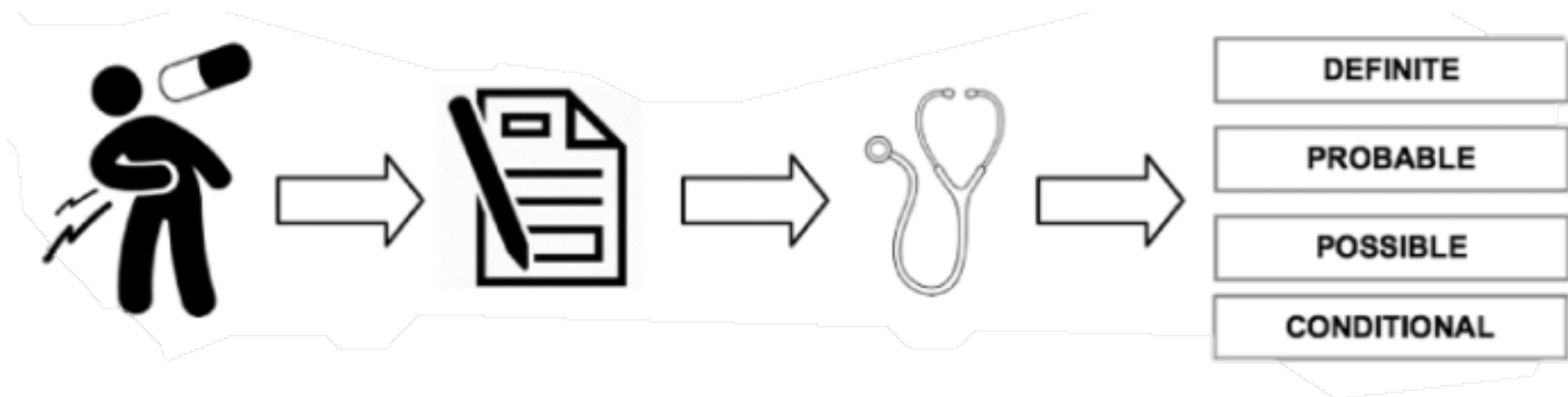


Análise de causalidade



Fonte: Rodrigues et al. Artificial Intelligence In Medicine 91 (2018) 12–22

Análise de causalidade

- **Definição:**

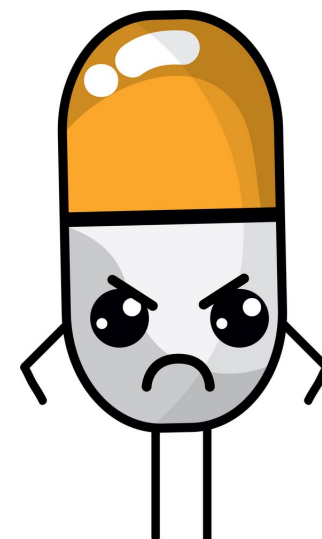
- Avaliação da **probabilidade** de que um fármaco em particular (ou o efeito de vários fármacos) possa ser a causa de um evento adverso.
- No âmbito individual (avaliação da causalidade de um caso clínico), recebe o nome de imputação.

- É uma ferramenta essencial para a farmacovigilância, pois contribui para:

- Análise do risco/benefício dos medicamentos disponíveis no mercado.
- Detecção de sinal:
 - Notificações acerca de uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo o relacionamento desconhecido ou incompletamente documentado anteriormente.

