

# Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica

## *Causality in Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: a theoretical excursion*

Daniel Marques Mota<sup>1,II</sup>, Ricardo de Souza Kuchenbecker<sup>I</sup>

**RESUMO:** O artigo teceu algumas considerações sobre causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância. Inicialmente, fizemos uma breve introdução sobre a importância do tema, ressaltando que o entendimento da relação causal é considerado como uma das maiores conquistas das ciências e que tem sido, ao longo dos tempos, uma preocupação contínua e central de filósofos e epidemiologistas. Na sequência, descrevemos as definições e os tipos de causas, demonstrando suas influências no pensamento farmacoepidemiológico. Logo a seguir, apresentamos o modelo multicausal de Rothman como um dos fundantes para a explicação da causalidade múltipla, e o tema da determinação da causalidade. Concluímos com alguns comentários e reflexões sobre causalidade na perspectiva da vigilância sanitária, particularmente, para as ações de regulação em farmacovigilância.

**Palavras-chave:** Aplicações da epidemiologia. Causalidade. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Farmacoepidemiologia. Farmacovigilância. Vigilância sanitária.

<sup>I</sup>Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>II</sup>Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília (DF), Brasil.

**Autor correspondente:** Daniel Marques Mota. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos, 2.400, 2º andar, CEP: 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: dmarques2003@yahoo.com.br

**Conflito de interesses:** nada a declarar – **Fonte de financiamento:** nenhuma.

**ABSTRACT:** The article presents some considerations about causality in Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. To begin, we provide a brief introduction about the importance of the issue, noting that the understanding of causal relationships is considered one of science's greatest achievements and has been, over time, a continuous and central concern of philosophers and epidemiologists. Next, we describe definitions and types of causes, demonstrating their influences on pharmacoepidemiological thought. After that, we present Rothman's multi-causal model as one of the founding explanations of multiple causality and the issue of causality assessment. We conclude with some comments and reflections on causality from the perspective of health surveillance, particularly with regard to regulations on pharmacovigilance.

**Keywords:** Uses of epidemiology. Causality. Drug-related side effects and adverse reactions. Pharmacoepidemiology. Pharmacovigilance. Health surveillance.

## INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos está relacionado à ocorrência de eventos adversos (eventos adversos a medicamentos – EAM) que, por definição, compreendem danos à saúde resultantes da exposição a medicamentos<sup>1</sup> e são causa frequente de hospitalizações e óbitos<sup>2,3</sup>. Um dos objetivos da farmacoepidemiologia e da farmacovigilância é identificar e reunir evidências consistentes sobre as associações entre o uso de medicamentos e a ocorrência de eventos adversos. Tais evidências fundamentam processos decisórios em vigilância sanitária.

O uso de evidências consistentes pressupõe que inferências de causalidade possam ser elaboradas, tomando-se como referência o elo etiológico entre a exposição ao medicamento e um evento adverso<sup>4</sup>. A determinação da causalidade pressupõe associação entre, pelo menos, dois fenômenos e, de uma maneira simplificada, consiste em responder à pergunta: É (ou seria) o fator F a causa do evento adverso E? Isso pressupõe relação temporal em que a exposição precede a ocorrência do evento<sup>4</sup>, sendo que a suposta relação causal é reforçada pela frequência de tal observação<sup>5</sup>.

O entendimento da causalidade é considerado como uma das maiores conquistas das ciências<sup>6</sup> e tem sido, ao longo dos tempos, uma preocupação contínua tanto de filósofos como de epidemiologistas. Os primeiros têm se dedicado a estudar o significado fundamental da noção de causa e os princípios gerais da causalidade, enquanto os epidemiologistas estão interessados na identificação das causas, na quantificação e caracterização dos efeitos, na elaboração de modelos causais e nos exemplos de relações de causa e efeito<sup>7-9</sup>. Para Bhopal (2002, p. 98)<sup>6</sup>, o propósito de estudar a causalidade em epidemiologia é produzir conhecimentos para a prevenção, a cura, o tratamento e o controle de doenças e outros agravos à saúde.

Este artigo objetivou tecer considerações sobre um dos principais desafios conceituais e metodológicos em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: as relações de causalidade entre medicamentos e eventos adversos, enfatizando a definição e os tipos de causas, modelo multicausal de Rothman<sup>10</sup>, a determinação da causalidade e a relação causal na perspectiva da vigilância

sanitária. E não tem a pretensão de exaurir o tema e nem mesmo alcançar um consenso nos conteúdos apresentados, mas contribuir para um esboço inicial da causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância, procurando concatená-lo às práticas de vigilância sanitária.

