

# Sistemas de Imputação e Avaliação da Causalidade

Curso de Formação em Farmacovigilância  
Unidade de Farmacovigilância do Norte

# Fontes de Informação

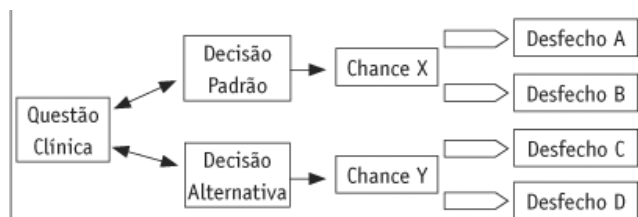
- **Dados da notificação;**
- **Informações adicionais fornecidas pelo notificador;**
- **RCM, Brochura do investigador;**
- **“Case reports” na literatura médica;**
- **Bases de dados nacionais e internacionais (OMS);**
- **Recurso a peritos.**

# Métodos para Avaliação de Causalidade

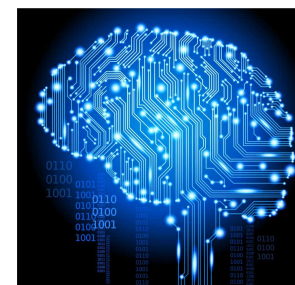
1. Introspeção global



2. Algoritmos e árvores decisionais



3. Outros: Modelos Bayesianos e Sistemas de inteligência artificial



# Avaliação de Causalidade

## 1. Introspeção Global

- **Perfil da Reação Adversa:**
  - Manifestações clínicas/laboratoriais
  - Gravidade e intensidade
  - Frequência para fármacos do mesmo grupo
  - Possível mecanismo de ação
  - Nexo de causalidade
  - Fatores predisponentes
  - Reversibilidade ou sequelas



# Avaliação de Causalidade

## 1. Introspeção Global

- **Relação temporal;**
- **Plausibilidade farmacológica;**
- **Doenças de base;**
- **“Situações” concomitantes;**
- **Medicação concomitante;**
- **Evolução após a suspensão;**
- **Efeito da reexposição;**
- **Qualidade da informação disponível.**



# Avaliação de Causalidade

## Graus de Probabilidade (OMS – 1991)

1. DEFINITIVA

2. PROVÁVEL

3. POSSÍVEL

4. IMPROVÁVEL

5. CONDICIONAL/ NÃO  
CLASSIFICADA

6. NÃO CLASSIFICÁVEL



# Avaliação de Causalidade

## Graus de Probabilidade (OMS – 1991)

1. DEFINITIVA

2. PROVÁVEL

3. POSSÍVEL

4. IMPROVÁVEL

5. CONDICIONAL/ NÃO CLASSIFICADA

6. NÃO CLASSIFICÁVEL

- ▶ Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal plausível e que não pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros fármacos.
- ▶ A resposta à suspensão do fármaco deve ser plausível clinicamente. O acontecimento deve ser plausível do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico, utilizando dados de reexposição se necessário.



# Avaliação de Causalidade

## Graus de Probabilidade (OMS – 1991)

1. DEFINITIVA

2. PROVÁVEL

3. POSSÍVEL

4. IMPROVÁVEL

5. CONDICIONAL/ NÃO CLASSIFICADA

6. NÃO CLASSIFICÁVEL

- ▶ Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável e em que o nexo de causalidade com doenças concomitantes ou outros fármacos é pouco provável.
- ▶ A evolução após a suspensão do fármaco é aceitável, do ponto de vista clínico. A informação sobre o resultado da reexposição não é necessário para a atribuição deste grau de probabilidade.





# Avaliação de Causalidade

## Graus de Probabilidade (OMS – 1991)

1. DEFINITIVA

2. PROVÁVEL

**3. POSSÍVEL**

4. IMPROVÁVEL

5. CONDICIONAL/ NÃO CLASSIFICADA

6. NÃO CLASSIFICÁVEL

- ▶ Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável mas que pode também ser explicada por doenças concomitantes ou outros fármacos.
- ▶ A informação sobre a evolução após a suspensão do fármaco pode não estar disponível ou ser inconclusiva.



