

# Epidemiologia Básica

2ª edição

**R. Bonita**  
**R. Beaglehole**  
**T. Kjellström**



<i>Título em inglês:</i>	Basic Epidemiology
<i>Título em português:</i>	Epidemiologia Básica
<i>Autores:</i>	R. Bonita, R. Beaglehole, T. Kjellström
<i>Tradução e Revisão científica:</i>	Dr. Juraci A. Cesar
<i>Revisão de português:</i>	Elvira Castanon
<i>Diagramação:</i>	Rodrigo S. dos Santos
<i>Capa:</i>	Gilberto R. Salomão

Publicado pela Organização Mundial da Saúde em 2006, sob o título BASIC EPIDEMIOLOGY, 2<sup>nd</sup> edition.

Copyright © World Health Organization, 2006

O Diretor Geral da Organização Mundial da Saúde garante os direitos autorais da tradução para uma edição em português à Livraria Santos Editora Comércio e Importação Ltda., a qual é exclusivamente responsável pela edição em português.

© Livraria Santos Editora Com. Imp. Ltda.

1<sup>a</sup> Edição, 1996

1<sup>a</sup> Reimpressão, 2007

2<sup>a</sup> Edição, 2010

Todos os direitos reservados. Este livro, ou qualquer uma de suas partes, não pode ser reproduzido, armazenado em meios recuperáveis, ou transmitido em qualquer forma ou meio eletrônico, mecânico ou fotocopiado, sem a permissão prévia e escrita do editor.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

---

B699e

2.ed.

Bonita, R.

Epidemiologia básica / R. Bonita, R. Beaglehole, T. Kjellström; [tradução e revisão científica Juraci A. Cesar]. - 2.ed. - São Paulo, Santos. 2010

213p. : il.

Tradução de: Basic epidemiology, 2nd. ed.

Contém questões e respectivas respostas

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-7288-839-4

1. Epidemiologia. 2. Saúde pública. I. Beaglehole, R. II. Kjellström, Tord. III. Título.

10-0471.

CDD: 614.4

CDU: 616-036.22

---



Rua Dona Brígida, 701 | Vila Mariana  
 Tel.: 11 5080-0770 | Fax: 11 5080-0789  
 04111-081 | São Paulo | SP  
[www.grupogen.com.br](http://www.grupogen.com.br)

# Causalidade em epidemiologia

### Mensagens-chave

- O estudo dos fatores causais das doenças e agravos à saúde é fundamental para a epidemiologia;
- Raramente os desfechos em saúde são determinados por uma única causa;
- Os fatores causais podem ser organizados em uma ordem hierárquica, desde o mais proximal até o mais distal fator socioeconômico;
- Os critérios usados para avaliar evidências de causalidade incluem: relação temporal, plausibilidade, consistência, força, relação dose-resposta, reversibilidade e delineamento do estudo.

O principal objetivo da epidemiologia é prevenir doenças e promover saúde. Para que isso seja possível, é necessário conhecer as causas das doenças e agravos à saúde e as maneiras pelas quais podem ser modificados. Este capítulo descreverá a abordagem epidemiológica para a determinação da causalidade.

## O conceito de causa

O entendimento das causas das doenças e agravos à saúde é importante não apenas para a prevenção, mas também para o correto diagnóstico e tratamento. O conceito de causa é fonte de muita controvérsia em epidemiologia. O processo pelo qual se faz inferência causal – julgamento ligando possíveis causas e seus desfechos – é o principal tema da filosofia geral da ciência, e o conceito de causa tem diferentes significados em diferentes contextos.

### Causa suficiente ou necessária

A causa de uma doença ou agravo à saúde é um evento, condição, característica ou uma combinação desses fatores que desempenham um papel importante no desenvolvimento de um desfecho em saúde. Logicamente, uma causa deve preceder o efeito (desfecho). Uma causa é dita como sendo suficiente quando ela inevitavelmente produz ou inicia um desfecho, e é dita necessária se o desfecho não pode acontecer na sua ausência. Algumas doenças são causadas por características genéticas individuais, enquanto outras causas interagem com fatores genéticos para tornar certos indivíduos mais vulneráveis do que outros. O termo causa ambiental é frequentemente usado para distinguir essas outras causas dos fatores genéticos. Geralmente, existe algum componente genético e ambiental em cada mecanismo causal.

### Múltiplos fatores

Uma causa suficiente não é necessariamente um fator único, mas quase sempre compreende diversos componentes (causalidade multifatorial). Geralmente, não é necessário identificar todos os componentes de uma causa suficiente para que sejam implementadas medidas preventivas efetivas, uma vez que a remoção de um componente pode interferir na ação dos demais componentes e assim prevenir a ocorrência da doença ou agravo. Por exemplo, o tabagismo é um componente das causas suficientes que ocasiona o câncer de pulmão. O tabagismo não é suficiente, por si só, para produzir a doença. Algumas pessoas fumam durante 50 anos e não desenvolvem câncer de pulmão. Outros fatores, a maioria desconhecidos, estão envolvidos, e características genéticas podem desempenhar um papel importante. Entretanto, a interrupção do tabagismo reduz de forma significativa o número de casos de câncer de pulmão na população, mesmo que a prevalência dos demais componentes não se modifique (Figura 1.2).

