

Avaliação de causalidade em farmacovigilância: princípios e fundamentos da inferência causal

Causality assessment in pharmacovigilance: principles and fundamentals of causal inference

Renato Ferreira-da-Silva^{1,2,3*} 

¹Unidade de Farmacovigilância do Porto, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

²CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Porto, Portugal.

³Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa - Alto Tâmega, Chaves, Portugal.

*Autor correspondente/Corresponding author: renato.ivos@gmail.com

Recebido/Received: 23-04-2022; Revisto/Revised: 25-05-2022; Aceite/Accepted: 27-05-2021

Resumo

A causalidade (ou inferência causal) é um tópico de intenso debate desde há muito tempo entre filósofos, epidemiologistas, estatísticos e outros cientistas clínicos. Na farmacovigilância, como em muitas outras situações, não existe apenas uma causa possível para um efeito, mas várias. A imputação de causalidade tem como objetivo, através de metodologias próprias, avaliar a natureza da relação entre uma suspeita de reação adversa e um determinado medicamento ou produto de saúde, procurando estabelecer a existência (ou ausência) e robustez de umnexo de causalidade. Este artigo debruça-se numa reflexão sobre a importância da aplicação dos princípios e fundamentos da inferência causal à farmacovigilância, fundamentais no rigor científico de uma área que se rege pela dificuldade de controlar para o desconhecido.

Palavras-chave: causalidade, diagnóstico clínico, farmacovigilância, farmacoepidemiologia, critérios de Bradford Hill.

Abstract

Causality (or causal inference) has been a topic of intense debate among philosophers, epidemiologists, statisticians, and other clinical scientists. In pharmacovigilance, as in many other situations, there is not just one possible cause for an effect, but several. Causality imputation aims, through its own methodologies, to assess the nature of the relationship between a suspected adverse reaction and a particular drug or health product, seeking to establish the existence (or absence) and robustness of a causal link. This article focuses on a reflection on the importance of applying the principles and fundamentals of causal inference to pharmacovigilance, fundamental to the scientific rigor of an area governed by the difficulty of controlling for the unknown.

Keywords: causality, clinical diagnosis, pharmacovigilance, pharmacoepidemiology, Bradford Hill criteria.

1. INTRODUÇÃO

Desde 1963 que a farmacovigilância foi reconhecida como uma área prioritária na saúde pública a nível global pela Organização Mundial da Saúde (OMS), (16.ª Assembleia Mundial da Saúde, resolução WHA 16.36), garantindo a monitorização permanente da segurança dos medicamentos.

Ao longo do século XX, a legislação sobre a qualidade, eficácia e segurança foi evoluindo significativamente como resposta à evidência crescente de potenciais riscos associados com a utilização do medicamento - risco iatrogénico -, e como corolário de uma incidência que vinha a aumentar nos casos de reações adversas a medicamentos (RAM) (Strom, Kimmel *et al.*, 2019).

Recordemos o ano de 1937, como o início da “era sulfamídica”, associada a mais de uma centena de mortes, maioria crianças, por insuficiência renal em resultado da utilização de dietilenoglicol como solvente no elixir da

1. INTRODUCTION

Since 1963, pharmacovigilance has been recognised as a priority area in public health globally by the World Health Organization (WHO) (16th World Health Assembly, resolution WHA 16.36), ensuring permanent drug safety monitoring.

Throughout the 20th century, legislation on quality, efficacy and safety has evolved significantly in response to the growing evidence of potential risks associated with the use of the drug - iatrogenic risk - and as a corollary of an increasing incidence in cases of adverse drug reactions (ADR) (Strom, Kimmel *et al.*, 2019).

Let us remember the year 1937 as the beginning of the “sulfamide era”, associated with more than a hundred deaths, primarily children, due to kidney failure as a result of the use of diethylene glycol as a solvent in the sulfanilamide elixir marketed by the Massengill Company (GEILING and CANNON 1938). Between 1953 and 1964, more than 400 deaths were reported in the United States of America associated with blood dyscrasias (aplastic anaemia) due to the use of chloramphenicol

sulfanilamida comercializada pela *Massengil Company* (GEILING and CANNON 1938). Seguiu-se, entre 1953 e 1964, o registo de mais de 400 casos de morte nos Estados Unidos da América associado a discrasias sanguíneas (anemia aplástica) pelo uso do cloranfenicol (Wolman 1952, Best 1967). Contudo, o alarme entre a comunidade científica e as entidades reguladoras aconteceu após 1965, na Europa, aquando da ocorrência de milhares de casos de malformações congénitas na Alemanha associada ao uso de talidomida (McBride 1961, Mellin and Katzenstein 1962). Este medicamento produzido pela *Chemie Grunenthal* (1957) e amplamente comercializado em 49 países, era considerado seguro e utilizado pelas suas propriedades sedativas e antieméticas, indicadas para os transtornos característicos dos primeiros tempos de gravidez.