## DEFINIÇÃO DE CAUSA

Hume, no século XVIII, escreveu que as causas são invariavelmente seguidas por seus efeitos<sup>11</sup>. Na conceituação epidemiológica contemporânea, Rothman<sup>10</sup> define causa como um ato ou evento ou um estado da natureza que inicia ou permite, isoladamente ou em conjunto com outras causas, uma sequência de eventos que resultam em um efeito. Susser<sup>12</sup> recorre a Hume para propor propriedades essenciais no reconhecimento de causa, fundamentais para inferências de causalidade:

1. deve existir associação (causa e efeito ocorrem em conjunto);
2. ordem temporal (a causa precede o efeito);
3. conexão ou direção (ligações entre causa e efeito podem ser previsíveis)<sup>12,13</sup>.

Rothman e Greenland<sup>14</sup> incorporam a dimensão de temporalidade na definição de causa: uma causa de uma doença é um evento, condição ou característica que precedeu a enfermidade e sem o qual esta não teria ocorrido de modo algum. Para Bhopal, causa compreende algo que altera a frequência da doença, o estado de saúde ou fatores associados na população<sup>6</sup>.

Nenhuma definição do termo “causa” foi encontrada em materiais didáticos sobre farmacoepidemiologia<sup>4,15-19</sup>. A omissão pode estar relacionada com a dificuldade em definir uma causa no contexto da determinação da causalidade entre medicamento e evento adverso, pois, em geral, pode envolver uma mescla de causas, sendo, então, preferível não falar de “causas”, e sim de “fatores de risco”<sup>15</sup> ou “fatores de associação”<sup>18,19</sup>. Ambos os termos não implicam necessariamente relação causal. Outra possível explicação é o fato de a causalidade, e não os elementos que a compõem (causa e efeito), ser um tema estudado e priorizado nos capítulos sobre métodos empregados em farmacoepidemiologia e farmacovigilância<sup>15,18,19</sup>, muito embora a definição do que seja uma causa venha sendo fonte de discussão de epidemiologistas<sup>13,14</sup>.

## TIPOS DE CAUSAS

Parascandola e Weed<sup>8</sup> encontraram cinco definições diferentes dos tipos de causas em epidemiologia: causas produção, necessária, componente-suficiente, probabilística e causa contrafactual.

A definição de causa produção pressupõe que uma causa “cria” ou “produz” efeitos, ensejando “distinção ontológica” entre associações causais e não causais, ainda que essa caracterização seja um tanto vaga na própria visão do autor<sup>8</sup>. A causa necessária retrata uma condição sem a qual não se produzirá o efeito. Por outro lado, sua presença não resulta, de modo

inequívoco, na ocorrência do evento<sup>4,8</sup>. A visão de que as causas devem ser necessárias para a ocorrência de seus efeitos é tradicionalmente associada à teoria do germe, na qual há a pres-suposição de que a doença é motivada por, pelo menos, um agente infeccioso específico<sup>8</sup>. Tal situação é rara no âmbito da relação causal medicamento-evento adverso, e exemplos como a síndrome do bebê cinzento, após o uso de cloranfenicol, são difíceis de encontrar na prática clínica<sup>5</sup>.

Algumas causas são necessárias — embora não suficientes — para a ocorrência de uma doença. Uma explicação para isso é que se define o nome de algumas síndromes ou enfermidades a partir da exposição desencadeante, ou seja, o agente causal<sup>20</sup>. Assim, a berliose não pode ocorrer na ausência de exposição ao berílio<sup>20</sup>, e o enquadramento de um problema como EAM requer necessariamente que um medicamento tenha sido utilizado. Por exemplo, em vários códigos de diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)<sup>21</sup>, o medicamento é identificado na descrição do problema clínico.

Uma das limitações experimentadas pelo processo de inferência causal em farmacoepidemiologia e farmacovigilância é que algumas doenças possuem fatores causais sem que haja um componente definido como causa necessária. Em uma série de casos de hepatite fulminante, a depender da situação epidemiológica, não se poderá afirmar que todas as ocorrências estão relacionadas a um medicamento, pois outros agentes, como vírus da hepatite A ou B e citomegalovírus são também desencadeadores desse problema de saúde<sup>22</sup>. Na maioria das situações a causa “medicamento” para um dado evento adverso está competindo ou talvez interagindo com várias outras possíveis causas<sup>5</sup>.

A definição de causa componente-suficiente foi proposta por Rothman<sup>10</sup> e amplia a visão da causa necessária, ainda que conserve a linguagem determinística científica, à semelhança daquela<sup>8</sup>. Causas componente-suficientes são constituídas por um número de causas componentes que, isoladamente, não são suficientes para a ocorrência do evento adverso. Um conjunto de causas componentes conforma uma causa suficiente, assegurando a ocorrência do evento em questão<sup>8</sup>.

A principal característica das causas probabilísticas é que estas aumentam a possibilidade da ocorrência de seus efeitos, ou seja, C causa E se, e somente se, C aumenta a probabilidade da ocorrência de E<sup>8</sup>. A causa probabilística não precisa ser necessária e nem suficiente, bem como não exclui as causas necessárias e suficientes. Sua definição é mais abrangente do que a de causa componente-suficiente<sup>8</sup>.