### Fração atribuível

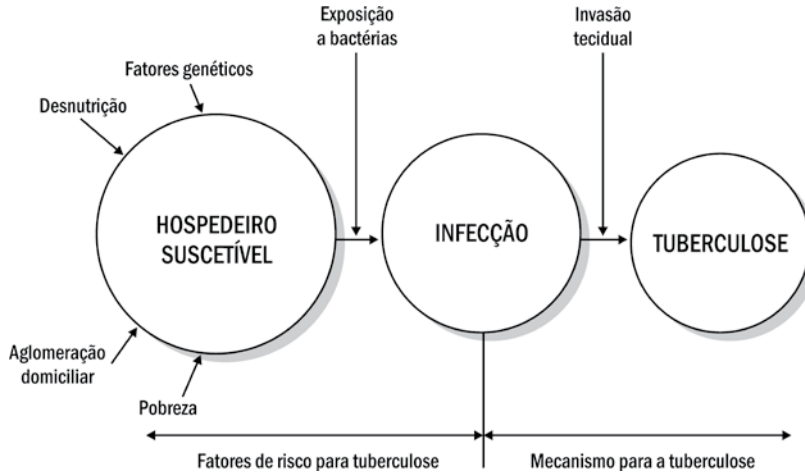
A fração atribuível (ver Capítulo 2) pode ser usada para quantificar o possível impacto preventivo da eliminação de um agente causal específico. Por exemplo, a Tabela 1.2 mostra o que seria esperado se os trabalhadores fumantes expostos ao asbesto nunca tivessem fumado ou sido expostos ao asbesto. Se os trabalhadores nunca tivessem fumado, a mortalidade por câncer de pulmão seria reduzida de 602 por 100 mil para 58 por 100 mil (uma redução de 90%); se eles nunca tivessem sido expostos ao asbesto, mas fumassem, a redução na taxa de mortalidade seria de 602 para 123 por 100 mil (uma redução de 80%). (A questão de estudo 5.3 irá explorar em maiores detalhes esta situação).

## Causa suficiente e necessária

Cada causa suficiente tem uma causa necessária como seu componente. Por exemplo, em um estudo sobre um surto de intoxicação alimentar pode ser encontrado que uma salada de galinha e uma sobremesa cremosa foram causas suficientes para diarreia por salmonela. No entanto, a ingestão da bactéria *Salmonella* é uma causa necessária para o desenvolvimento dessa doença. Da mesma forma, existem diferentes componentes para a ocorrência de tuberculose, mas a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é uma causa necessária (Figura 5.1). Um fator causal por si só, frequentemente, não é nem necessário, nem suficiente, como, por exemplo, o tabagismo como um fator de risco para a ocorrência de doença cerebrovascular.

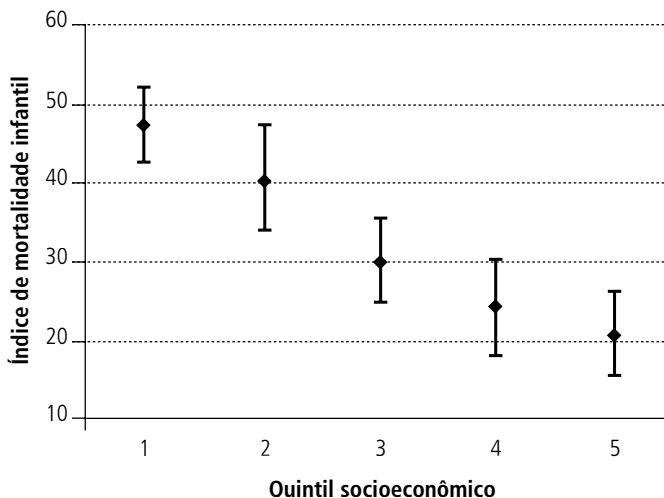
Em epidemiologia, geralmente, a investigação parte de uma doença em busca das suas causas, apesar de também ser possível começar com a causa potencial (por exemplo, poluição do ar) e investigar seus efeitos. A epidemiologia engloba um vasto conjunto de relações. Por exemplo, a classe social está associada a uma gama enorme de problemas de saúde. O baixo nível socioeconômico, medido pela renda, escolaridade, condições de moradia e ocupação torna o indivíduo mais suscetível a uma condição pior de saúde, mais do que a uma condição específica. Um conjunto de causas específicas pode explicar o motivo pelo qual as pessoas de nível socioeconômico mais baixo apresentam piores condições de saúde como, por exemplo, a exposição excessiva a agentes infecciosos devido à aglomeração domiciliar, falta de acesso à água tratada e ao saneamento, alimentação insuficiente e contaminada e piores condições de trabalho. Além disso, o fato de estarem na parte baixa da escala social já indica piores condições de saúde, mesmo quando todos os outros fatores são levados em consideração. Um exemplo da forte relação entre nível socioeconômico e saúde é apresentado na Figura 5.2.

Figura 5.1. Causas da tuberculose



## Cadeia causal

Os epidemiologistas têm sido criticados, particularmente pelos cientistas que trabalham com modelos experimentais, por não utilizarem o conceito de causa, no sentido de ser uma condição única para a ocorrência de doença. Tal visão restritiva sobre causalidade, não leva em consideração o fato de que as doenças geralmente têm múltiplos fatores causais. Frequentemente, as estratégias de prevenção precisam ser direcionadas simultaneamente em mais de um fator. Além disso, as causas podem ser conectadas a cadeias causais onde um fator leva a outro até que, eventualmente, o agente patogênico específico torna-se presente no organismo, causando dano. Isto pode, também, ser chamado de hierarquia de causas. Pesquisas de laboratório podem, por exemplo, sugerir que a causa básica da doença coronariana está relacionada a mecanismos celulares envolvidos na proliferação dos tecidos na parede dos vasos.

Figura 5.2. Taxa de mortalidade infantil e nível socioeconômico na República Islâmica do Irã<sup>4</sup>

Pesquisas que investigam o efeito de agentes patogênicos específicos são obviamente importantes, mas o conceito de causalidade precisa ser compreendido em um contexto epidemiológico mais amplo.

Sempre há chance de conseguir grandes progressos na prevenção de doenças intervindo sobre a causa mais remota ou distal. Foi possível prevenir os casos de cólera, décadas antes da identificação do micro-organismo responsável (Figura 5.3). Entretanto, vale lembrar que já em 1854 John Snow pensava que um organismo vivo fosse o responsável pela ocorrência dessa doença (Capítulo 9).