Desta forma, a investigação clínica e, em particular, a farmacoepidemiologia e a farmacovigilância, assumem um papel cada vez mais relevante no estudo do comportamento dos medicamentos em contexto de vida real (Spitzer and Bruppacher 1996). Assim sendo, a compreensão dos princípios e fundamentos metodológicos da inferência causal estão na base do estudo da associação causal entre o uso de um medicamento e a ocorrência de um efeito terapêutico ou iatrogénico.

2. FUNDAMENTOS DA INFERÊNCIA CAUSAL

Há dezenas de milhares de anos que os seres humanos começaram a compreender que determinados fenómenos induzem outros fenómenos, e que influenciando os primeiros podem alterar o curso dos últimos. Como tal, e se quisermos encarar seriamente o tema da inferência causal, temos de fazer uma simples pergunta: "Porquê?" (Pearl and Mackenzie 2019).

Em meados do século XVIII, James Lind descobriu que os citrinos podiam estar associados à prevenção do escorbuto. Mais tarde, em meados do século XIX, John Snow descobriu que a água contaminada com matéria fecal causava a cólera. Trabalhos de investigação posteriores identificaram um agente causador mais específico em cada um destes casos: carência de vitamina C para o escorbuto, e o bacilo da cólera para a cólera. Estes trabalhos traduzem-se em brilhantes estudos no campo da saúde pública, tendo em comum a relação de um para um entre a causa e o efeito. O bacilo da cólera é a única causa de cólera, pelo que se não houver exposição não haverá doença. Da mesma forma, uma carência de vitamina C é necessária para desenvolver escorbuto. No final dos anos 50 e início dos anos 60, estatísticos e médicos dividiram-se sobre uma das questões médicas mais relevantes do século: "Fumar causa cancro no pulmão?". Este aceso debate desafiou durante muitos anos o conceito linear de causalidade, i.e., a relação de um para um entre causa e efeito. Neste artigo, não é objetivo explorar as teorias contraditórias que foram sendo publicadas ao longo dos anos para dar resposta a esta questão (Doll and Hill 1950, Schrek, Baker *et al.*, 1950, Wynder and Graham 1950). Para os interessados, recomenda-se a leitura de "*The Book of Why: The New Science of Cause and Effect*" (Pearl and Mackenzie 2019), de Judea Pearl e Dana Mackenzie, com a ressalva de que a resposta à pergunta "Fumar causa cancro no pulmão?" poderá ser mais complexa do que o esperado para o leitor.

Se seguirmos a lógica interrogativa da inferência causal

(Wolman 1952, Best 1967). However, the alarm between the scientific community and the regulatory authorities occurred after 1965 in Europe, when thousands of cases of congenital malformations occurred in Germany associated with the use of thalidomide. (McBride 1961, Mellin and Katzenstein 1962). This drug, produced by *Chemie Grunenthal* (1957) and widely marketed in 49 countries, was considered safe and used for its sedative and antiemetic properties, indicated for the characteristic disorders of early pregnancy.

Thus, clinical research and, in particular, pharmacoepidemiology and pharmacovigilance play an increasingly important role in studying drug behaviour in a real-life context (Spitzer and Bruppacher 1996). Therefore, understanding the principles and methodological foundations of causal inference are at the base of the study of the causal association between the use of a drug and the occurrence of a therapeutic or iatrogenic effect.

2. FUNDAMENTALS OF CAUSAL INFERENCE

Tens of thousands of years ago, human beings began to understand that certain phenomena induce other phenomena and that influencing the former can alter the course of the latter. As such, and if we are to take the issue of causal inference seriously, we have to ask a simple question: "Why?" (Pearl and Mackenzie 2019).

