

Causalidade e epidemiologia

Ronir Raggio Luiz
Claudio José Struchiner

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

LUIZ, RR., and STRUCHINER, CJ. *Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 112 p. ISBN 85-7541-010-5. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this chapter, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste capítulo, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de este capítulo, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

Causalidade e Epidemiologia

A epidemiologia, como ciência preocupada com a freqüência, a distribuição e os ‘determinantes’ das doenças que acometem a população, tem desenvolvido procedimentos metodológicos baseados em modelos estatísticos que buscam identificar a etiologia das doenças. Esses modelos são, entretanto, dependentes de pressupostos que muitas vezes não podem ser checados com base em dados observados. O conceito de validade tem, portanto, um papel-chave na avaliação dos efeitos causais. Por sua vez, a validade sobre a existência de uma relação de causa e efeito entre uma doença e um fator de risco é dependente das características de cada desenho de estudo que a epidemiologia utiliza.

Segundo Rothman & Greenland (1998), uma causa pode ser entendida como qualquer evento, condição ou característica que desempenhe uma função essencial na ocorrência da doença. Observa-se, ainda, que causalidade é um conceito relativo, devendo ser compreendido em relação a alternativas concebíveis. Isto é, o efeito de uma causa é sempre relativo a uma outra causa. A expressão ‘A causa B’ significa que A é a causa de B relativa a alguma outra causa que, freqüentemente, se refere à condição ‘não A’ (Holland, 1986). Por exemplo, ao se falar que história de tabagismo inveterado é uma causa para câncer de pulmão, é necessário especificar a causa alternativa, que pode ser, por exemplo, tabagismo recente ou não tabagismo.

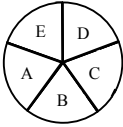
Ainda em relação à questão conceitual de causa, a epidemiologia tem trilhado um caminho que passa pela filosofia da ciência. São vários os auto-

res que seguem essa linha. O trabalho de Rothman (1988) agrega ensaios e comentários de diversos autores sobre causalidade sob a ótica filosófica, discutindo questões ligadas à lógica da causalidade e à teoria da refutação de Popper. Entretanto, o processo de identificação de um suposto agente causal pode ser simplificado utilizando-se uma abordagem mais pragmática, sem a necessidade de um aprofundamento na questão teórico-conceitual intrínseca à noção de causa. Além disso, enquanto os cientistas em geral consideram associações causais como etapas do processo de conhecimento da epidemiologia e da história natural da doença, profissionais envolvidos diretamente com a prevenção das doenças necessitam, para suas ações, de conclusões rápidas, tão logo alguma evidência tenha sido atingida.

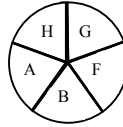
A questão causal no ambiente epidemiológico tem sido apresentada também de uma forma determinística, observando-se, entretanto, que a ocorrência de uma doença em geral não está associada exclusivamente a uma única causa. Para ocorrência da doença, é necessário um conjunto de causas componentes. Rothman & Greenland (1998) definem causa suficiente como um conjunto de eventos e condições mínimos que inevitavelmente acarreta a ocorrência de doença, no qual ‘mínimo’ implica que não se pode prescindir de nenhum dos eventos ou condições componentes. Nota-se ainda que, para a ocorrência de uma determinada doença, pode haver diversos conjuntos de causas suficientes. Algumas causas componentes, quando presentes em todas as causas suficientes alternativas, são chamadas causas necessárias. Outras, para serem identificadas, dependem da interação com outras causas componentes. A Figura 1 ilustra esse modelo, no qual se observam três causas suficientes, sendo A uma causa necessária. Um modelo de causalidade com essas características, isto é, fundamentado na classificação dos mecanismos que precedem a resposta, diferentemente do modelo a ser discutido, que se baseia na classificação de respostas individuais à exposição, tem sido conhecido como modelo de Rothman ou modelo de causas suficiente/componente (Greenland, 1995).

