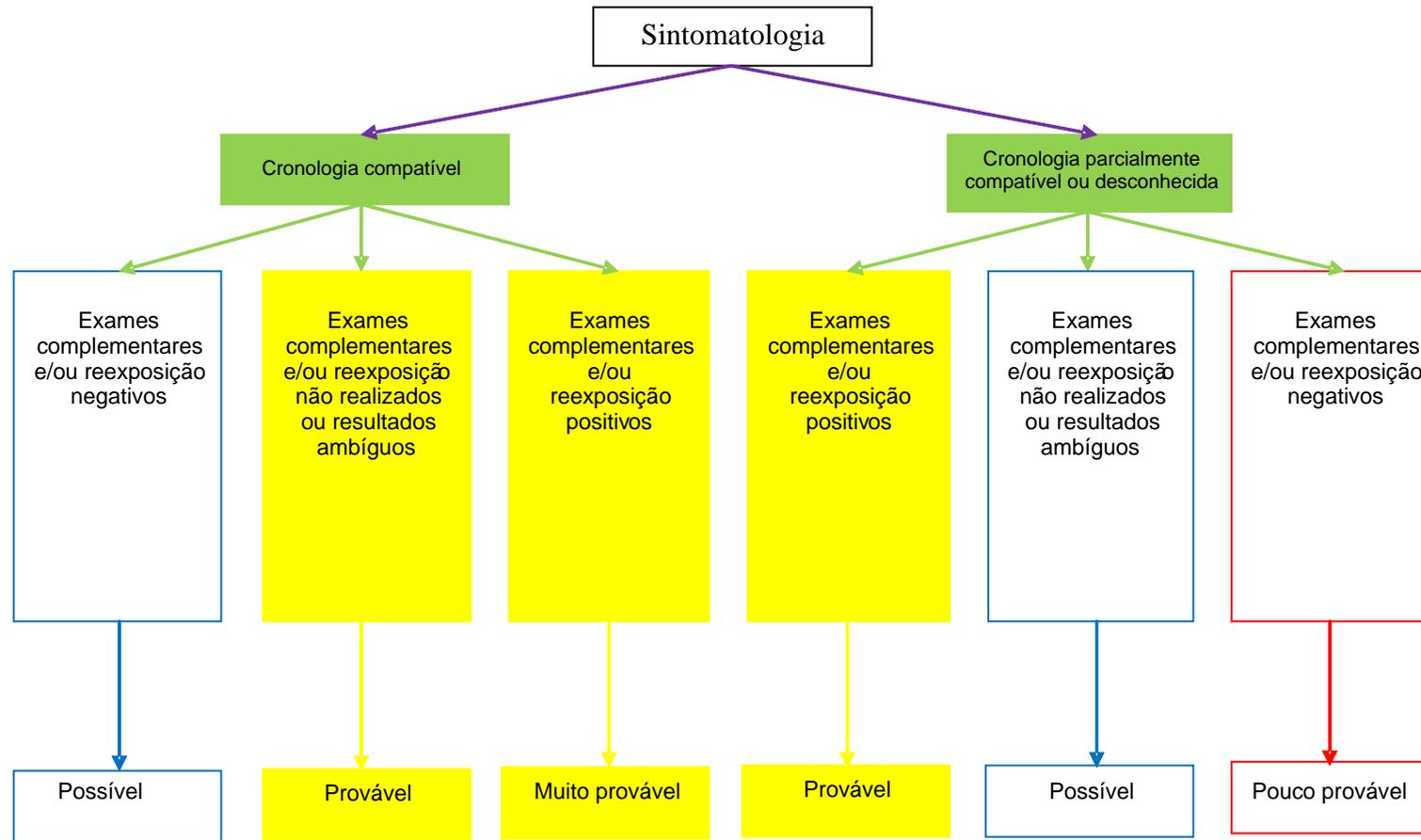
Os casos excluídos serão reavaliados regularmente em função do progresso dos conhecimentos científicos.