In the mid-18th century, James Lind discovered that citrus might be associated with preventing scurvy. Later, in the mid-19th century, John Snow discovered that water contaminated with faecal matter caused cholera. Later research work identified a more specific causative agent in each of these cases: vitamin C deficiency for scurvy and the cholera bacillus for cholera. These works translate into brilliant studies in the field of public health, having in common the one-to-one relationship between cause and effect. The cholera bacillus is the only cause of cholera, so if there is no exposure, there will be no disease. Likewise, a lack of vitamin C is necessary to develop scurvy. In the late 1950s and early 1960s, statisticians and physicians were divided over one of the most salient medical questions of the century: "Does smoking cause lung cancer?". For many years, this heated debate has challenged the linear concept of causality, i.e., the one-to-one relationship between cause and effect. In this article, it is not intended to explore the contradictory theories that have been published over the years to answer this question (Doll and Hill 1950, Schrek, Baker *et al.*, 1950, Wynder and Graham 1950). For those interested, it is recommended to read "*The Book of Why: The New Science of Cause and Effect*" (Pearl and Mackenzie 2019), by Judea Pearl and Dana Mackenzie, with the exception that the answer to the question "Smoking causes lung cancer?" may be more complex than expected for the reader.

If we follow the interrogative logic of causal inference in the field of pharmacovigilance, the observer is obliged to test the hypothesis of a causal association between exposure and effect (Cabrita 2020). The science of causality is concerned with seemingly straightforward questions: "Is taking the vaccine against COVID-19 responsible for the diagnosis of myocarditis?". As can be seen, questions like this are concerned with cause and effect relationships and are at the base of clinical research. Thus, we can define causality as the relationship between one

na área da farmacovigilância, o observador obriga-se a testar a hipótese de associação causal exposição-efeito (Cabrita 2020). A ciência da causalidade ocupa-se de questões aparentemente diretas como: “Será que a toma da vacina contra a COVID-19 é responsável pelo diagnóstico de miocardite?”. Como se percebe, questões como esta preocupam-se com as relações de causa e efeito, e estão na base da investigação clínica. Assim, podemos definir causalidade como a relação entre um processo ou fenómeno (a causa) e outro processo ou fenómeno (o efeito), em que o primeiro é pelo menos parcialmente responsável pelo segundo, e o segundo é pelo menos parcialmente dependente do primeiro.

A deteção de uma RAM constitui, numa primeira fase, num processo de identificação de um acontecimento adverso que corresponde a um fenómeno, que *a priori* apresenta potencial interesse causal, sem que a mesma tenha sido ainda provada. Na literatura recorre-se ao termo “*causality assessment*” que remete para o processo de avaliação do grau de probabilidade da (in)existência de uma relação ounexo causal entre um medicamento e um fenómeno biológico/clínico adverso (Hill 1965).

A causalidade na farmacovigilância é um exercício complexo e demorado, que precisa de ser visto a partir do contexto do paciente exposto ao medicamento, e não somente a partir do mecanismo farmacodinâmico e farmacocinético do medicamento suspeito (Hill 1965).

Desde logo, a inferência causal defronta-se com a existência de vieses. Os vieses podem ser definidos como erros sistemáticos que comprometem a validade externa dos resultados e, tipicamente, podem ser agrupados em vieses de informação, seleção ou confundimento. No âmbito da farmacovigilância, o confundimento é de particular importância porque se traduz num erro sistemático em que se verifica a distorção da associação em estudo, devido ao entrecruzamento com o efeito de um outro fator. Um fator de confusão (ou confundidor) deve, cumulativamente: (i) estar associado com a RAM em estudo, inclusive nos não expostos ao medicamento suspeito; (ii) estar associado à exposição em estudo na população (e não só na amostra de casos); e (iii) não pode fazer parte da cadeia causal entre a exposição e a RAM. A identificação dos confundidores é, talvez, o maior desafio na imputação de causalidade em farmacovigilância, inclusive nas monitorizações de rotina (Schneeweiss 2006, Gerhard 2008, Sturmer, Wang *et al.*, 2020).