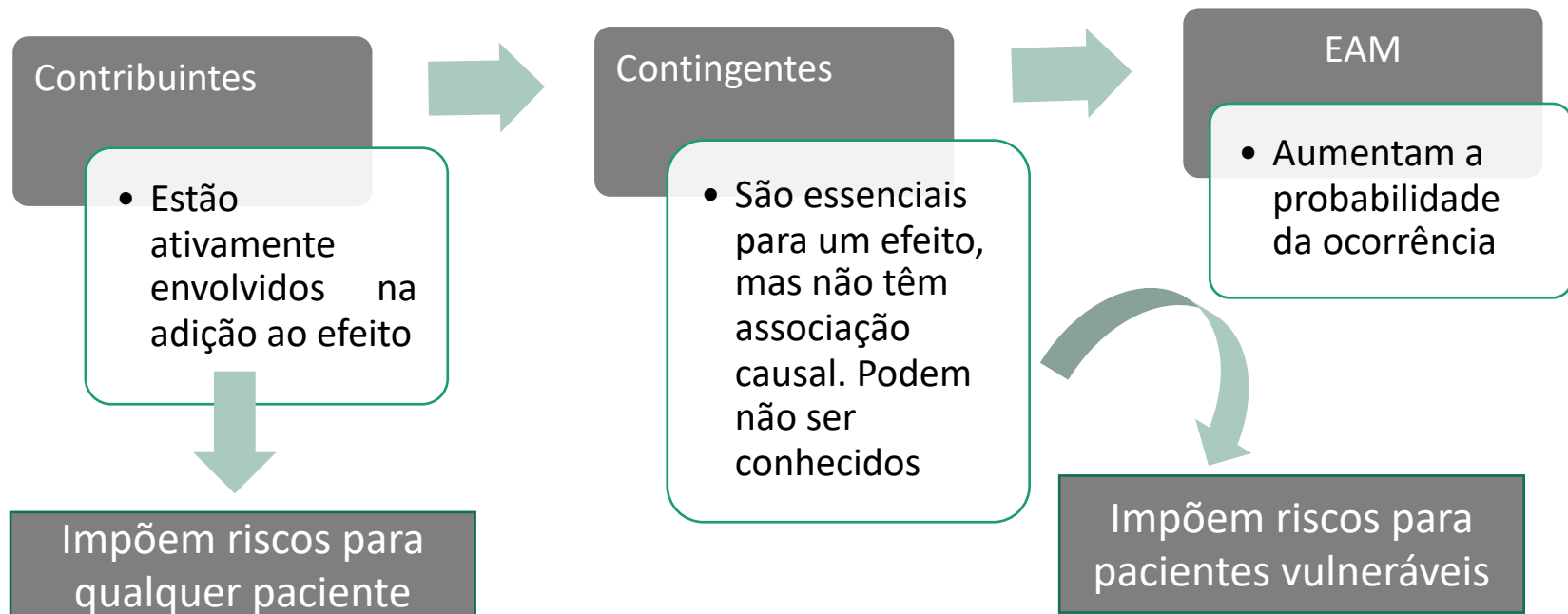
Análise de causalidade

- É um processo complexo.
- Deve-se considerar todo o contexto do paciente em tratamento, não apenas o medicamento suspeito.
- As análises das suspeitas de RAM devem contemplar duas perguntas:
 - 1) O efeito adverso foi produzido pelo medicamento em particular?
 - 2) Se o medicamento produziu a RAM em um paciente em particular.