Figura 1 – Exemplo do modelo de causalidade de Rothman para uma particular doença

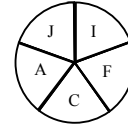
Causa Suficiente I



Causa Suficiente II



Causa Suficiente III



Muitas causas que são de interesse da epidemiologia, embora não sejam suficientes, são componentes de causas suficientes. Dispor de água não tratada não é suficiente para o surgimento de doenças diarréicas e fumar não é suficiente para produzir câncer de pulmão, mas ambas são causas componentes de causas suficientes. Observa-se, ainda, que a identificação completa de todas as causas componentes de uma determinada causa suficiente, mesmo que seja possível e viável, não é fundamental se o objetivo é a prevenção da doença. Por exemplo, mesmo não sendo capaz de identificar todas as causas componentes de uma dada causa suficiente para câncer de pulmão, entre as quais está o hábito de fumar, é possível prevenir aqueles casos que resultariam desta causa suficiente pela remoção do fumo da constelação de causas componentes (Rothman, 1976).

O fato é que a maioria ou mesmo todos os componentes de uma causa suficiente são desconhecidos. Exigem-se, portanto, hipóteses específicas e modelos apropriados para que a avaliação dos efeitos observados possa ser atribuída a uma causa estabelecida. Além disso, o conhecimento biológico sobre uma proposição epidemiológica é freqüentemente raro, tornando-a, na maioria das vezes, uma mera afirmação de associação entre a exposição e a doença. Averiguar a existência de associação é tarefa bem familiar à estatística. A passagem da atribuição de associação entre a exposição (suposto agente causal) e a doença para atribuição de causa tem sido a tônica da discussão

sobre causalidade. A partir da incorporação das idéias de Rubin, traduzidas no chamado Modelo de Rubin, uma nova lógica pode ser desenvolvida.

Historicamente, a primeira tentativa formal para identificação das causas de uma doença se deu com a formulação, em 1890, do que foi chamado de Postulados de Henle-Koch (Evans, 1978). Tais postulados satisfaziam a necessidade de se estabelecer regras que guiassem a investigação de bactérias como possíveis agentes causais (Yerushalmy & Palmer, 1959). Basicamente, estabeleciam os seguintes critérios para o organismo patogênico:

- deve estar presente em todos os casos da doença em questão;
- não deve ocorrer nem de forma casual nem de forma patogênica em outra doença;
- isolado do corpo e crescido em cultura pura, deve induzir a doença quando inoculado em suscetíveis.

Foi observado, inclusive por Koch, que para a identificação de um suposto agente causal não era necessário que todos os critérios fossem satisfeitos e que apenas os dois primeiros já eram suficientes. Ou seja, o cumprimento dos postulados fornecia razoáveis elementos para aceitar a hipótese de causalidade do suposto agente, enquanto o seu descumprimento não deveria excluir tal hipótese.

Apesar de suas limitações, que os tornavam não aplicáveis a todas as doenças bacterianas e eventualmente não aplicáveis às doenças viróticas e parasitárias, esses postulados serviram de base para que a discussão sobre a etiologia das doenças, considerando-se suas especificidades, fosse ampliada. Assim, à medida que o conhecimento sobre as doenças crescia, como, por exemplo, identificando-se novos vírus e suas respectivas características biológicas, tempo de incubação e possibilidade de imunidade, os postulados de Henle-Koch foram sendo testados e modificados. As modificações consistiam, basicamente, na incorporação de novas restrições para que a atribuição de causalidade servisse a todas as doenças, inclusive as crônicas.

As modificações culminaram com os critérios estabelecidos por Hill em 1965. Identificada uma associação entre exposição e doença, ele sugeriu que os seguintes aspectos fossem considerados na tentativa de se distinguir uma associação causal de uma não-causal:

- **FORÇA DA ASSOCIAÇÃO** – uma associação será tão mais forte quanto mais distante do valor de nulidade estiver a medida de efeito de interesse calculada.² O argumento é que uma associação forte tem mais chance de ser causal do que uma associação fraca. Isso porque se ela se deveu a algum viés; então, muito provavelmente, este viés seria evidente. Associações fracas, contudo, são mais prováveis de serem explicadas por vieses não detectados. Entretanto, uma associação fraca não descarta a hipótese de causalidade. Outra característica importante é que a força de uma associação não é um aspecto compatível biologicamente, e sim uma característica que depende da prevalência das outras causas componentes. Uma forte associação de determinada causa pode indicar simplesmente que esta causa é pouco prevalente em relação às outras e não possuir, assim, significado biológico importante (Rothman & Greenland, 1998).
- **CONSISTÊNCIA** – a consistência se refere à repetição dos achados para diferentes populações. Resultados similares reforçam a hipótese de causalidade.
- **ESPECIFICIDADE** – uma causa é específica para um determinado efeito se a introdução de um suposto fator causal é seguido da ocorrência do efeito e sua remoção implica que tal efeito não ocorra. Em razão do fato de que muitos fatores implicam muitos efeitos e praticamente todas as doenças têm múltiplas causas, a especificidade de uma asso-