Um exemplo particularmente conhecido da interferência dos confundidores fora do âmbito do medicamento, foi publicado na revista Nature em 1999, em que as crianças que dormiam com uma luz de presença teriam maior probabilidade de vir mais tarde a desenvolver miopia. À data, conjecturava-se que a luz ténue que atravessa as pálpebras, manteria os olhos em atividade. Porém, um ano mais tarde, um novo estudo viria a concluir sobre a conjugação de dois confundidores: pais míopes têm maior probabilidade quer de ter filhos míopes, quer de utilizarem luzes de presença para os seus filhos (Rottman, Ahn *et al.*, 2011). Podemos assumir que a maior limitação na inferência causal é a necessidade de suspeitar que uma ou múltiplas variáveis poderão ser confundidoras, e que temos dados suficientes para identificar, controlar e ajustar para elas

processo or phenomenon (the cause) and another process or phenomenon (the effect), where the first is at least partially responsible for the second, and the second is at least partially dependent on the first.

The detection of an ADR constitutes, in the first phase, a process of identification of an adverse event that corresponds to a phenomenon, which *a priori* has a potential causal interest, without it has yet been proven. In the literature, the term “*causality assessment*” is used, which refers to the process of evaluating the degree of probability of the (in)existence of a relationship or causal nexus between a drug and an adverse biological/clinical phenomenon (Hill 1965).

Causality in pharmacovigilance is a complex and time-consuming exercise that needs to be seen from the context of the patient exposed to the drug and not only from the pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanism of the suspected drug (Hill 1965).

Since then, causal inference has been faced with the existence of biases. Biases can be defined as systematic errors that compromise the external validity of results and, typically, can be grouped into information, selection, or confounding biases. In pharmacovigilance, confounding is of particular importance because it translates into a systematic error in which the association under study is distorted due to the cross-over with the effect of another factor. A confounding factor must, cumulatively: (i) be associated with the ADR under study, including those not exposed to the suspected drug; (ii) be associated with the exposure under study in the population (and not only in the sample of cases); and (iii) cannot be part of the causal chain between exposure and ADR. Identifying confounders is perhaps the biggest challenge in the imputation of causality in pharmacovigilance, including routine monitoring (Schneeweiss 2006, Gerhard 2008, Sturmer, Wang *et al.*, 2020).

A particularly well-known example of the interference of confounders outside the drug's scope was published in the journal Nature in 1999, in which children who slept with a night light were more likely to develop myopia later. At the time, it was conjectured that the dim light that passes through the eyelids would keep the eyes active. However, a year later, a new study concluded by combining two confounders: myopic parents are more likely to either have myopic children or use night lights for their children (Rottman, Ahn *et al.*, 2011). We can assume that the most significant limitation in causal inference is the need to suspect that one or multiple variables may be confounders and that we have enough data to identify, control, and adjust for them (Schneeweiss 2006, Gerhard 2008). As such, the identification of linear relationships between a given exposure and a given phenomenon (adverse or beneficial) would be desirable, but it is far from the reality in the evaluation of clinical cases in pharmacovigilance.

3. IMPUTATION AND CAUSALITY ASSESSMENT SYSTEMS

Evaluating the causal relationship between adverse events associated with drug exposure adds the scientific and academic interest, but fundamentally, the characterisation of the safety profile of the drugs, either before or after their marketing (Shakir and Layton 2002). As such, attribution of causality assumes a central role in decision-making processes, both at the micro-

(Schneeweiss 2006, Gerhard 2008). Como tal, a identificação de relações lineares entre uma determinada exposição e um determinado fenómeno (adverso ou benéfico) seria o desejável, mas está longe de ser a realidade na avaliação de casos clínicos em farmacovigilância.

3. SISTEMAS DE IMPUTAÇÃO E AVALIAÇÃO DE CAUSALIDADE

Avaliar a relação causal entre acontecimentos adversos associados à exposição a medicamentos, agrega em si mesmo o interesse científico e académico mas, fundamentalmente, a caracterização do perfil de segurança dos medicamentos, quer antes ou após a sua comercialização (Shakir and Layton 2002). Como tal a imputação de causalidade assume um papel central nos processos de tomada de decisão, tanto ao nível *micro* de prestação de cuidados de saúde individuais, como a nível *macro* nas tomadas de decisão regulamentar (Ralph Edwards 2017).

Austin Bradford Hill definiu em 1965 nove “viewpoints” que, desde então, têm ajudado a determinar se as associações epidemiológicas têm natureza causal, ou se são apenas meras associações estatísticas ou outras. Os critérios de Bradford Hill são a temporalidade, força de associação, consistência, especificidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia. Embora nem todos estes critérios possam ser aplicados aquando da avaliação e imputação de causalidade em farmacovigilância, sabemos que quantos mais critérios presentes, maior é a evidência que aponta para uma relação causal (Hill 1965, Shakir and Layton 2002).