Por último, a causa contrafactual é a diferença no resultado — ou na probabilidade do resultado — quando está presente comparada com quando se está ausente, ou seja, é o resultado de T menos o da ausência de T<sup>8</sup>. Compara a frequência de ocorrência de desfechos observados entre os indivíduos expostos comparativamente àqueles não, assegurados os aspectos que permitam a comparabilidade. A contrafactualidade é explorada a partir de estudos experimentais e observacionais, sendo que, nestes últimos, a presença de confundimento residual nem sempre permite que inferências inequívocas de causa e efeito possam ser estabelecidas.

A definição de causa probabilística combinada à condição contrafactual fornece melhor substrato em farmacoepidemiologia<sup>8</sup>. Ou seja, C causa E se a probabilidade de E — na presença

de C — é maior do que a de E na ausência de C, em condições que asseguram a comparabilidade<sup>8</sup>. Um exemplo da combinação causa probabilística-contrafactual é a vacina antité-tano (VAT), que causa a síndrome de Guillain-Barré com paralisia de membros (SGB) se a probabilidade  $P(SGB | VAT) > P(SGB | \sim VAT)$ . Lê-se: a probabilidade de SGB na presença da VAT é maior do que a de SGB na ausência de VAT —, isso em condições *ceteris paribus*<sup>5</sup>. Esses requisitos simplificam a estrutura causal dando oportunidades para a aceitação da combinação causa probabilística-contrafactual<sup>23</sup>.

Na perspectiva da farmacovigilância, Edwards<sup>5</sup> define dois tipos de causas para explicar, também, as maneiras possíveis de como elas podem agir:

1. causas contributivas: ativamente envolvidas na adição de um efeito, como uma sobredosagem relativa ou interações medicamentosas;
2. causas contingentes: essenciais para a ocorrência do efeito, mas que não têm nenhum efeito causal em si e que podem ser desconhecidas, tal como um fenótipo particular da enzima citocromometabólica que faz certos pacientes mais suscetíveis aos efeitos de um medicamento.

As primeiras são, possivelmente, intrínsecas e influenciam outra causa, mas não são necessárias, como a meia-vida longa de um fármaco. Elas podem ser modificadas, influenciando a relação causal, enquanto as contingentes não podem ser alteradas<sup>5</sup>.

Também são poucas vezes objeto de investigação de forma rotineira nas práticas de farmacovigilância, pois a ênfase está frequentemente no medicamento, como possível causa e não em outras causas contributivas, a exemplo do que ocorre com os erros de medicação<sup>5</sup>.

Há ainda na literatura epidemiológica outra tipologia de causas, baseada nos processos de determinação em saúde que pressupõem os determinantes causais, caracterizando-os como causas distais (estruturais ou socioeconômicas), intermediárias (características comportamentais, por exemplo) e proximais (características biológicas da pessoa, por exemplo)<sup>6</sup>. Na intoxicação acidental de crianças, o medicamento seria classificado como causa proximal, enquanto a omissão de legislação sanitária sobre sistemas de segurança nas embalagens de medicamentos estaria enquadrada como distal.

O dicionário de farmacoepidemiologia de Bégau<sup>4</sup> define dois tipos de causa: necessária e suficiente. O livro de Laporte e Tognoni<sup>15</sup>, uma das referências na área de farmacoepidemiologia e farmacovigilância, não faz menção alguma sobre os tipos de causas abordadas neste artigo. Essa constatação também foi verificada em outros livros pesquisados sobre farmacoepidemiologia<sup>16-19</sup>.

As definições e os tipos de causas têm influenciado o pensamento farmacoepidemiológico sobre causalidade<sup>6</sup>, promovendo inclusive a elaboração de modelos causais, como o multicausal proposto por Rothman<sup>10</sup>. O mapeamento das diferentes causas, inclusive tipificando-as, em um contexto de uma estrutura causal sob investigação sanitária, pode facilitar a identificação das que são essenciais na manutenção do problema. A identificação torna mais eficiente o planejamento e a priorização de ações corretivas de regulação em farmacovigilância, uma vez que onde quer que a estrutura causal seja quebrada, o evento poderá ser reduzido, eliminado ou prevenido<sup>24</sup>.

## MODELO MULTICAUSAL DE ROTHMAN

Epidemiologistas têm buscado construir modelos causais como tentativas para entender e explicar como os eventos acontecem a partir de determinadas causas<sup>10,24</sup>. Nenhum dos livros sobre farmacoepidemiologia pesquisados menciona algum tipo de modelo causal como forma de representação da relação causal<sup>4,15-19</sup>, muito embora a maior parte dessas referências cita a expressão “causalidade multifatorial”<sup>4,15-18</sup>.