## Causas únicas e múltiplas

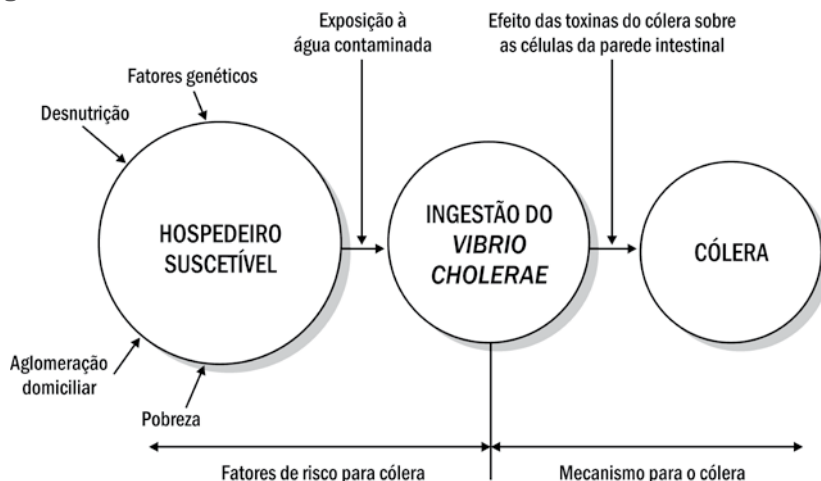
O trabalho de Pasteur sobre os micro-organismos levou à formulação, inicialmente por Henle e posteriormente por Koch, dos seguintes postulados para determinar se um organismo vivo específico causava uma doença em particular:

- O organismo deve estar presente em todos os casos da doença;
- O organismo deve ser capaz de ser isolado e crescer em cultura pura;
- O organismo deve, quando inoculado em um animal suscetível, causar a doença específica;
- O organismo deve, então, ser recuperado do animal e identificado.

O antraz foi a primeira doença a preencher todos esses critérios, os quais, desde então, foram úteis em muitas outras doenças infecciosas e, também, em intoxicações por agentes químicos.

Entretanto, para muitas doenças, tanto transmissíveis como não transmissíveis, os postulados de Koch para determinar causalidade mostram-se inadequados. Muitos agentes causais atuam em conjunto e o organismo causador pode desaparecer após o desenvolvimento da doença, sendo, portanto, impossível a identificação do organismo no indivíduo doente. Os postulados de Koch se aplicam quando a causa específica é um agente infeccioso altamente patogênico, um agente químico ou outro agente específico que não possui um portador saudável, logo, uma situação bastante incomum.

Figura 5.3. Causas da cólera



## Fatores na causalidade

Quatro tipos de fatores desempenham um papel na ocorrência das doenças. Todos podem ser necessários, mas raramente são suficientes para causar uma doença em particular.

- *Fatores predisponentes*, tais como, idade, sexo ou um traço genético, podem resultar no funcionamento deficiente do sistema imune ou na diminuição do metabolismo de um agente químico tóxico. Doenças prévias podem, também, criar um estado de suscetibilidade a uma doença.
- *Fatores capacitantes ou incapacitantes*, tais como, pobreza, dieta insuficiente, condições inadequadas de moradia e atendimento médico precário, podem favorecer o desenvolvimento de determinadas doenças. Por outro lado, fatores que auxiliam na recuperação de uma doença ou na manutenção da saúde podem ser chamados de fatores capacitantes. Os determinantes sociais e econômicos da saúde são tão importantes quanto os fatores predisponentes para a definição de estratégias preventivas.
- *Fatores precipitantes*, tais como, exposição a um agente específico ou a um agente nocivo, podem estar associados com o aparecimento da doença;
- *Fatores reforçadores*, tais como, exposição repetida, condições ambientais e de trabalho inadequadas, podem precipitar o surgimento de uma doença ou agravar uma condição já existente.

A expressão fator de risco é geralmente usada para descrever fatores que estão associados ao risco de desenvolvimento de uma doença, mas não são suficientes para causá-la. O conceito tem sido útil em muitos programas preventivos. Alguns fatores de risco (por exemplo, tabagismo) estão associados com inúmeras doenças, e algumas doenças (por exemplo, doença coronariana) estão associadas com vários fatores de risco (Figura 5.4).

**Figura 5.4. Fatores de risco para as principais doenças não transmissíveis<sup>5</sup>**



Estudos epidemiológicos podem tanto avaliar a contribuição relativa de cada fator para a ocorrência da doença, como também, o potencial de redução na incidência da doença, caso o fator de risco seja eliminado. Entretanto, a multicausalidade indica que a soma das frações atribuíveis dos fatores de risco pode ser maior que 100%.