A natureza subjetiva da avaliação de causalidade permite uma abrangência na interpretação dos critérios de Bradford Hill, resultando frequentemente naquilo que pode ser considerado um “esticar” do argumento para demonstrar a causalidade (Rawson 2016, Ralph Edwards 2017).

Entre as dezenas de métodos que têm vindo a ser propostos para a imputação de causalidade, podemos dividi-los em três categorias (Karch and Lasagna 1977, Naranjo, Busto *et al.*, 1981, Jones 1982, Jones 1987, Agbabiaka, Savović *et al.*, 2008, Rodrigues, Ferreira-Santos *et al.*, 2018, INFARMED 2019):

- **Abordagens probabilísticas:** são baseadas no teorema de Bayes e recorrem aos dados do caso clínico para transformar uma estimativa prévia (com base em dados epidemiológicos já conhecidos) numa estimativa baseada nos dados conhecidos para aquele caso clínico sob análise;
- **Algoritmos operativos:** recorrem a árvores decisionais ou pontuações ponderadas, sendo o resultado expresso em probabilidades do nexo de causalidade (expressões semiquantitativas ou qualitativas);
- **Opinião de peritos ou introspeção global:** baseia-se no raciocínio do diagnóstico diferencial clínico.

De facto, o método da introspeção global é a metodologia de imputação de causalidade mais utilizada, e foi adotada pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância desde a sua criação. Este método consiste numa adaptação da metodologia clínica do método do diagnóstico diferencial, tendo implícitos os

level of individual health care providers and at the macro level in regulatory decision-making (Ralph Edwards 2017).

Austin Bradford Hill defined nine “viewpoints” in 1965, which, since then, have helped to determine whether epidemiological associations are causal in nature, or whether they are just statistical or other associations. Bradford Hill’s criteria are temporality, strength of association, consistency, specificity, biological gradient, plausibility, coherence, experimental evidence, and analogy. Although not all these criteria can be applied when evaluating and imputing causality in pharmacovigilance, we know that the more criteria present, the greater the evidence pointing to a causal relationship (Hill 1965, Shakir and Layton 2002).

The subjective nature of the causality assessment allows for a comprehensive interpretation of the Bradford Hill criteria, often resulting in what can be considered a “stretching” of the argument to demonstrate causality (Rawson 2016, Ralph Edwards 2017).

Among the dozens of methods that have been proposed for imputation of causality, we can divide them into three categories (Karch and Lasagna 1977, Naranjo, Busto *et al.*, 1981, Jones 1982, Jones 1987, Agbabiaka, Savović *et al.*, 2008, Rodrigues, Ferreira-Santos *et al.*, 2018, INFARMED 2019):

- **Probabilistic approaches:** they are based on Bayes’ theorem and use clinical case data to transform a previous estimate (based on already known epidemiological data) into an estimate based on known data for that clinical case under analysis;
- **Operative algorithms:** use decision trees or weighted scores. The result is expressed in probabilities of the causal link (semi-quantitative or qualitative expressions);
- **Expert opinion or global introspection:** based on clinical differential diagnosis reasoning.

In fact, the global introspection method is the most used causality imputation methodology, and the National Pharmacovigilance System has adopted it since its creation. This method consists of an adaptation of the clinical methodology of the differential diagnosis method, having the Bradford Hill criteria implicit. This method is dependent on the clinical knowledge of the expert and expresses a clinical judgment about the causal relationship, considering the known clinical data. As a rule, it does not use a priori standardised instruments (Agbabiaka, Savović *et al.*, 2008).

Even so, and regardless of the method or formal instrument used for the assessment and imputation of causality in pharmacovigilance, the expert often applies, albeit implicitly, the global introspection methodology (INFARMED 2019).

4. CLINICAL IMPORTANCE OF CAUSALITY ASSESSMENT

A risk factor (e.g., taking a particular medication) is not necessarily a causal factor for ADR, but by contributing to the greater probability of its occurrence, it is closely associated with the concept of causality (Ralph Edwards 2017, Cabrita 2020).

Can the risk of a potential ADR be statistically significant but not clinically important? If the risk of a life-threatening ADR is statistically significant and three times more likely with drug

critérios de Bradford Hill. Este método está dependente do conhecimento clínico do perito e exprime um julgamento clínico sobre a relação de causalidade, tendo em conta os dados clínicos conhecidos. Por norma, não recorre *a priori* a instrumentos padronizados (Agbabiaka, Savović *et al.*, 2008).