Os anos de 1957 e 1960 testemunharam as primeiras menções sobre modelos de multicausalidade (“teia da causalidade”) na literatura epidemiológica<sup>24</sup>. Segundo Krieger<sup>24</sup>, esse modelo não foi elaborado para fornecer explicações sobre as relações causais, mas para aumentar a capacidade dos epidemiologistas de descrever e estudar as complexas inter-relações entre fatores de risco e doenças. Com base nele foram apresentadas inferências importantes sobre a prevenção e a investigação que permanecem, até hoje, como parte do pensamento epidemiológico: “para efetuar as medidas preventivas, não é necessário compreender mecanismos causais, na sua totalidade” e que “mesmo o conhecimento de um pequeno componente pode permitir algum grau de prevenção”<sup>24</sup>.

Em um artigo publicado em 1976, Rothman propôs um modelo conceitual de multicausalidade denominado causas componentes-suficientes<sup>10</sup>. Ele ilustra vários princípios relevantes sobre causas, sendo que talvez o mais importante é que uma determinada doença pode ser motivada por mais de um mecanismo causal e cada um envolve a ação conjunta de várias causas<sup>10</sup>. Nesse modelo, o agente causal pode ser composto de uma constelação de causas (três ou mais, por exemplo) que também são referidas como suficientes para a ocorrência de um evento adverso. Cada uma das que compõem uma causa suficiente é denominada componente, podendo existir um número mínimo destas necessárias para a manifestação do evento adverso<sup>10</sup>. Na composição de uma constelação de causas, há quase sempre uma origem componente genética e ambiental<sup>10,25</sup>.

Nas suspeitas de EAM, o medicamento é referido como uma causa componente, sendo que outras se fazem necessárias. Por exemplo, há pessoas que, em virtude da sua composição genética ou experiência ambiental, são suscetíveis às reações anafiláticas provocadas por medicamentos, enquanto outras não. Esses fatores de susceptibilidade são causas componentes de mecanismos causais completos por meio dos quais o medicamento provoca esse tipo de reação. Um mecanismo causal completo forma uma causa suficiente, podendo ou não existir um compartilhamento de causas componentes comuns entre diferentes mecanismos causais completos<sup>10,25</sup>.

O modelo multicausal de Rothman ainda postula que vários componentes causais agem em conjunto para produzir um efeito. Isso não implica, necessariamente, que as causas componentes devam agir ao mesmo tempo<sup>10</sup>. As reações de hipersensibilidade aos medicamentos justificam essa afirmação, pois no primeiro contato do paciente com um fármaco, esse tipo de reação adversa, em geral, não é manifestado, ocorrendo, entretanto, a produção de anticorpos que será uma causa componente para a manifestação do efeito colateral numa segunda exposição do paciente à mesma droga ou outro fármaco pertencente a uma classe terapêutica similar. Toda essa situação ocorreu em intervalos de tempo diferentes.

A intoxicação medicamentosa, um tipo de EAM, pode ser vista no modelo multicausal de Rothman como o resultado de uma série de diferentes causas suficientes, em que cada uma apresenta doses distintas do medicamento como uma causa componente. Doses menores provavelmente requerem um conjunto mais complexo de causas componentes quando comparadas a uma exposição a doses maiores para a manifestação da intoxicação. Cabe lembrar que a dose está diretamente relacionada ao aumento do risco e inversamente ao tempo, podendo alterações na composição dessas variáveis originar diferentes intensidades do efeito do medicamento sobre a ocorrência da intoxicação. Ademais, a susceptibilidade do indivíduo é uma causa componente a ser considerada na manifestação desse tipo de evento adverso, muito embora pareça provável haver semelhanças nos componentes de causas suficientes de indivíduos diferentes<sup>10</sup>.

Segundo Rothman e Greenland<sup>25</sup>, pode-se supor que nenhuma causa seja autossuficiente para resultar na ocorrência de um agravo. Nesse sentido, para explicar por que um evento adverso, como a síndrome de Reye, ocorreu em paciente que ingeriu ácido acetilsalicílico, podem-se identificar outros componentes de um modelo causal complexo, como doença de base, idade do paciente, predisposição genética e estado nutricional. Nesse caso, tal modelo, que pode envolver diferentes mecanismos causais, foi suficiente para o aparecimento dessa síndrome<sup>22</sup>.

Na prática, a vigilância e o controle de causas componentes de um modelo causal elaborado como resposta a um agravo podem ser compreendidos em termos de tempo e espaço geográfico. Tal argumentação corrobora a existência de uma diferenciação na tomada de decisão, otimizando ou não o tempo em ações corretivas a serem adotadas, bem como na percepção do risco por autoridades sanitárias de países diante de um risco iminente à sociedade. Um exemplo, nesse sentido, foi a demora (tempo) na proibição do uso da talidomida para enjoos na gravidez por autoridades sanitárias do Brasil e de outros países (espaço geográfico), resultando em maior número de crianças nascidas com malformações congênitas<sup>26</sup>. Nessa tragédia de saúde pública, uma causa componente fundamental para a continuação do surto de focomelia foi a demora na definição de uma legislação sanitária, que proibisse ou restringisse a indicação do uso desse fármaco.

