

Epidemiologia, estatística, filosofia e matemática

Claudio José Struchiner
M. Elizabeth Halloran
Robert C. Brunet
Eduardo Massad

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

VERAS, RP., *et al.*, orgs. *Epidemiologia: contextos e pluralidade* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1998. 172 p. EpidemioLógica series, n°4. ISBN 85-85676-54-X. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



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

Todo o conteúdo deste trabalho, 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 esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

EPIDEMIOLOGIA, ESTATÍSTICA, FILOSOFIA E MATEMÁTICA

*Claudio José Struchiner, M. Elizabeth Halloran,
Robert C. Brunet & Eduardo Massad*

INTRODUÇÃO

Os fatores potenciais que contribuem para a falta de validade quando da avaliação do impacto epidemiológico de intervenções de saúde, em particular vacinas, incluem o complexo papel desempenhado pelos mecanismos imunes, suas implicações para a proteção no nível da população ('imunidade de rebanho' - *herd immunity*) e os vários mecanismos de transmissão de doenças (direto, sexual, mediado por vetores etc.). A inter-relação desses vários aspectos implica o fato de que a infecção de uma pessoa seja dependente da manifestação da infecção em outros indivíduos. A aplicação de princípios gerais de validade em estudos epidemiológicos é discutida por Miettinen (1985) e Rothman (1986), entre outros. Greenwood & Yule (1915), Orenstein et al. (1988) e Comstock (1990) revisam princípios de validade úteis para a avaliação de vacinas no campo. Struchiner et al. (1990), Halloran & Struchiner (1991,1995) e Struchiner & Halloran (1994) introduzem a

definição de medidas de eficácia, discriminando entre efeitos diretos e indiretos de uma intervenção, e explicitam a necessidade de levar em conta a estrutura da infecção dependente entre indivíduos no desenho de estudos epidemiológicos para avaliar intervenções de saúde.

INFERÊNCIA CAUSAL EM DOENÇAS INFECCIOSAS

INFERÊNCIA CAUSAL

Estatísticos e filósofos sempre se preocuparam com a interpretação das relações causais nos estudos observacionais. Os pontos cruciais aqui relacionam-se à especificação das condições sob as quais dados não-experimentais permitam estimar efeitos do tipo daqueles revelados pela experimentação. Rubin (Holland, 1986) defendeu um modelo de inferência causal baseado em como seria o resultado (*outcome*) potencial num indivíduo submetido a cada um dos diferentes tratamentos sob estudo. O problema fundamental de tal modelo é que somente um dos resultados potenciais é observável.

O modelo de Rubin propõe uma solução estatística para o problema, tornando explícito um conjunto adequado de pressupostos, alguns dos quais não são passíveis de teste. A independência entre o resultado, em um indivíduo, do tratamento indicado e os resultados relativos a outros indivíduos está entre os pressupostos comumente adotados. A abordagem é conhecida no âmbito das discussões filosóficas contemporâneas da causalidade como a lógica dos contrafactuais (Glymor, 1986), que difere da lógica formal em muitos aspectos importantes: os contrafactuais podem ser logicamente falsos; e os contrafactuais podem logicamente conter um ao outro e diferir de condicionantes materiais ordinárias. Em doenças infecciosas, a transmissão de um hospedeiro para outro depende de quem está infectado na população e a pressuposição crucial da independência é freqüentemente violada. Nesse contexto, as indesejáveis propriedades da lógica dos contrafactuais tornam-se evidentes.

Uma abordagem equivalente à de Rubin é a proposta por Pratt & Schlaifer (1984). Os componentes de seu modelo incluem os conceitos distintos da lei e da regressão estocásticas e os conceitos distintos de fatores e concomitantes. Os problemas enfrentados por um cientista que tenta distinguir entre uma lei estocástica e a associação estatística são, então, ilustrados por um drama em que atuam três atores: a natureza, o ‘traquinas’ (*prankster*) e o cientista. Nessa dramatização, as fontes comuns de falta de validade em estudos de inferência causal são determinadas pela forma como o traquinas seleciona unidades experimentais, indica tratamento a unidades e registra dados.

DOENÇAS INFECCIOSAS

Struchiner & Halloran (1994; 1995) formulam a base teórica para a analogia entre inferência causal e a avaliação da eficácia dos programas de intervenção para doenças infecciosas. Os principais pontos abordados por eles são:

- Equivalência (faculdade de serem intercambiáveis)

Em qualquer estudo epidemiológico concebido para avaliar o efeito de um certo tratamento sobre um resultado de interesse, os grupos de comparação devem assemelhar-se com relação a todos os aspectos materiais, à exceção do seu *status* quanto ao tratamento. Em outras palavras, eles devem ser intercambiáveis. A faculdade de serem intercambiáveis pode ser parcial ou completa. A primeira garante que seria possível descrever a ocorrência da manifestação de interesse entre os indivíduos tratados, não tivessem eles sido tratados, tomando-se por base os dados observados nos não-tratados. A equivalência completa garante, em acréscimo, que seria possível descrever a ocorrência do resultado de interesse entre os indivíduos não-tratados, tivessem eles estado sob tratamento, com base nos dados observados no grupo sob tratamento. A alocação aleatória de tratamento em indivíduos e o caráter duplo-cego do estudo não restauram, necessariamente, a equivalência. Contudo, ambos os mecanismos evitam vícios (*bias*) estatísticos.