Ainda assim, e independentemente do método ou instrumento formal utilizado para a avaliação e imputação de causalidade em farmacovigilância, é frequente o perito aplicar, ainda que implicitamente, a metodologia de introspeção global (INFARMED 2019).

4. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE

Um fator de risco (p. ex., a toma de um determinado medicamento) não é necessariamente um fator causal da RAM, mas ao contribuir para a maior probabilidade da sua ocorrência está intimamente associada ao conceito de causalidade (Ralph Edwards 2017, Cabrita 2020).

O risco de uma potencial RAM pode ser estatisticamente significativo, mas não ter importância clínica? Se o risco de uma RAM associada a risco de vida for estatisticamente significativo e três vezes mais provável com um medicamento A quando comparado com um medicamento B adequado, assumimos um risco relativo de 3 que, numa primeira impressão, parece grave.

No entanto, vamos assumir dois cenários diferentes:

- (i) um risco real de três casos por um milhão de indivíduos expostos ao medicamento A e um caso por um milhão de indivíduos expostos ao medicamento B;
- (ii) um risco de 3% nos indivíduos expostos ao medicamento A e de 1% nos indivíduos expostos ao medicamento B.

Assim, temos um risco atribuível (RA) de dois casos por milhão para o cenário i e um RA de 2% para o cenário ii. Assumindo o RA como o risco acrescido (ou "excesso de risco") de um desfecho com risco de vida por exposição ao fator de risco (e assumindo a exposição ao medicamento A como fator de risco), o cenário i pode não ser particularmente preocupante do ponto de vista clínico (apenas 2 casos por cada milhão de indivíduos expostos ao medicamento A), especialmente se o risco do desfecho com risco de vida provocado pela doença em tratamento for substancial. O mesmo já não se verifica para o cenário ii, onde um RA de 2% acarreta uma importância clínica acrescida.

Infelizmente, muitos estudos no campo da farmacoepidemiologia focam-se apenas e só na significância estatística, ao invés de um equilíbrio entre essa significância estatística e a real importância clínica da potencial associação causal exposição-efeito (Shakir and Layton 2002, Rosenberg, Bass *et al.*, 2012, Rawson 2016).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo da farmacovigilância não é apenas um exercício burocrático das autoridades reguladoras e das empresas farmacêuticas, mas está sobretudo preocupado com pequenas minorias estatísticas discrepantes, cujas experiências de RAM podem, de forma agregada, levantar precocemente novos sinais de segurança relacionados com os medicamentos. Ainda

A than with a suitable drug B, we assume a relative risk of 3, which appears serious on first impression.

However, let us assume two different scenarios:

- (i) an actual risk of three cases per million individuals exposed to drug A and one case per million individuals exposed to drug B;
- (ii) risk of 3% in individuals exposed to drug A and 1% in individuals exposed to drug B.

Thus, we have an attributable risk (AR) of two cases per million for scenario i and an RA of 2% for scenario ii. Assuming RA as the increased risk (or "excess risk") of a life-threatening outcome from exposure to a risk factor (and assuming exposure to drug A as a risk factor), scenario i may not be of particular concern from a clinical point of view (only 2 cases per million individuals exposed to drug A), especially if the risk of the life-threatening outcome caused by the disease being treated is substantial. The same is not valid for scenario ii, where an AR of 2% carries increased clinical importance.

Unfortunately, many studies in pharmacoepidemiology focus only on statistical significance rather than a balance between that statistical significance and the actual clinical importance of the potential causal association between exposure and effect (Shakir and Layton 2002, Rosenberg, Bass *et al.*, 2012, Rawson 2016).

5. FINAL CONSIDERATIONS

The aim of pharmacovigilance is not just a bureaucratic exercise by regulatory authorities and pharmaceutical companies but is primarily concerned with small outlier statistical minorities whose ADR experiences may, in aggregate, raise early new drug-related safety signals. Still, statistical significance cannot, at any time, be replaced by clinical reasoning and existing evidence about potential causal associations.

The adequate choice of quality assessment methods and instruments and causal imputation are fundamental aspects of the scientific rigour of an area governed by the difficulty of controlling for the unknown. Even so, appropriate knowledge and clinical support remain irreplaceable tools in the routine activity of pharmacovigilance in controlling confounding in the act of evaluating and imputing causality.