## DETERMINAÇÃO DA RELAÇÃO CAUSAL

O estabelecimento de inferências de causalidade entre medicamento e evento adverso é um processo complexo e difícil<sup>15,27</sup>. Vale dizer que nem sempre os modelos causais em farmacoepidemiologia e farmacovigilância contemplam aspectos referentes à tipologia das causas e seus significados supracitados neste artigo. Em algumas situações, a causalidade pode ser direta e a causa e o efeito facilmente perceptíveis e definidos. O fogo é uma causa direta de uma queimadura<sup>5</sup>. Em outras circunstâncias, o estabelecimento de uma relação causal é bastante desafiador. Por exemplo, foram necessários 20 anos para associar o uso da aspirina ao aumento da incidência de hemorragias por ulceração gástrica<sup>28</sup>, sendo ainda mais difícil e complexo identificar e associar a causa ao efeito em intoxicações medicamentosas crônicas<sup>29</sup>. Uma das dificuldades na determinação de uma relação causal é a presença de explicações alternativas, vieses (erros sistemáticos) e fatores de confundimento.

Diante da complexidade, o pensamento técnico-científico sobre causalidade de EAM tem evoluído em duas grandes áreas da saúde pública: farmacoepidemiologia e farmacovigilância<sup>30</sup>. Uma demonstração dessa evolução é que as explicações alternativas para a determinação de causalidade estão notoriamente mencionadas em livros didáticos sobre farmacoepidemiologia<sup>4,15-18</sup>. Strom, por exemplo, dedica um capítulo exclusivo ao viés e confundimento nessa ciência<sup>17</sup>, enquanto Yang e West-Strum citam os aspectos de causalidade de Sir Austin Bradford Hill para a determinação da mesma<sup>18</sup>.

A farmacoepidemiologia é um ramo da epidemiologia que compreende a utilização de conceitos e métodos epidemiológicos nos estudos sobre usos e efeitos dos medicamentos em grandes populações<sup>31</sup>. A primeira menção relativa a essa ciência na literatura científica ocorreu no início da década de 1980<sup>32</sup>. Na visão norte-americana e acadêmica, principalmente, ela engloba a farmacovigilância e os estudos epidemiológicos, ou seja, não se restringe apenas à segurança dos medicamentos<sup>32</sup>.

Muitas das evidências consistentes no tocante à relação causal medicamento-evento adverso provêm de estudos farmacoepidemiológicos<sup>33,34</sup>. No entanto, um estudo, ainda que bem desenhado, por si só, não pode ser suficiente para refutar uma relação causal em um indivíduo<sup>5</sup>. Outras relações, incluindo causais, ainda são possíveis, embora pouco prováveis, quando envolvem explicações alternativas inesperadas e não reconhecidas que podem ocasionar um evento adverso de menor incidência do que o poder do estudo poderia evidenciar<sup>5</sup>.

Um desafio constante em farmacovigilância — ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados com medicamentos<sup>35</sup> — é que os dados completos que permitam a avaliação da causalidade a partir do emprego de diferentes métodos, como o algoritmo de Naranjo usado para estabelecer relações de causa e efeito, nem sempre estão disponíveis<sup>5</sup>, representando aspecto crítico para os sistemas de farmacovigilância<sup>27</sup>. Igualmente importante é a presença de incertezas em relação à natureza da evidência de causalidade advinda dos sistemas de notificações espontâneas de eventos adversos, caracterizados, principalmente, por elevada subnotificação. Outra limitação diz respeito ao binômio suspensão-reintrodução do medicamento — considerado padrão de referência para o estabelecimento de relações de causa e efeito em farmacovigilância — que se mostra pouco efetivo, por razões de segurança e ética<sup>27</sup>.

Na perspectiva de contornar as suas limitações, esta ciência, em sua vertente europeia e de regulação sanitária, tem incorporado diferentes métodos que contribuam para vigilância e controle de EAM, incluindo os epidemiológicos, como os estudos observacionais<sup>32</sup>. Diferentemente da farmacoepidemiologia, a farmacovigilância está vocacionada exclusivamente para a segurança dos medicamentos.

Embora haja vantagens no processo inferencial de causalidade advinda dos estudos farmacoepidemiológicos prospectivos comparativamente aos retrospectivos, para ambos, a determinação de uma relação causal exige um grande número de indivíduos expostos e não expostos, acompanhados, em geral, por longos períodos de tempo<sup>5</sup>. Dessa forma, esses estudos não são a melhor alternativa para oportunizar, no curto e médio prazos, a tomada de decisão em situações de emergência de saúde pública<sup>5</sup>, particularmente em vigilância sanitária. Investigações em farmacoepidemiologia de campo podem representar boa medida em resposta a essa limitação<sup>36</sup>.