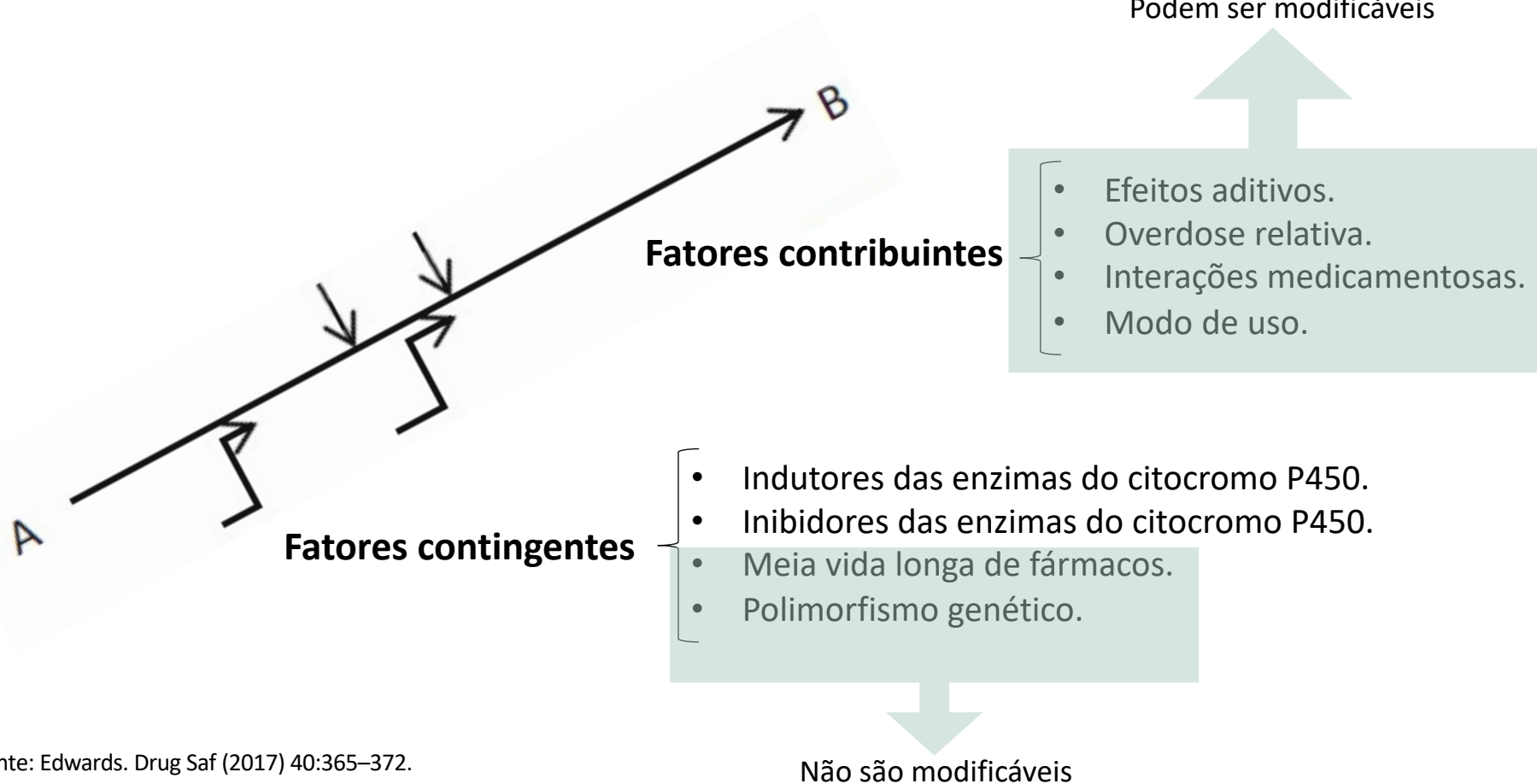
Análise da causalidade

- Fatores contribuintes e contingentes:
 - Ambos aumentam os riscos de ocorrência de EAM.



Análise de causalidade

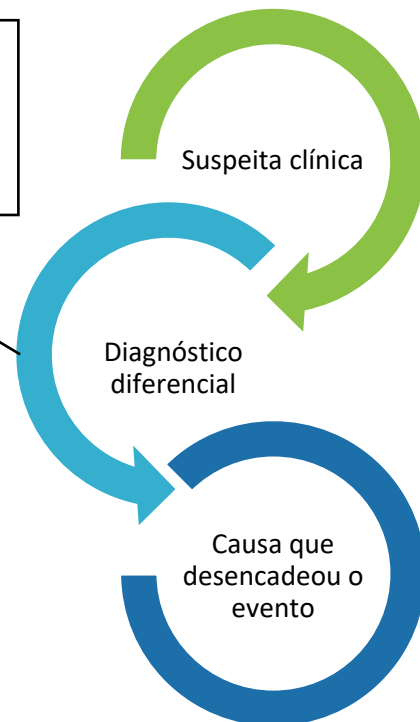
- Fatores contribuintes e contingentes:



Análise de causalidade

- Objetivo:
 - Provar uma relação causal suspeita.

Analisar todas as possíveis causas que possam ter relação com o evento.



- É improvável que o uso de um medicamento seja a única causa de um RAM
- Elencar, em ordem de probabilidade, as causas alternativas que podem desencadear o evento.

Análise de causalidade

Aspectos a serem considerados para a avaliação da causalidade de uma suspeita de Reação Adversa a Medicamento (RAM)

a) Relação temporal (*time to onset*)

Deve haver plausibilidade temporal entre a exposição ao fármaco e o início do efeito observado (possível RAM). Para tanto, deve-se considerar as características farmacológicas do medicamento suspeito.

b) Existência de informações sobre a RAM

Verificar se o evento observado se trata de RAM já descrita na literatura, ou seja, se foi observada durante os estudos clínicos de fase I, II e III (pesquisa clínica) e, também, durante a vigilância pós-comercialização (fase IV). Entretanto, caso o evento não tenha sido documentado, não significa que não haja relação causal entre a possível RAM e o fármaco suspeito (deve-se considerar a hipótese de RAM inesperada).

c) Plausibilidade farmacológica

A maioria das RAM do tipo A possuem plausibilidade farmacocinética e farmacodinâmica, sendo mais fácil diagnosticá-las. Todavia, o reconhecimento das RAM do tipo B pode ser dificultado, principalmente se não houver relatos prévios, indicando a suspeita desta RAM em particular ser causada por determinado medicamento.