# Avaliação de Causalidade

## Graus de Probabilidade (OMS – 1991)

1. DEFINITIVA

2. PROVÁVEL

3. POSSÍVEL

**4. IMPROVÁVEL**

5. CONDICIONAL/ NÃO  
CLASSIFICADA

6. NÃO CLASSIFICÁVEL

- ▶ Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna improvável o nexos de causalidade com o fármaco e em que a associação com outros fármacos ou doenças concomitantes constitui uma explicação plausível.



# Avaliação de Causalidade

## Graus de Probabilidade (OMS – 1991)

1. DEFINITIVA

2. PROVÁVEL

3. POSSÍVEL

4. IMPROVÁVEL

**5. CONDICIONAL/ NÃO CLASSIFICADA**

6. NÃO CLASSIFICÁVEL

- ▶ Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial notificado como uma reação adversa mas em que é necessária informação adicional para uma avaliação de causalidade adequada ou em que o processo de avaliação ainda está em curso.



# Avaliação de Causalidade

## Graus de Probabilidade (OMS – 1991)

1. DEFINITIVA

2. PROVÁVEL

3. POSSÍVEL

4. IMPROVÁVEL

5. CONDICIONAL/ NÃO  
CLASSIFICADA

6. NÃO CLASSIFICÁVEL

- ▶ Uma notificação que sugere uma reação adversa mas em que não é possível fazer uma avaliação de causalidade porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser complementada ou confirmada.



# Avaliação de Causalidade

## 2. Algoritmos e Árvores Decisionais

- **Naranjo CA et al. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.**
  - Composto por 10 perguntas com respostas *Sim, Não, Não sabe*
  - Atribuição de pontuações (de -1 a +2)
  - Classificação de acordo com o score obtido  
(*Definitivo, Provável, Possível e Duvidoso*)
- **Jones JK. Fam Comm Health 1982; 5: 58-67**
  - “Árvore decisional” composta por seis perguntas
  - Atribuição de um grau de probabilidade em cada nó de decisão  
(*Definitivo, Provável, Possível, Improvável*)