Além da realização de estudos analíticos, os pontos de vista de Hill<sup>37</sup>, publicados em 1965, têm sido sugeridos como aspectos a serem considerados nas inferências de causalidade entre exposição e desfecho oriundo de agravos não transmissíveis. Compreendem: força de associação, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia<sup>37</sup>. Tais pontos de vista são apresentados e discutidos em livros-texto sobre farmacoepidemiologia<sup>4,15-17</sup>. Os aspectos de Hill foram importantes para a afirmação da abordagem contrafactual no desenvolvimento de estudos epidemiológicos, mas ainda são de escassa constatação empírica<sup>38</sup>.

Shakir e Layton<sup>31</sup> citam que os pontos de vista de Hill podem ser aplicados na caracterização das inferências de causalidade em farmacovigilância desde que consideradas as especificidades dos dados disponíveis e fatores como subnotificação, classificação incorreta e má qualidade das informações.

Qualquer consideração causal baseada apenas em estudos farmacoepidemiológicos não é logicamente defensável e certamente não aceitável do ponto de vista social<sup>5</sup>. Um exemplo que fortalece essa argumentação é o sinal de segurança convincentemente iniciado a partir das notificações espontâneas de série de casos de arritmias graves após o uso de cisaprida, incluindo evidências após a reintrodução do fármaco. Nenhuma arritmia cardíaca havia sido observada nesses estudos e o sinal de segurança não foi aceito até um mecanismo causal ter sido descoberto — prolongamento do intervalo QT — no ecocardiograma<sup>5</sup>. Esse efeito grave deveria ter ocasionado ações corretivas oportunas, como alertas sobre o risco do uso em pacientes propensos a irregularidades no ritmo cardíaco<sup>5</sup>.

Outro ponto importante no percurso da determinação da causalidade é a diferença entre associação (correlação) e causalidade. Parcela substantiva da evidência científica disponível na literatura está baseada na associação de variáveis, condição insuficiente para demonstrar causalidade. A suposição de que A causa B, simplesmente porque A está associada à B, é um erro<sup>39</sup>, condição que, em estudos ecológicos, é denominada falácia ecológica. No entanto, às vezes, é frequente ocorrer a falácia inversa, representada pelo descarte de certas associações, como se não fossem suficientes para demonstrar causalidade<sup>39</sup>. Reforça-se que uma única associação não é suficiente para se chegar a uma conclusão sobre a causalidade, mas associações múltiplas podem concluir que A causa B, combinadas com uma plausibilidade biológica<sup>40</sup>.

Em farmacovigilância, quando se investiga caso individual de evento adverso, cujo medicamento é considerado suspeito, a probabilidade de haver relação causal não é suficiente para assegurar conclusões definitivas. A ausência de um desenho experimental limita a validade da inferência causal em farmacovigilância. Isso não reduz a relevância do processo de investigação nesta ciência<sup>5</sup>. A análise de pelo menos cinco aspectos deve ser considerada na determinação da causalidade em farmacovigilância:

1. relação temporal;
2. dados sobre suspensão-reintrodução do medicamento;
3. relação ou não do evento com a enfermidade de base;
4. presença de uma causa mais provável;
5. informação sobre plausibilidade biológica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS NA PERSPECTIVA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Uma das possíveis indagações que pode ser feita no âmbito da vigilância sanitária é como usar o conhecimento sobre causalidade produzido pela farmacoepidemiologia e farmacovigilância para circunscrever danos ou melhorar a saúde da população gerando evidências estáveis. Trata-se de tarefa complexa, pois há relatos na literatura em que determinados estudos observacionais sugeriram certas relações causais que foram posteriormente refutadas quando testadas em estudos subsequentes<sup>9</sup>.

O tema da causalidade adquire enorme relevância prática em vigilância sanitária, ao sinalizar a necessidade ou, pelo menos, a possibilidade de fundamentar decisões regulatórias que reduzam a exposição ao medicamento causador do dano ou aumentá-la quando for benéfica<sup>41</sup>. As decisões envolvem desde a inclusão de novas advertências e informações em bula até a retirada do medicamento do mercado. Esse gradiente de decisões incorpora de forma implícita e, às vezes, explícita o reconhecimento da relação causal, assim como considera a frequência e a gravidade do evento em questão. Em outras situações emergenciais em vigilância sanitária, embora o enigma causal não tenha sido satisfatoriamente elucidado, decisões são tomadas, inclusive a de manter o *status quo* ou fazer uso do princípio da precaução<sup>42,43</sup>.