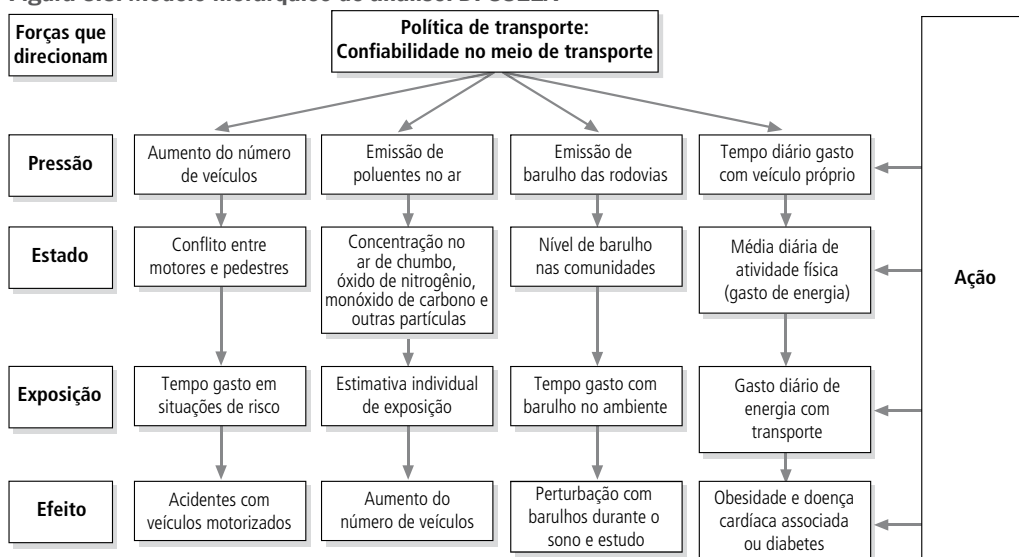
## Interação

O efeito da ação de duas ou mais causas juntas é geralmente maior do que aquele que se espera a partir da soma dos efeitos individuais. Esse fenômeno, chamado de interação, é ilustrado pelo maior risco de câncer de pulmão em fumantes que foram expostos à poeira do asbesto (Tabela 1.2). O risco de câncer de pulmão nesse grupo é muito maior do que a simples adição do risco entre fumantes (10 vezes) e entre os indivíduos expostos à poeira do asbesto (5 vezes). O somatório daria um risco 5 vezes maior, mas a interação resultou em um risco 50 vezes maior.

## Uma hierarquia de causas

Muitas vezes, as múltiplas causas e fatores de risco podem ser apresentados de uma maneira hierárquica, onde alguns são determinantes (causas) proximais ou imediatos (fatores precipitantes), e outros são determinantes distais ou indiretos (fatores capacitantes). A inalação da fumaça do cigarro é uma causa proximal de câncer de pulmão, enquanto o baixo nível socioeconômico é uma causa distal que está associada ao tabagismo e indiretamente ao câncer de pulmão. Vários modelos têm sido desenvolvidos para facilitar a visualização das relações entre fatores de risco distais e proximais e o eventual efeito sobre a saúde. Um modelo com múltiplos níveis hierárquicos denominado DPSEEA foi usado pela OMS para analisar os diferentes elementos causais, de prevenção e indicadores em relação a fatores de risco ambientais (Figura 5.5).

Figura 5.5. Modelo hierárquico de análise: DPSEEA<sup>6</sup>





Um esquema similar foi desenvolvido pela OMS na avaliação da Carga Global das Doenças<sup>7</sup>. Nesse modelo de múltiplos efeitos enfatiza-se a relação complexa entre exposições ambientais e desfechos em saúde infantil. O modelo leva em consideração exposições individuais que podem ocasionar diferentes desfechos, enquanto desfechos específicos podem ser atribuídos a inúmeras exposições.

Nos estudos epidemiológicos que tentam avaliar se um ou mais fatores de risco estão associados a um determinado desfecho é importante avaliar até que ponto diferentes fatores de risco se encontram no mesmo ou em diferentes níveis hierárquicos. Se a causa e o seu determinante são medidos em um mesmo nível, isso precisa ser levado em conta na análise estatística. A identificação da ordem hierárquica dos fatores de risco e da relação quantitativa entre estes fatores é uma maneira de descrever os mecanismos de causalidade da doença. Por exemplo, o baixo nível socioeconômico, em muitos países desenvolvidos, está associado com maior prevalência de tabagismo, o qual está associado com pressão arterial elevada, que por sua vez aumenta o risco de acidente vascular isquêmico.

## Estabelecendo a causa de uma doença

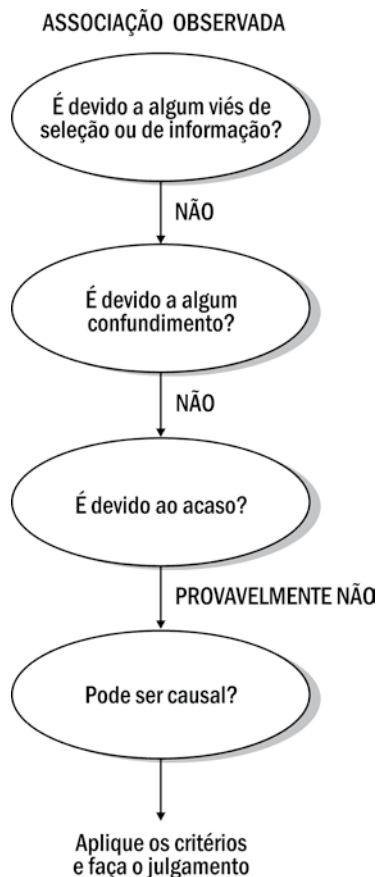
Inferência causal é o termo usado para o processo que busca determinar se as associações observadas são causais ou não. Existem alguns princípios que são usados para julgar se uma associação é causal. O processo de inferência causal pode ser difícil e controverso. Tem sido apontado que a inferência causal deveria se restringir à avaliação de um efeito ao invés de ser um processo orientado por critérios que buscam avaliar se um efeito está presente ou não.<sup>1,9</sup> Antes de avaliar se uma associação é causal, explicações, tais como, acaso, viés e confusão, devem ser excluídas. O Capítulo 3 já descreveu a forma como esses fatores são avaliados. Os passos a serem seguidos na avaliação da existência de uma associação entre exposição e doença são apresentados na Figura 5.6.

### Avaliando a causalidade

O Ministério da Saúde dos Estados Unidos utilizou uma abordagem sistemática para avaliar se o câncer de pulmão era causado pelo uso de cigarro.<sup>10</sup> Essa abordagem foi posteriormente aperfeiçoada por Hill.<sup>11</sup> Ela está baseada em um conjunto de critérios de causalidade, que são listados na sequência, e que deveria ser seguido por epidemiologistas para chegar a uma conclusão sobre os fatores causais de uma doença. A Tabela 5.1 apresenta o conjunto dos critérios.