## Naranjo CA et al. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.

*To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score*

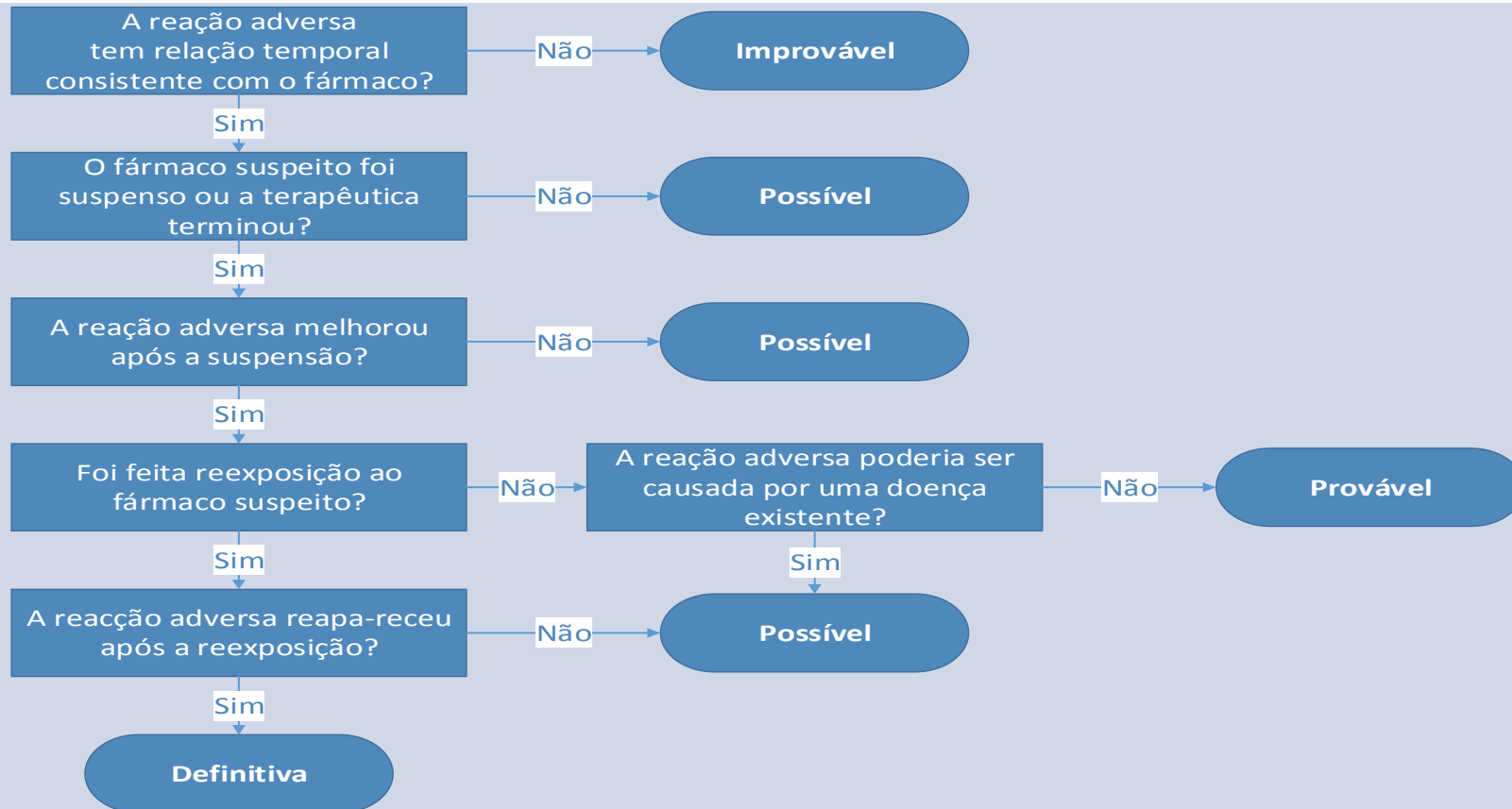
	Yes	No	Don't Know	Score
1 - Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2 - Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3 - Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	
4 - Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5 - Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6 - Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7 - Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8 - Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9 - Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	
10 - Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	

### Total Score

< 1 point = Doubtful  
 1-4 points = Possible  
 5-8 points = Probable  
 > 8 points = Definite

# Jones JK. Fam Comm Health 1982; 5: 58-67

## Algoritmo de Jones



### Notas :

1 - Fazer uma avaliação de causalidade para cada fármaco suspeito.

2 - Se mais de um fármaco foi suspenso ou reintroduzido simultaneamente, o grau de probabilidade a atribuir só pode ser *Possível* ou inferior para todos os fármacos.

# Avaliação de Causalidade – Caso Prático

Doente do sexo masculino de 72 anos, com angina de peito e hipertensão, medicado há anos com indapamida (1.5 mg), lisinopril (20 mg), ácido acetilsalicílico (100 mg), pravastatina (40 mg) e loflazepato de etilo.

Em maio de 2006: faz tratamento, durante 4 dias, com EXXIV® 60 mg (2x/dia) para dores articulares, e sofre descontrolo da pressão arterial (240/120 mmHg).

História de enfarte do miocárdio.



**Qual o grau de probabilidade?**



# **Avaliação de Causalidade**

## **Resumo e Conclusões**

- **Processo complexo**
- **Fundamental para avaliação do perfil de segurança**
- **Fundamental para a tomada de decisão**
- **Não existe modelo ideal**
- **Preferir métodos estruturados (validados)**
- **Preferir instrumentos específicos de órgão**
- **Indispensável informação de qualidade**

# Obrigada!

[ufn@med.up.pt](mailto:ufn@med.up.pt)