Apesar de reconhecer que há limitações quanto à natureza das evidências de causalidade provenientes da farmacoepidemiologia e da farmacovigilância, ainda assim é possível, em alguns contextos, utilizá-las em prol de ações de regulação sanitária que promovam e protejam a saúde da população. O principal desafio é decidir se o conhecimento gerado sobre a causalidade é reprodutível e estável, isto é, tendência de um achado não ser contrariado rapidamente por pesquisas científicas posteriores<sup>9</sup>. Uma maneira prática de vivenciar isso é demonstrar que a relação causal em questão não pode estar facilmente equivocada, dada a melhor evidência científica atual disponível<sup>9</sup>.

Dessa forma, o papel dos sistemas de farmacovigilância é contribuir com a identificação de resultados que têm boas chances de serem verdadeiros e consistentes. Atentar que tais resultados podem ser nitidamente contrários a fortes interesses econômicos, capazes de gerar novas pesquisas frequentemente com elevado risco de viés<sup>9</sup>. As empresas de tabaco fizeram isso ao financiarem uma grande quantidade de pesquisas que contradisseram a afirmação de que havia uma relação causal entre fumo e determinadas doenças, mas a plausibilidade nonexo causal mostrou-se suficiente para embasar o desenvolvimento de políticas amplamente reconhecidas na área do controle do tabagismo em diversos países<sup>9</sup>.

No entanto, muitas das decisões em vigilância sanitária não são adotadas meramente pela natureza das evidências técnico-científicas de casualidade. Há sempre um componente “extra” além das evidências. Por exemplo, o governo pode optar em não proibir diretamente um medicamento em razão das liberdades civis, e propor legislação que restrinja apenas seu uso<sup>9</sup>, pois as evidências de causalidade por si só não podem dizer se uma proibição total de um medicamento corresponde à medida político-sanitária mais adequada.

Uma ilustração do componente “extra” foi a polêmica em torno da resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que, em 2011, proibiu a comercialização de três inibidores de apetite e impôs restrições à venda de sibutramina no Brasil. A decisão foi baseada em evidências causais apontando na direção de que os riscos ocasionados pelos medicamentos superam os benefícios esperados para uso no tratamento da obesidade. Passados quase três anos, a norma sanitária foi revogada por meio do Decreto Legislativo nº 273, de 5 de setembro de 2014<sup>44</sup>. Uma das justificativas do decreto foi que a resolução da ANVISA causou “grande insatisfação entre a classe médica, constituindo-se num retrocesso ao tratamento dos obesos no país”<sup>45</sup>.

Diante de diferentes cenários advindos do debate acadêmico e regulatório, a determinação da causalidade pressupõe a integração de referenciais teórico-metodológicos, como da farmacoepidemiologia e da farmacovigilância, continua a ser matéria de julgamento, raramente baseado apenas em um único estudo<sup>46</sup> e fundamental na avaliação da segurança de medicamentos<sup>30,47</sup>. A adoção desses preceitos contribui com o aprimoramento, o fortalecimento e a oportunidade das ações em vigilância sanitária no que diz respeito à segurança do paciente e da população. Novas abordagens analíticas utilizando grandes volumes de dados (*Big-data*), incluindo estratégias de mineração de dados e de textos e o chamado “aprendizado de máquina”, já são realidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância<sup>48</sup>, e estão a requerer novas e dinâmicas abordagens em causalidade<sup>49</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Nebeker JR, Hurdle JF, Hoffman JM, Roth B, Weir CR, Samore MH. Developing a taxonomy for research in adverse drug events: potholes and signposts. *J Am Med Informatics Assoc.* 2002;9(6 Suppl. 1):S80-5.
2. Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res. BioMed Central.* 2010;10(1):287.
3. Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC De, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Ciênc Saúde Colet.* 2012;17(1):61-70.
4. Bégaud B. *Dictionary of pharmacopidemiology.* Chichester: John Wiley & Sons; 2000. 171p.
5. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. *Int J Risk Saf Med.* 2012;24:41-54.
6. Bhopal R. *Concepts of epidemiology: an integrated introduction to the ideas, theories, principles and methods of epidemiology.* Oxford: Oxford University Press; 2002. 639p.
7. Holland P. *Statistics and causal inference.* *J Am Stat Assoc.* 1986;81:945-60.
8. Parascandola M, Weed DL. Causation in epidemiology. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55:905-12.
9. Broadbent A. *Philosophy of Epidemiology.* Johannesburg: Palgrave Macmillan; 2013. 228p.
10. Rothman KJ. *Causes.* *Am J Epidemiol.* 1976;104(6):587-92.
11. Hitchcock C. Probabilistic causation [internet]. 2012 [cited 2014 Dec. 13]. Available from: <http://plato.stanford.edu/entries/causation-probabilistic/#CauMarCon>
12. Susser M. What is a cause and how do we know one – A Grammar of Causality. *Am J Epidemiol.* 1991;133(7):635-48.
13. Susser M. Glossary: causality in public health science. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55:376-8.
14. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology.* 2ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
15. Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento.* 2ª ed. Barcelona: Masson; 1993. 280p.
16. Carvajal García-Pando A. *Farmacoepidemiología.* Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universida, D.L.; 1993. 162p.
17. Kennedy DL, Goldman SA, Lillie RB. Spontaneous reporting in the United States. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology.* 3ª ed. New York: John Willy & Sons; 2000. p. 151-74.
18. Yang Y, West-Strum D. *Compreendendo a farmacoepidemiologia.* Porto Alegre: AMGH; 2013. 198p.