**Quadro 1: Tabela de decisão**

Sintomas	EVOCATIVOS da utilização do produto cosmético			NÃO EVOCATIVOS OU APENAS PARCIALMENTE EVOCATIVOS da utilização do produto cosmético		
	R e/ou EC +	R e/ou EC ?	R e/ou EC -	R e/ou EC +	R e/ou EC ?	R e/ou EC -
Sequência temporal entre a exposição e a ocorrência dos sintomas						
<b>Compatível</b>	Muito provável	Provável	Possível	Provável	Possível	Pouco provável

<b>Parcialmente compatível ou desconhecida</b>	Provável	Possível	Pouco provável	Possível	Pouco Provável	Pouco provável
<b>Incompatível</b>	Excluída	Excluída	Excluída	Excluída	Excluída	Excluída

## Quadro 2: Árvore de decisão



**Sintomatologia:** se a sintomatologia não é evocativa (isto é, se ela não sugere que o produto comporta um efeito indesejável), o nível final da relação causal baixa um nível (de muito provável para provável, ou de provável para possível, ou de possível para pouco provável).

**Cronologia compatível:** uma sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas e entre a interrupção da utilização do produto e o desaparecimento dos sintomas que seja clinicamente plausível e possa ser razoavelmente esperada no caso da utilização deste tipo de produto e deste acontecimento indesejável. Se a cronologia não for compatível, a relação causal é **excluída**.

Esta tabela de decisão foi utilizada para estabelecer as seguintes definições:

<p><b>Causalidade MUITO PROVÁVEL</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é compatível;</li> <li>- e os exames complementares específicos realizados são positivos e relevantes <sup>(1)</sup> ou a reexposição ao produto é positiva <sup>(2)</sup>.</li> </ul>
<p><b>Causalidade PROVÁVEL</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é compatível;</li> <li>- e não existem exames complementares específicos relevantes <sup>(1)</sup> nem reexposição <sup>(2)</sup> ou ainda os resultados da reexposição ou dos exames complementares específicos realizados são ambíguos.</li> </ul> <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é parcialmente compatível ou desconhecida;</li> <li>- e os exames complementares específicos realizados são positivos e relevantes <sup>(1)</sup> ou a reexposição ao produto é positiva <sup>(2)</sup>.</li> </ul> <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é parcialmente evocativa ou não evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é compatível;</li> <li>- e os exames complementares específicos realizados são positivos e relevantes <sup>(1)</sup> ou a reexposição ao produto é positiva <sup>(2)</sup>.</li> </ul>
<p><b>Causalidade POSSÍVEL</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é compatível;</li> <li>- e os exames complementares específicos relevantes <sup>(1)</sup> ou a reexposição <sup>(2)</sup> são negativos.</li> </ul> <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é parcialmente compatível ou desconhecida;</li> <li>- e não existem exames complementares específicos relevantes <sup>(1)</sup> nem reexposição <sup>(2)</sup> ou ainda os resultados da reexposição ou dos exames complementares específicos realizados são ambíguos.</li> </ul> <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é parcialmente evocativa ou não evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é compatível;</li> <li>- e não existem exames complementares específicos relevantes <sup>(1)</sup> nem reexposição <sup>(2)</sup> ou ainda os resultados da reexposição ou dos exames complementares específicos realizados são ambíguos.</li> </ul> <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é parcialmente evocativa ou não evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é parcialmente compatível ou desconhecida;</li> <li>- e os exames complementares específicos<sup>9</sup> realizados são positivos e relevantes <sup>(1)</sup> ou a reexposição ao produto é positiva <sup>(2)</sup>.</li> </ul>