### Relação temporal

A existência de relação temporal é fundamental – a causa deve preceder o efeito. Geralmente, isso é evidente, apesar das dificuldades que podem surgir nos estudos transversais e de casos e controles quando as exposições e os desfechos são avaliados ao mesmo tempo. Nas situações onde a causa é uma exposição com diferentes níveis, é essencial que seja atingido um nível elevado o suficiente para a ocorrência da

**Figura 5.6. Avaliando a relação entre uma possível causa e o seu respectivo desfecho**

doença. Medidas repetidas da exposição em diferentes períodos e situações podem fortalecer essas evidências.

**Tabela 5.1. Avaliando a existência de relação causal**

Relação temporal	A causa precede o efeito (doença)? (essencial)
Plausibilidade	A associação é consistente com o conhecimento existente? (mecanismo de ação; evidências de estudos experimentais com animais)
Consistência	Outros estudos encontraram resultados similares?
Força	Qual é a força da associação entre a causa e o efeito (desfecho)? (risco relativo)
Relação dose-resposta	O aumento na exposição está associado a um aumento na ocorrência do desfecho?
Reversibilidade	A retirada da exposição leva a uma redução do risco de doença?
Delineamento do estudo	As evidências estão baseadas em estudos com um delineamento robusto?
Julgamento das evidências	Quantas evidências embasam essa conclusão?

A Figura 3.3 é um exemplo de um conjunto de medidas de uma exposição e do efeito, mostrando as temperaturas diárias (acima de 30 °C) em Paris em um período de duas semanas, em agosto de 2003, e o aumento da mortalidade nesse período. Essa relação entre ondas de calor e aumento da mortalidade em áreas urbanas já havia sido

documentada previamente em outras cidades e se espera que ocorra mais frequentemente em decorrência do aquecimento global.

## Plausibilidade

Uma associação é plausível, e, portanto, é mais provável de ser causal se for consistente com o conhecimento sobre o assunto. Por exemplo, experimentos laboratoriais podem demonstrar como a exposição a um determinado fator pode levar a mudanças no desfecho. A plausibilidade biológica é um conceito relativo, e associações que eram aparentemente implausíveis podem, eventualmente, ser identificadas como causais.

A visão predominante sobre a causa do cólera, em 1830, considerava os miasmas como sendo os responsáveis pela ocorrência da doença ao invés do contágio. O contágio não era embasado em evidências até a publicação do trabalho de Snow. Posteriormente, Pasteur e colaboradores, identificaram o agente causador do cólera. Dúvidas a respeito dos efeitos terapêuticos da homeopatia e da acupuntura podem, ao menos em parte, decorrer da ausência de informações sobre um mecanismo biológico plausível. Recentemente, a plausibilidade foi o principal motivo para a conclusão sobre a causalidade da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) (Quadro 5.1).

O estudo sobre as consequências para a saúde da exposição a baixos níveis de chumbo é outro exemplo das dificuldades em se obter evidências epidemiológicas conclusivas, principalmente quando estudos experimentais com animais indicam efeito do chumbo sobre o sistema nervoso central. Um efeito similar em estudo epidemiológico com crianças seria plausível, mas em decorrência de potenciais fatores de confusão e dificuldades na mensuração, inicialmente, os estudos epidemiológicos apresentaram resultados conflitantes. Entretanto, todos os dados disponíveis concluem que mesmo baixas doses de chumbo afetam a saúde infantil (Quadro 5.2).

## Consistência

A consistência é demonstrada quando vários estudos apresentam o mesmo resultado. Isso é particularmente importante quando uma variedade de delineamentos é utilizada em diferentes localidades, uma vez que a probabilidade de que todos os estudos tenham cometido o mesmo erro é minimizada. Entretanto, a falta de consistência não exclui uma associação causal, pois, em certos estudos, diferentes níveis de exposição e outros fatores podem redu-

### Quadro 5.1. BSE e vCJD

A variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) é a forma humana da “doença da vaca louca” ou encefalopatia espongiforme bovina (EEB). Em 1987, ocorreu uma epidemia de EEB no Reino Unido.<sup>13</sup> Ambas as doenças são invariavelmente fatais e as alterações patológicas no cérebro dos seres humanos com vDCJ e no gado com EEB são similares. Essas doenças são um exemplo de encefalopatias espongiformes, causadas por um agente infeccioso conhecido por príon. A epidemia no rebanho foi causada pela ração contaminada por carcaças de outros animais e foi controlada, quando se banuiu o uso de proteínas de ruminantes na alimentação do gado. Em 1995, foram observados os primeiros três casos de vDCJ em jovens e, em 2002, 139 casos de vCJD já tinham sido relatados. Apesar das evidências para uma rota oral na transmissão da vDCJ, muitos especialistas concluíram que a epidemia humana estava relacionada à epidemia bovina e era causada pelo mesmo agente infeccioso. Preocupações a respeito da transmissão da doença em seres humanos levaram a mudanças na política de doação de sangue e aumento na utilização de instrumentos cirúrgicos descartáveis.

### Quadro 5.2. Exposição ao chumbo em crianças

Nos Estados Unidos, a monitoração regular dos níveis de exposição ao chumbo, em amostras de sangue de centenas de milhares de crianças, tem mostrado que, desde que foi proibida a adição de chumbo aos combustíveis, os níveis médios de chumbo no sangue vêm sendo reduzidos, mas muitas crianças ainda apresentam níveis muito elevados.<sup>15</sup> O nível de chumbo no sangue a partir do qual se considera que há risco de dano para o cérebro de uma criança foi reduzido recentemente de 250 µg/l para 100 µg/l, e algumas pesquisas indicam que ainda existe risco em crianças com baixos níveis de exposição ao chumbo.<sup>16</sup> É provável que medidas mais precisas, ainda que para baixos níveis de exposição, possibilitem identificar algumas crianças afetadas. A maioria das pesquisas sobre esse tema tem sido realizada em países desenvolvidos, mas um aumento na exposição ao chumbo e seus efeitos sobre a saúde têm sido relatados por outros países.<sup>17</sup>