- Exposição idêntica ao contágio

Para que se alcance a equivalência é necessário, entre outras coisas, garantir idêntica exposição ao contágio em ambos os grupos sob tratamento (Halloran & Struchiner, 1995). A exigência de comparabilidade de exposição ao contágio é específica dos estudos epidemiológicos em doenças infecciosas e de uma obtenção mais sutil. É possível definir diferentes medidas de impacto de um programa de intervenção levando em conta a exposição ao contágio nos grupos tratados e não-tratados. Esquemáticamente, a exposição ao contágio pode ser idêntica e conhecida, idêntica e desconhecida, diferente e conhecida, e diferente e desconhecida em ambos os grupos sob tratamento.

- Perfis idênticos para imunidade naturalmente adquirida

A exposição passada ao contágio determina o perfil imune de uma população. Idealmente, ambos os grupos sob tratamento deveriam apresentar a mesma distribuição de imunidade naturalmente adquirida. Contudo, este requisito não é suficiente para definir precisamente o impacto de uma medida de controle numa população. De modo análogo à discussão sobre exposição ao contágio, podemos definir, esquemáticamente, pelo menos quatro situações de comparação: o perfil imune é igual e conhecido em ambos os grupos; igual e desconhecido; diferente e conhecido; e diferente e desconhecido. Muitas avaliações de efeito descrevem, de fato, uma combinação de três conceitos simultaneamente: efeito biológico, exposição ao contágio e o perfil imune basal (*baseline*). Para a comparabilidade e precisão, melhor seria desenvolver avaliações de efeito que discriminam entre os vários conceitos.

DESENHOS DE ESTUDO, MODELOS ESTATÍSTICOS E MATEMÁTICOS

As avaliações correntes de efeito podem ser aperfeiçoadas de diferentes modos. Primeiro, é possível limitar-se à exposição ao contágio mediante o uso de desenhos de estudo específicos, que conduzem à estimativa de taxas de ataque secundário. Em segundo lugar, é possível adequar modelos estatísticos aos dados ou desenvolver modelos matemáticos que traduzam conceitos

biológicos e, com isso, controlar a exposição à infecção ou a distribuição prévia do perfil imune. Exemplos dessa abordagem podem ser encontrados em Struchiner et al. (1989), Halloran et al. (1989) e Struchiner et al. (1990).

OBSERVAÇÕES FINAIS

As avaliações habituais de eficácia, utilizadas para descrever o impacto de intervenções dirigidas às doenças endêmicas, carecem de precisão. Essas avaliações na verdade descrevem vários conceitos simultaneamente. Seguindo a tradição epidemiológica referente às doenças crônicas, é usual que os dados sejam coletados, de modo a aperfeiçoar a estimativa de tais medidas, mediante o controle de fatores potenciais de confusão (*confounders*), ou que se utilizem, então, de estratégias de desenho de estudo (randomização e procedimentos duplo-cego) de modo a garantir a validade em nível do desenho. Entretanto, devido à estrutura de dependência da alocação de tratamento e ao fenômeno sob observação decorrente da própria natureza dos mecanismos de transmissão das doenças infecciosas, essas abordagens não são suficientes. Modelos de inferência causal baseados na lógica dos contrafactuais podem ajudar a entender os estudos observacionais e o significado de avaliações de efeito deles derivadas. Essa abordagem assinala a necessidade adicional de controle quanto à exposição ao contágio e aos perfis imunes determinados pela transmissão basal. Tal objetivo pode ser alcançado pelo uso de modelos estatísticos e matemáticos, ou pelo desenvolvimento de desenhos de estudo especificamente concebidos, de modo a levar em conta a transmissão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COMSTOCK, G. W. Vaccine evaluation by case-control or prospective studies. *American Journal of Epidemiology*, 131:205-207, 1990.

- GLYMOUR, C. Comment: statistics and metaphysics. *Journal of American Statistics Association*, 81:964-966, 1986.
- GREENWOOD, M. & YULE, U. G. The statistics of anti-typhoid and anti-cholera inoculations, and the interpretation of such statistics in general. *Proceedings of the Royal Society Medicine.*, 8 (part 2):113-194, 1915.
- HALLORAN, M. E.; STRUCHINER, C. J. & SPIELMAN, A. Modeling malaria vaccines. II. Population effects of stage-specific malaria vaccines dependent on natural boosting. *Math Biosci*, 94:115-149, 1989.
- HALLORAN, M. E. & STRUCHINER, C. J. Study designs for dependent happenings. *Epidemiology*, 2:331-338, 1991.
- HALLORAN, M. E. & STRUCHINER, C. J. Causal inference in infectious diseases. *Epidemiology*, 6:142-151, 1995.
- HOLLAND, P. W. Statistics and causal inference (with discussion). *Journal of American Statistics Association* ., 81:945-960, 1986.
- MIETTINEN, O. S. *Theoretical Epidemiology: principles of occurrence research in medicine*. New York: John Wiley & Sons, 1985.
- ORENSTEIN, W. A.; BERNIER, R. H. & HINMAN, A. R. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiologic Reviews*, 10:212-241, 1988.
- PRATTI, J. W. & SCHLAIFER, R. On the nature and discovery of structure (with discussion). *Journal of American Statistics Association*, 79:9-21, 1984.
- ROTHMAN, K. J. *Modern Epidemiology*. Boston: Little Brown, 1986.
- STRUCHINER, C. J. & HALLORAN, M. E. Malaria vaccines. Lessons from field trials. *Cadernos de Saúde Pública*, 10 (supl. 2):310-326, 1994.
- STRUCHINER, C. J.; HALLORAN, M. E. & SPIELMAN, A. Modeling malaria vaccines. I. New uses for old ideas. *Math Biosci*, 94:87-113, 1989.
- STRUCHINER, C. J. et al. The behavior of common measures of association used to assess a vaccination program under complex disease transmission patterns: a computer simulation study of malaria vaccines. *International Journal of Epidemiology*, 19:187-196, 1990.