<p><b>Causalidade POUCO PROVÁVEL</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é parcialmente compatível ou desconhecida;</li> <li>- e os exames complementares específicos relevantes <sup>(1)</sup> ou a reexposição <sup>(2)</sup> ao produto são negativos.</li> </ul> <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é parcialmente evocativa ou não evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é compatível;</li> <li>- e os exames complementares específicos relevantes <sup>(1)</sup> ou a reexposição <sup>(2)</sup> ao produto são negativos.</li> </ul> <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é parcialmente evocativa ou não evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é parcialmente compatível ou desconhecida;</li> <li>- e não existem exames complementares específicos relevantes <sup>(1)</sup> nem reexposição <sup>(2)</sup> ou ainda os resultados da reexposição ou dos exames complementares específicos realizados são ambíguos.</li> </ul> <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a sintomatologia clínica é parcialmente evocativa ou não evocativa da utilização do produto;</li> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e a ocorrência dos sintomas é parcialmente compatível ou desconhecida;</li> <li>- e os exames complementares específicos relevantes <sup>(1)</sup> ou a reexposição <sup>(2)</sup> ao produto são negativos.</li> </ul>
<p><b>Causalidade EXCLUÍDA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- a sequência temporal entre a utilização do produto e o surgimento dos sintomas é incompatível;</li> </ul> <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uma outra etiologia foi demonstrada, clinicamente validada e documentada.</li> </ul>

<sup>(1)</sup> Os exames complementares realizados para determinar objetivamente um efeito indesejável devem ser específicos e relevantes: devem seguir um protocolo estabelecido previamente e permitir uma interpretação normalizada. Estes exames específicos e relevantes devem ser claramente definidos.

<sup>(2)</sup> A reexposição pode ocorrer de forma controlada ou acidental. O utilizador pode ser espontaneamente reexposto ao produto que causou o efeito indesejável ou ser reexposto ao produto no contexto dum protocolo específico.

O método de avaliação da causalidade é uma ferramenta fundamental para garantir a uniformidade e o rigor da abordagem numa avaliação do significado dos nexos entre os produtos de saúde e a ocorrência de efeitos indesejáveis. É essencial que esta ferramenta de avaliação seja utilizada em conjunto com a perícia clínica e o conhecimento dos produtos em questão.

O método aqui proposto, específico para os produtos cosméticos, vem complementar os métodos habitualmente utilizados para outros produtos de saúde.

O presente método não deve ser considerado como definitivo em si mesmo e deve ser atualizado à luz das experiências adquiridas a partir da sua utilização em larga escala.

## Referências

1. B. Bégau, A. Boisseau, H. Albin. *Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Comparação de quatro métodos de imputabilidade dos efeitos indesejáveis dos medicamentos]. *Thérapie*, 1981, 36, 65-70.
2. H. Albin, B. Bégau, A. Boisseau, J. Dangoumeau. *Validation des publications d'effets indésirables par une méthode d'imputabilité* [Validação das publicações de efeitos indesejáveis por um método de imputabilidade]. *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
3. J.C. Péré, B. Bégau, F. Haramburu, H. Albin. *Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie* [Comparação dos métodos de imputabilidade: modelização e metodologia]. *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
4. J. Dangoumeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Método de imputabilidade dos efeitos indesejáveis dos medicamentos]. *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
5. B. Bégau, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. *Actualisation de la méthode utilisée en France* [Atualização do método utilizado em França]. *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
6. G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frêlon. *Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance* [Imputação medicamento-a-medicamento em farmacovigilância]. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.
7. *COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports*. [Orientações da COLIPA em matéria de gestão de relatórios sobre acontecimentos indesejáveis.] 23 de agosto de 2005 (em linha: <http://www.colipa.eu/publications.html?Itemid=0&catid=2&task=viewprod&id=62>).
8. Conselho da Europa, Comité de Ministros, 979.<sup>a</sup> reunião dos Delegados dos Ministros: Resolução ResAP(2006)1E relativa a um sistema de vigilância dos efeitos indesejáveis dos produtos cosméticos («cosmetovigilância») na Europa destinado a proteger a saúde pública (em linha: <http://www.coe.int>).