² Uma medida de efeito é uma comparação (diferença ou razão) entre medidas de frequência de doença (prevalências, riscos, taxas ou *odds*) calculada para dois grupos, freqüentemente expostos e não expostos a determinado fator sob investigação causal.

ciação respalda uma interpretação causal, mas sua falta não deve ser indicação de não-causalidade.

- **TEMPORALIDADE** – a causa deve necessariamente preceder o efeito. Os estudos transversais e retrospectivos muitas vezes carecem dessa evidência, dificultando uma atribuição de causalidade.
- **GRADIENTE BIOLÓGICO** – este aspecto refere-se à presença de uma curva dose-resposta. Observar uma frequência crescente de ocorrência de doença à medida que se aumenta a dose ou o nível da exposição reforça a hipótese de causalidade. Entretanto, a observação de um efeito dose-resposta pode ser devida completamente a algum viés.
- **PLAUSIBILIDADE** – se o efeito hipotetizado é plausível diante do conhecimento biológico vigente, a interpretação causal é fortalecida. No entanto, plausibilidade biológica não pode ser exigida, uma vez que depende do conhecimento disponível à época da investigação. Em geral, quanto menos se conhece a respeito da etiologia da doença e doenças similares, menos segurança se tem para rejeitar uma interpretação causal com base neste critério (Kleibaum et al., 1982).
- **COERÊNCIA** – o critério de coerência é satisfeito quando a associação encontrada não entra em conflito com o que é conhecido sobre a história natural e a biologia da doença. Nota-se que este critério combina aspectos dos critérios de consistência e plausibilidade biológica. Ele mereceu especial atenção em recente trabalho (Rosembaum, 1994), no qual se buscou quantificar a evidência fornecida por uma associação coerente.
- **EVIDÊNCIA EXPERIMENTAL** – é conhecido o poder da experimentação na avaliação de causalidade. Entretanto, a obtenção de tal evidência é raramente disponível em estudos envolvendo populações humanas devido, principalmente, a questões éticas.

- ANALOGIA – uma analogia simples pode aumentar a credibilidade para uma atribuição de causalidade. Por exemplo, se é conhecido que certa droga causa má-formação congênita, talvez uma outra similar que se está estudando também poderia, por analogia, apresentar o mesmo efeito.

À exceção do critério de temporalidade, nenhum outro desses nove critérios de evidência epidemiológica sugeridos por Hill (1965) deve ser exigido como condição *sine qua non* para julgar se uma associação é causal. Pode-se dizer também que eventualmente os critérios de evidência experimental e analogia são irrelevantes e o de especificidade, impróprio. Holland (1986) agrupa os critérios de plausibilidade, coerência e analogia por entender que os três se referem aos conhecimentos adquiridos até a época do estudo. Essa abordagem é, pois, condicionada a aspectos e critérios que na maioria das vezes não são nem necessários nem suficientes. Quando são satisfeitos reforçam a hipótese de causalidade, mas quando isso não ocorre, não se deve descartá-la.

De modo diferente, a abordagem estatística sobre causalidade baseia-se na formulação de um modelo construído sob uma ótica contrafactual,³ na qual são estabelecidas hipóteses que procuram viabilizar a inferência causal. A dificuldade está, pois, na verificação de tais hipóteses, nem sempre passíveis de serem testadas por meio dos dados observados. A validade de algumas hipóteses não testáveis, por sua vez, depende do nível de convencimento que o analista consegue obter, para si próprio e para os outros, com base em uma cuidadosa análise de cada situação em particular. Sendo assim, é de grande valia que as hipóteses não testáveis adjacentes ao modelo estejam explicitadas, para que possam ser analisadas criticamente.

³ Construído sob uma ótica contrafactual significa que o modelo é fundamentado em valores hipotéticos, isto é, em valores que não são efetivamente observados.