ACKNOWLEDGEMENT

This manuscript was supported by the PhD scholarship 2020.10231.BD (DOCTORATES 4 COVID-19), funded by Portuguese national funds and Community funds from the European Social Fund (ESF) through FCT – *Fundação para a Ciência e a Tecnologia* (Portugal).

assim, a significância estatística não pode, em momento algum, ser substituída pelo raciocínio clínico e pela evidência existente sobre potenciais associações causais.

A escolha adequada dos métodos e instrumentos de qualidade de avaliação e imputação de causalidade são aspetos fundamentais no rigor científico de uma área que se rege pela dificuldade de controlar para o desconhecido. Ainda assim, o conhecimento e suporte clínico apropriados continuam a ser instrumentos insubstituíveis na atividade de rotina da farmacovigilância no controlo do confundimento no ato da avaliação e imputação de causalidade.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado por Fundos Nacionais e Comunitários do Fundo Social Europeu (FSE) através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Portugal), no âmbito da bolsa de doutoramento 2020.10231.BD (DOCTORATES 4 COVID-19) de Renato Ferreira-da-Silva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Agbabiaka TB, Savović J, and Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* **31**(1): 21-37, 2008.
- Best WR. Chloramphenicol-Associated Blood Dyscrasias: A Review of Cases Submitted to the American Medical Association Registry. *JAMA* **201**: 181-188, 1967.
- Cabrita J. A farmacoepidemiologia e a avaliação do benefício/risco de medicamento, Lisbon International Press, 2020.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *British medical journal* **2**(4682): 739-748, 1950.
- Geiling EMK, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning: a clinical and experimental correlation: final report. *Journal of the American Medical Association* **111**(10): 919-926, 1938.
- Gerhard T. Bias: considerations for research practice. *Am J Health Syst Pharm* **65**(22): 2159-2168, 2008.
- Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation?. *Proc R Soc Med* **58**(5): 295-300, 1965.
- INFARMED, IP. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. 2019.
- Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health* **5**(2): 58-67, 1982.
- Jones JK. A Bayesian approach to causality assessment. *Psychopharmacol Bull* **23**(3): 395-399, 1987.
- Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* **21**(3): 247-254, 1977.
- McBride WG. "Thalidomide and Congenital Abnormalities." *The Lancet* **278**(7216): 1358, 1961.
- Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med* **267**: 1238-1244, 1962.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. "A method for estimating the probability of adverse drug reactions." *Clin Pharmacol Ther* **30**(2): 239-245, 1981.
- Pearl J, Mackenzie D. *The Book of why: The New Science of Cause and Effect*, Penguin Books. 2019.
- Ralph Edwards I. Causality Assessment in Pharmacovigilance: Still a Challenge. *Drug Saf* **40**(5): 365-372, 2017.
- Rawson NSB. *Drug Safety*, FriesenPress. 2016.
- Rodrigues PP, Ferreira-Santos D, Silva A, Polonia J, Ribeiro-Vaz I. Causality assessment of adverse drug reaction reports using an expert-

- defined Bayesian network. *Artif Intell Med* **91**: 12-22, 2018.
- Rosenberg EI, Bass PF, Davidson RA. Arriving at correct conclusions: the importance of association, causality, and clinical significance. *South Med J* **105**(3): 161-166, 2012.
- Rottman B, Ahn WK, Luhmann C. When and how do people reason about unobserved causes?: 150-183, 2011.
- Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **15**(5): 291-303, 2006.
- Schrek R, Baker LA, Ballard GP, Dolgoff S. Tobacco smoking as an etiologic factor in disease; cancer. *Cancer Res* **10**(1): 49-58, 1956.
- Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf* **25**(6): 467-471, 2022.
- Spitzer WO, Bruppacher R. Pharmacoepidemiology: a basic science for drug administration and drug safety. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* **71**(5): 363-365, 1996.
- Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. *Pharmacoepidemiology*, Wiley. 2019.
- Sturmer T, Wang T, Golightly YM, Keil A, Lund JL, Jonsson Funk M. Methodological considerations when analysing and interpreting real-world data. *Rheumatology (Oxford)* **59**(1): 14-25, 2020.
- Wolman B. Fatal aplastic anaemia after chloramphenicol. *British medical journal* **2**(4781): 426-427, 1952.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* **143**(4): 329-336, 1950.