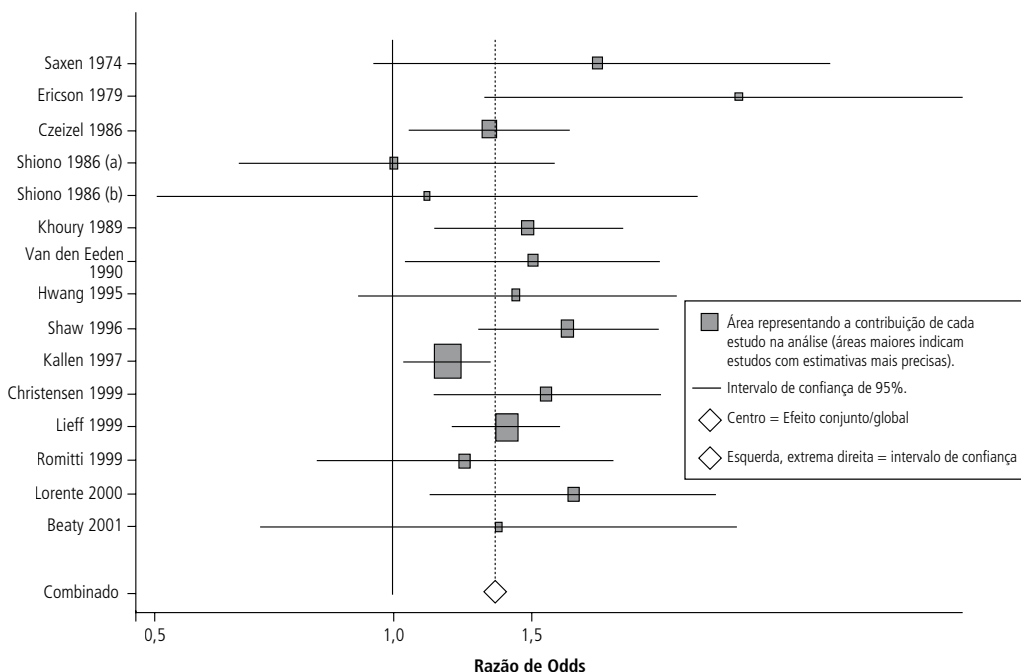
zir o impacto de um fator de risco. Além disso, quando os resultados de vários estudos são comparados, aqueles com melhor delineamento deveriam receber peso maior.

Existem técnicas para a análise conjunta dos resultados de vários estudos que avaliaram a mesma associação, principalmente os ensaios clínicos. Essa técnica é conhecida como metanálise (veja Capítulo 4) e é usada para combinar os resultados de vários estudos, com tamanhos de amostra diferentes, para obter uma estimativa mais acurada do efeito global (Figura 5.7).<sup>18</sup>

A revisão sistemática usa métodos padronizados para selecionar e revisar todos os estudos relevantes sobre um tópico específico com o objetivo de eliminar vieses na análise crítica e síntese. Revisões sistemáticas que fazem parte da Colaboração Cochrane são, às vezes, realizadas em conjunto com uma metanálise.<sup>19</sup> A Figura 5.7 apresenta o resultado de 113 estudos de casos e controles e duas coortes sobre a relação entre fenda palatina em recém-nascidos e tabagismo materno na gestação. Uma razão importante para a aparente inconsistência dos resultados é que os primeiros estudos foram baseados em tamanhos de amostra pequenos. O risco relativo de cada estudo é representado por uma caixa; a linha horizontal representa o intervalo de confiança (95%). Para o dado que agrega todos os estudos, incluindo um grande número de estudos, o intervalo de confiança de 95% é muito estreito. Ao todo, o tabagismo materno parece estar associado com um aumento de 22% no risco de fenda palatina; o intervalo com 95% de confiança mostra que o aumento no risco pode variar entre 10% e 35%.<sup>20</sup>

As metanálises podem ser usadas para agregar os resultados de estudos epidemiológicos com diferentes delineamentos, tais como, estudos de séries temporais sobre poluição atmosférica diária (particulada) e mortalidade (Quadro 5.3).

**Figura 5.7. Metanálise do risco relativo de fenda palatina em filhos de mães que fumaram na gestação em relação aos filhos de mães que não fumaram<sup>20</sup>**



## Força da associação

Uma associação forte entre uma possível causa e o desfecho, medida pelo tamanho do risco relativo, é mais provável de ser causal do que uma associação fraca, a qual poderia ser decorrente de um viés ou de confundimento. Um risco relativo maior do que dois ( $RR > 2,0$ ) pode ser considerado forte. Por exemplo, fumantes têm um risco duas vezes maior de sofrer infarto agudo do miocárdio em comparação com os não fumantes. Vários estudos têm relatado maior risco de câncer de pulmão em fumantes em relação aos não fumantes; neste caso, o risco relativo tem variado entre 4 e 20. Associações dessa magnitude são raras em estudos epidemiológicos.

O fato de uma associação ser fraca não a impede de ser causal: a força de uma associação depende da presença relativa das outras causas possíveis. Por exemplo, associações fracas têm sido examinadas em estudos observacionais sobre dieta e risco de doença coronariana e, apesar de terem sido conduzidos estudos experimentais em populações selecionadas, nenhum resultado conclusivo foi publicado. A despeito da falta de evidências, a dieta é geralmente considerada um dos principais fatores causais da elevada taxa de doença coronariana em muitos países industrializados.

A provável razão para a dificuldade na identificação da dieta como um fator de risco para doença coronariana é que, nas populações, a dieta não é homogênea e a variação individual ao longo do tempo é maior do que entre os indivíduos. Se todas as pessoas têm mais ou menos a mesma dieta, não é possível identificar a dieta como um fator de risco. Consequentemente, evidências ecológicas ganham importância. Esta situação tem sido caracterizada como indivíduos doentes e populações doentes,<sup>23</sup> significando que, em muitos países desenvolvidos, populações inteiras estão sob risco.