19. Coelho HLL, Santos DB. Farmacoepidemiologia. In: Almeida Filho N, Barreto ML, Eds. *Epidemiologia & Saúde – Fundamentos, métodos e aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 670-7.
20. Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D. Causality in cancer epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2005;20:565-74.
21. Organização Mundial da Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. 10ª ed. São Paulo: Editora da USP; 2012.
22. Vineis P. Causality in epidemiology. *Soz-Präventivmed*. 2003;48:80-7.
23. Aguiar T. Hempel: a teoria da explicação científica. In: Aguiar T. *Causalidade e direção do tempo: Hume e o debate contemporâneo*. Belo Horizonte: Editora UFMG; 2008. p. 177.
24. Krieger N. Epidemiology and the web of causation: Has anyone seen the spider? *Soc Sci Med*. 1994;39(7):887-903.
25. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95(Suppl. 1):S144-50.
26. Paumgarten FJR, Souza NR. Clinical use and control of the dispensing of thalidomide in Brasília-Federal District, Brazil, from 2001 to 2012. *Ciênc Saúde Colet*. 2013;18(11):3401-8.
27. Po ALW, Kendall MJ. Causality assessment of adverse effects: when is re-challenge ethically acceptable? *Lancet*. 1999;354(9179):683.
28. Gharaibeh MN, Greenberg HE, Waldman SA. Adverse Drug Reactions: A Review. *Drug Inf J*. 1998;32:323-38.
29. Sipes I, Dart R, Fischer L. Toxicologia. In: Minneman K, Wecker L, Larner J, Brody T, Eds. *Farmacologia humana: da molecular à clínica*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
30. Jones J. Determining causation from case reports. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 3ª ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2000. p. 525-38.
31. Shakir S, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology thoughts on the application of the austin Bradford-Hill Criteria. *Drug Saf*. 2002;25(6):467-71.
32. Czeizel AE. The role of pharmacoepidemiology in pharmacovigilance: Rational drug use in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999;8(Suppl. 1):S55-61.
33. Howland R. Understanding and assessing adverse drug reactions. *J Psychosoc Nurs Ment Heal Serv*. 2011;49(10):13-5.
34. Tozzi A, Asturias E, Balakrishnan M, Halsey N, Law B, Zuber P. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use. *Vaccine*. 2013;31(44):5041-6.
35. World Health Organization. *The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products*. World Health Organization [internet]. 2002. [cited 2014 Nov. 28]. p. 1-48. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf>
36. Mota DM. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14(4):565-79.
37. Hill A. The Environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300.
38. Ioannidis JPA. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill. *Statist Med*. 2016;35:1749-62.
39. Novella S. Evidence in Medicine: Correlation and Causation [internet]. 2009 [cited 2015 Feb. 19]. Available from: <http://www.sciencebasedmedicine.org/evidence-in-medicine-correlation-and-causation/>
40. Spiegelman D. Commentary: some remarks on the seminal 1904 paper of Charles Spearman “The proof and measurement of association between two things.” *Int J Epidemiol*. 2010;39:1156-9.
41. Glass TA, Goodman SN, Hernán MA, Samet JM. Causal inference in public health. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:61-75.
42. Vineis P. Scientific basis for the precautionary principle. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207:658-62.
43. Tallacchini M. Before and beyond the precautionary principle: Epistemology of uncertainty in science and law. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207:645-51.
44. República Federativa do Brasil. Decreto Legislativo nº 273, de 2014. Brasília: Congresso Nacional; 2014. p. 1.
45. Brasil. Senado Federal do Brasil. Projeto de Decreto Legislativo nº 52, de 2014 – Original nº 1.123, de 2013. Brasil: Senado Federal do Brasil; 2013. p. 1-6.
46. Vandembroucke JP. Can counterfactual theory be a complete theory of causality as we practice it in epidemiology? In: Centre for Statistical Methodology Seminar, London School of Hygiene & Tropical Medicine [internet]. 2012 [cited 2012 Jan. 23]. Available from: <http://csm.lshtm.ac.uk/previous-events/seminars/>
47. Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1997;17(6):374-89.
48. Salathé M. Digital Pharmacovigilance and Disease Surveillance: Combining Traditional and Big-Data Systems for Better Public Health. *J Infectious Diseases*. 2016;214(Suppl. 4):S399-403.
49. Antunes JLF. Um dicionário na dinâmica da epidemiologia. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(1):219-23.

Recebido em: 01/06/2016

Versão final apresentada em: 25/03/2017

Aprovado em: 18/05/2017