d) Exclusão de outras causas

Causas alternativas (outras que não estejam relacionadas ao fármaco suspeito), tais como doença não tratada ou sinais e sintomas causados por outros fármacos, erros de medicação e até mesmo interações medicamentosas devem ser consideradas para explicar a reação.

e) Retirada (*dechallenge*) ou redução da dose do medicamento

A recuperação ou melhora na condição clínica do paciente após a retirada do medicamento ou após a redução da dose dá suporte para o relacionamento causal, principalmente quando o tempo de recuperação/melhora da condição clínica é consistente com as características farmacológicas. Algumas RAM podem ser irreversíveis.

f) Re-exposição (*rechallenge*) ou aumento da dose do medicamento

A recorrência da RAM após a re-exposição ao fármaco ou ao aumento de dose do medicamento é um forte indicador de causalidade. A re-exposição ao medicamento é apenas justificada se o benefício de o tratamento superar o risco.

g) Interações Medicamentosas

Se houver a suspeita de uma interação medicamentosa ser responsável pela RAM observada, a plausibilidade temporal da introdução ou retirada dos fármacos que interagem é uma importante consideração para a avaliação da causalidade.

Análise de causalidade

Crítérios de Austin Bradford-Hill para associação causal epidemiológica

Crítério	Interpretação	Aplicação em FV
Força de associação	Quanto maior é associação, mais provável que seja causal. Associações fracas podem ser explicadas por causas alternativas.	Detecção de sinais
Consistência	Resultados semelhantes obtidos em diferentes populações, utilizando diferentes metodologias fornecem suporte adicional para associação causal.	Associação causal verdadeira
Especificidade	Uma causa deveria produzir um único efeito.	MEA da RAM
Temporalidade	A causa deve preceder o efeito.	MEA RAM RAM imediatas e tardias
Gradiente biológico (dose-resposta)	É mais provável que a associação seja causal se aumenta com o aumento dos níveis de exposição.	RAM tipo A
Plausibilidade	Deveria existir um modelo biológico prévio que explicasse a associação causal.	Tipo A <i>versus</i> Tipo B
Coerência	Interpretação de causa e efeito não deveria estar em conflito com fatores conhecidos da história natural da enfermidade (consonância com conhecimento existente)	Esperadas X inesperadas
Experimentos	Dados de pesquisa clínica e experimentação animal	Detecção de sinais
Analogia	Casos similares entre a associação observada e outras associações	Efeito de classe

Análise de causalidade

- Métodos:

Julgamento clínico ou introspecção global

Experiência e conhecimento do profissional

Escalas e Algoritmos

Instrumentos para padronização de análises

Probabilísticos

Estatística bayesiana

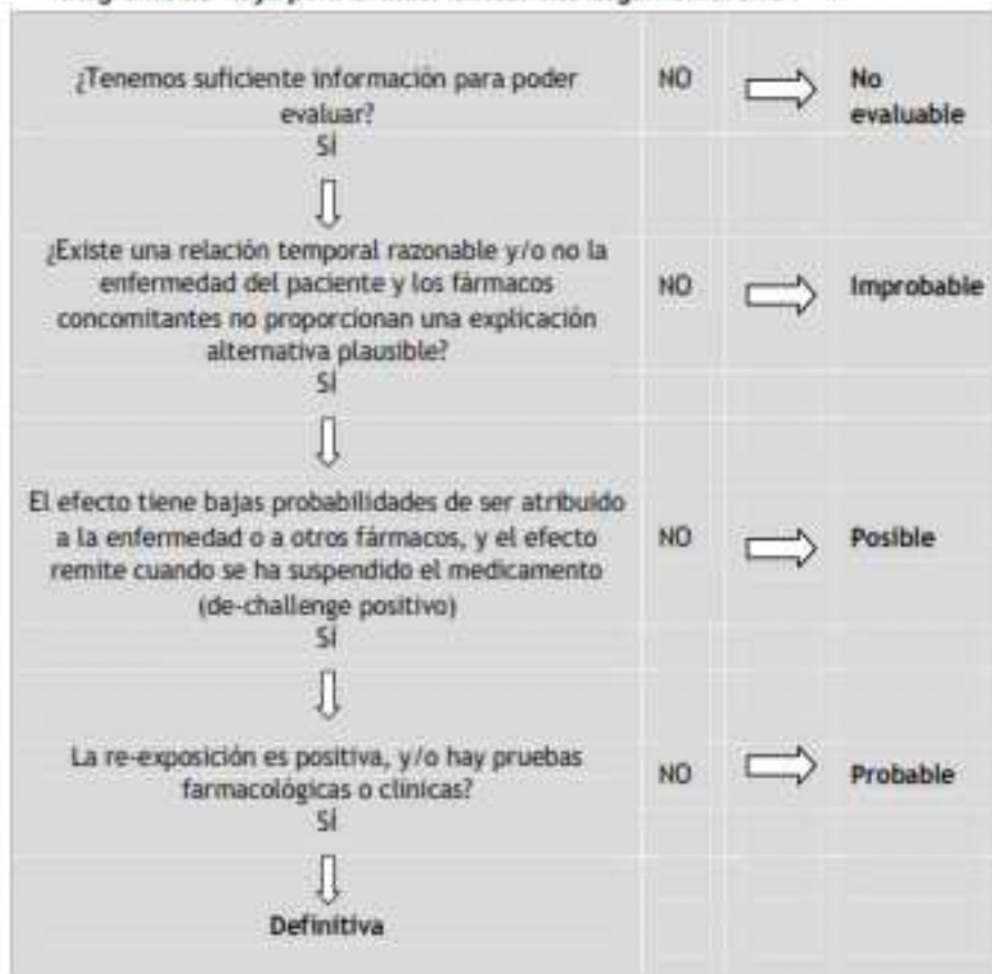
Análise de causalidade

- **Escalas e algoritmos:**

- Métodos sistemáticos em que critérios relevantes para avaliação dos efeitos adversos são considerados para a análise.
 - Tentam resolver a subjetividade, vieses metodológicos, reprodutibilidade e validade na avaliação de causalidade.
 - Limitações:
 - Pesos e critérios diferentes são utilizados nestes instrumentos.
 - Discordância entre as categorias de causalidade.
 - Não são intercambiáveis entre si.
 - Não contemplam outros EAM (erros de medicação, interações medicamentosas, suspeita de inefetividade terapêutica, entre outros).
 - Não há algum considerado padrão-ouro.

Categorías de causalidade da OMS-UMC

Cuadro 1
Diagrama de flujo para evaluar causalidad según UMC/OMS^{15, 16}



Categorias de causalidade da OMS-UMC

1) DEFINIDA

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que ocorra em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento,
- Não pode ser explicado por doenças concomitantes, por outros medicamentos ou substâncias químicas.
- A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível
- O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definido,
- Reintrodução satisfatória, se necessário.

Característica principal: positive rechallenge

2) Provável:

- Evento clínico, podendo incluir anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- Improbabilidade de ser atribuído a doenças concomitantes, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- Apresenta uma razoável resposta clínica após a retirada do medicamento;
- A informação de reintrodução não é necessária para completar a definição.

Característica principal: positive dechallenge

3) Possível:

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- Poderia também ser explicado por doença concomitante, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- A informação sobre retirada do medicamento pode estar ausente ou não ser claramente reconhecida.

Característica principal: outras causas para o evento são possíveis

4) Improvável:

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que apresenta uma relação temporal com a administração de um medicamento;
- Determina uma improvável relação causal e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes oferecem explicações plausíveis.

Característica principal: alguns fatores indicam fortemente que não é uma RAM

5) Condicional/ não classificado:

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, notificado como uma reação adversa;
- Mais dados são essenciais para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob avaliação.