## Relação dose-resposta

A relação dose-resposta ocorre quando mudanças no nível de um possível fator de risco estão associadas a mudanças na prevalência ou incidência do efeito. A Tabela 5.2 apresenta a relação dose-resposta entre ruído e perda auditiva: a prevalência de perda auditiva aumenta com o nível de ruído e com o tempo de exposição.

A demonstração de clara relação dose-resposta em estudos não suscetíveis a viés fornece forte evidência para a existência de uma relação causal entre exposição e doença.

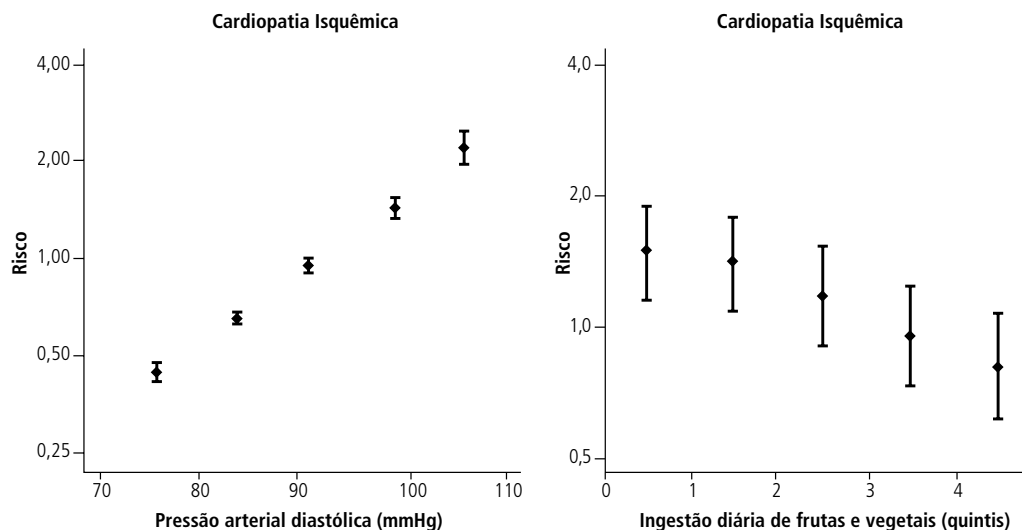
### Quadro 5.3. Poluição atmosférica e mortalidade

Os resultados de inúmeros estudos de séries temporais em diferentes cidades dos Estados Unidos foram combinados; apesar de alguns estudos terem resultados conflitantes, foi observada associação estatisticamente significativa entre a exposição e o desfecho,<sup>21</sup> fortalecendo a impressão de que a poluição com material particulado está causando um aumento na mortalidade, apesar de o mecanismo não ser evidente. A metanálise similar sobre o nível de ozônio e mortalidade também sugeriu uma relação causal, mas as evidências do estudo devem ser interpretadas com cautela, em decorrência de possível «viés de publicação».<sup>22</sup> Os estudos que não encontraram um resultado estatisticamente significativo ou em direção oposta ao esperado não foram publicados.

**Tabela 5.2. Percentagem de indivíduos com perda auditiva devido à exposição ao ruído no local de trabalho**

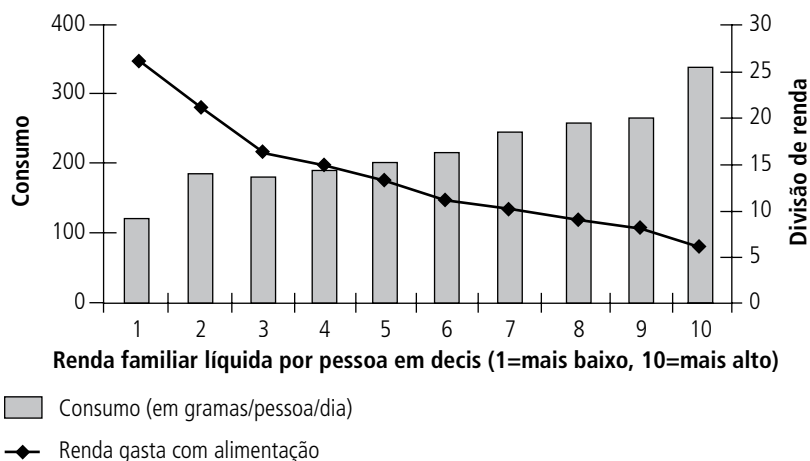
Nível médio de ruído durante as 8 horas (decibéis)	Tempo de exposição (anos)		
	5	10	40
< 80	0	0	0
85	1	3	10
90	4	10	21
95	7	17	29
100	12	29	41
105	18	42	54
110	26	55	62
115	36	71	64

**Figura 5.8. Associação entre pressão arterial, consumo de frutas e vegetais e doença cardiovascular<sup>25</sup>**



A Figura 5.8 mostra a relação dose-resposta observada para a associação entre consumo de frutas e vegetais e o risco de cardiopatia isquêmica, que é o inverso daquela relatada para pressão arterial. Essa relação dose-resposta é um exemplo de como o nível socioeconômico pode contribuir para desfechos em saúde. Pesquisas realizadas no Reino Unido relataram forte relação entre nível socioeconômico e consumo de frutas e vegetais. A figura 5.9 mostra que o consumo médio de frutas e vegetais aumenta à medida que aumenta o nível socioeconômico. Esta mesma figura mostra também que os indivíduos com nível socioeconômico menor gastam a maior parte da sua renda com alimentação. O custo maior das frutas e vegetais pode ser uma das explicações para seu menor consumo entre indivíduos com nível socioeconômico mais baixo. Essas associações estão contribuindo para o estudo da relação dose-resposta entre renda e mortalidade: quanto menor a renda, maior a mortalidade.