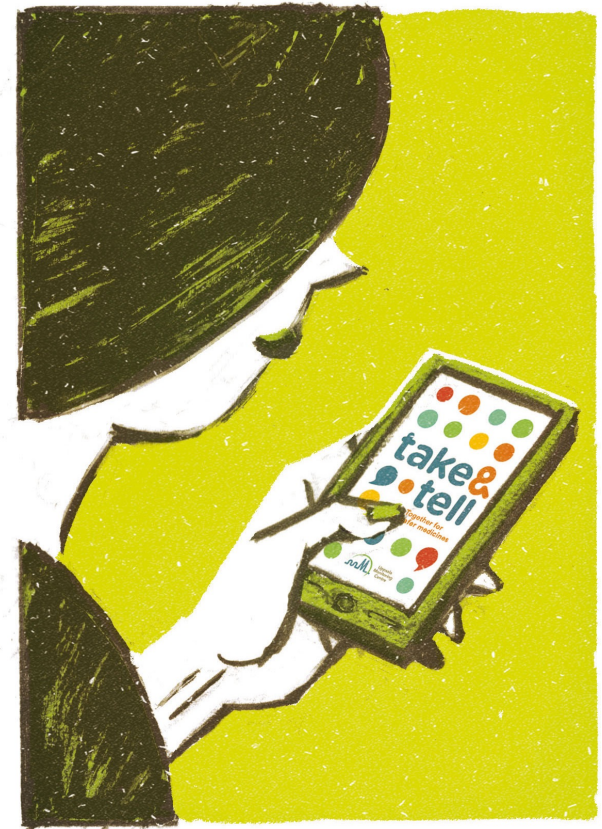
6) Não acessível/ não classificado:

- Notificação sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada, porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser verificada ou suplementada.

Escala de probabilidade de RAM

Questões	Sim	Não	Desconhecida	Pontuação
1-Há documentação anterior conclusiva sobre a RAM?	+1	0	0	
2-O efeito adverso apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0	
3-Os efeitos adversos são amenizados quando o uso do fármaco é descontinuado ou quando é administrado um antagonista específico?	+1	0	0	
4-O efeito reaparece quando o fármaco é re-administrado?	+2	-1	0	
5-Há causas alternativas (além do fármaco) que poderiam ter causado a reação?	-1	+2	0	
6-A reação aparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0	
7-O fármaco foi detectado no sangue em concentrações conhecidas como tóxicas?	+1	0	0	
8-A reação é mais grave quando se aumenta a concentração do fármaco ou menos severa quando se diminui a concentração?	+1	0	0	
9-O paciente teve reação similar quando o mesmo fármaco ou outro similar foi administrado anteriormente?	+1	0	0	
10-O evento foi confirmado por uma evidência objetiva?	+1	0	0	
Total				

Categoria de Causalidade	Pontuação
Definida	≥ 9
Provável	entre 5 e 8
Possível	entre 1 e 4
Improvável	≤ 0



Notificação de EAM

Método em Farmacovigilância

Quadro. Critérios mínimos e necessários para o relato de RAM e erros de medicação.

NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE RAM		NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE ERROS DE MEDICAÇÃO	
Critérios mínimos	Informações a relatar	Dados necessários	Informações a relatar
Sobre o paciente	Iniciais do nome, número do prontuário, número do leito, gênero (sexo), idade, histórico clínico (enfermidades de base, co-morbididades, alergias medicamentosas).	Sobre o produto	Qual o produto envolvido no erro (dose, via de administração, prazo de validade, lote e fabricante, tipos de envase, rotulagem, dentre outros).
Sobre a RAM	Sinais e sintomas (início e término das manifestações, inclusive), evolução dos sinais e sintomas, alteração de exames laboratoriais, exames realizados, se houve necessidade tratamento (hospitalização, suspensão do medicamento suspeito ou adição de outro medicamento para minimizar os sintomas).	Sobre o local	Caracterizar o local onde o erro ocorreu (pertinente à realização das atividades, promove distrações, há muito barulho, dentre outros), os equipamentos e produtos médicos utilizados (atendem aos atributos de qualidade e segurança), fluxo de atendimento, dentre outros.
Sobre o medicamento suspeito	Fármaco, dose, via de administração, posologia, indicação de uso, início e término do uso, prazo de validade, lote e fabricante.	Sobre o profissional envolvido	Caracterizar quanto ao tempo de formação, de contratação, plantões, tipos de erros e causas contribuintes (sobrecarga de trabalho).
Sobre os medicamentos em uso concomitante	Fármaco, dose, via de administração, posologia, indicação de uso, início e término do uso, prazo de validade, lote e fabricante.		
Sobre o notificador	Nome, profissão, telefone ou e-mail para contato e data da notificação.		
Dados necessários	Informações a relatar		
Sobre o paciente	Presença de fatores de risco para a ocorrência da RAM (insuficiências renal e/ou hepática, prévia exposição ao medicamento, consumo de bebida alcoólica e hábito de tabagismo).		
Sobre a RAM	Evolução clínica da RAM (gravidade), Documentação sobre o diagnóstico do evento, incluindo os procedimentos utilizados no diagnóstico, dados de exames laboratoriais e tratamento farmacológico subsequente a ocorrência do efeito adverso		