**Figura 5.9. Consumo de frutas e vegetais e nível socioeconômico<sup>26</sup>**



## Reversibilidade

Quando a retirada da possível causa resulta em redução do risco de doença, existe maior probabilidade de que a associação observada seja causal. Por exemplo, o abandono do tabagismo está associado à redução no risco de câncer de pulmão, em comparação com aqueles que continuaram a fumar (veja Figura 8.5). Esse achado aumenta a probabilidade de que o cigarro cause o câncer de pulmão. Às vezes, um fator causal pode levar rapidamente a mudanças irreversíveis que, posteriormente, levarão ao aparecimento da doença, independente da continuidade da exposição. Portanto, a reversibilidade não pode ser considerada uma condição necessária para a causalidade.

## Delineamento do estudo

A capacidade de um estudo demonstrar a causalidade é um ponto importante a ser levado em consideração. A Tabela 5.3 apresenta os diferentes tipos de estudo com a sua capacidade em demonstrar causalidade. Esses delineamentos foram apresentados no Capítulo 3. A seguir serão discutidos o uso dos diferentes delineamentos no fornecimento de evidências sobre causalidade.

### **Estudos experimentais**

A melhor evidência vem de ensaios clínicos bem delineados. Entretanto, esse tipo de evidência raramente encontra-se disponível e, em geral, relata apenas o efeito de tratamentos e campanhas preventivas. Outros estudos experimentais, tais como, ensaios comunitários, raramente são usados para definir causalidade. Frequentemente, a evidência vem de estudos observacionais; quase todas as evidências sobre as consequências do tabagismo para a saúde vieram de estudos observacionais.

**Tabela 5.3. Capacidade de diferentes tipos de delineamentos em demonstrar causalidade**

<b>Tipo de estudo</b>	<b>Capacidade de demonstrar causalidade</b>
Ensaio clínico randomizado	Forte
Estudos de coorte	Moderada
Estudos de casos e controles	Moderada
Estudos transversais	Fraca
Estudos ecológicos	Muito fraca

### **Estudos de coorte e de casos e controles**

Estudos de coorte são o segundo melhor delineamento para avaliar causalidade, pois, quando bem conduzidos, a probabilidade de ocorrência de viés é mínima. Como os ensaios clínicos, eles nem sempre estão disponíveis. Apesar de os estudos de casos e controles serem suscetíveis a vários tipos de vieses, o resultado de grandes e bem delineados estudos de casos e controles fornecem boas evidências sobre a natureza causal de uma associação. Muitas vezes, o julgamento sobre causalidade tem de ser feito sem que evidências de outros delineamentos estejam disponíveis.

### **Estudos transversais**

Estudos transversais geralmente são menos capazes de demonstrar causalidade, uma vez que eles não fornecem evidências diretas sobre a sequência temporal dos eventos. Entretanto, a sequência temporal pode ser inferida a partir da forma como os dados sobre a exposição e o desfecho são avaliados. Por exemplo, se é evidente que o desfecho é recente e a exposição às causas potenciais é coletada através de um questionário, questões sobre o passado podem identificar mais claramente quais são as exposições que ocorreram antes do aparecimento do desfecho.

### Estudos ecológicos

Estudos ecológicos fornecem as evidências mais fracas sobre causalidade em virtude de serem feitas extrapolações incorretas para os indivíduos a partir de dados regionais ou nacionais. Por outro lado, para certas exposições que normalmente não podem ser medidas individualmente (tais como, poluição do ar, resíduos de pesticidas nos alimentos, fluoretação da água), evidências de estudos ecológicos são muito importantes. Quando a relação causal já foi bem estabelecida, estudos ecológicos bem delineados podem ser muito úteis.<sup>27</sup>

Entretanto, em raras ocasiões, um estudo ecológico fornecerá boas evidências para que a causalidade seja estabelecida. A epidemia por mortes relacionadas à asma é um exemplo. Em 1968, foi proibida a venda de *spray* broncodilatador sem prescrição médica na Inglaterra e País de Gales, isso porque no período entre 1959 e 1966 o aumento na mortalidade em decorrência da asma coincidia com o aumento na venda de broncodilatadores. Depois que se restringiu a disponibilidade desse tipo de *sprays*, a mortalidade caiu. Padrão similar foi observado após restrições ao uso de *sprays* broncodilatadores com fenoterol em 1989 na Nova Zelândia.<sup>28</sup>

## Julgando a evidência

Infelizmente, não existe um critério totalmente confiável para determinar se uma associação é causal ou não. A inferência causal deve ser feita com base nas evidências disponíveis: a incerteza sempre existirá. Quando se toma uma decisão, deve-se dar peso adequado a diferentes estudos. Ao se avaliar os diferentes aspectos da causalidade, apresentados, a existência de clara relação temporal é essencial. Uma vez que isso tenha sido estabelecido, os maiores pesos serão dados para plausibilidade biológica, consistência e relação dose-resposta. A possibilidade de que uma associação seja causal, aumenta quando diferentes tipos de evidência levam à mesma conclusão.

Evidências de estudos bem delineados são muito importantes, especialmente se eles foram realizados em diferentes localidades. O uso mais importante da informação sobre a causalidade de doenças e agravos está na área da prevenção, que será discutida em maiores detalhes nos próximos capítulos. Quando a cadeia causal é estabelecida com base em dados quantitativos oriundos de estudos epidemiológicos, as decisões sobre prevenção não serão controversas. Em situações onde a causalidade não é bem estabelecida, mas a prevenção do desfecho tem grande impacto sobre a saúde pública, o princípio da precaução poderá ser aplicado para que sejam adotadas medidas preventivas.

## Questões para estudo

- 5.1 O que é inferência causal?
- 5.2 Qual é o significado de "hierarquia de causas"? Liste os componentes dessa hierarquia para uma determinada doença.
- 5.3. Use os dados da Tabela 1.2 para calcular as frações atribuíveis da exposição ao tabaco e ao asbesto para a incidência de câncer de pulmão. Se as frações forem somadas, o resultado será maior do que 100%. Explique por que isso é importante para a avaliação de estratégias preventivas. Que outras informações são necessárias para se calcular o risco atribuível na população para cada uma das duas exposições?



- 5.4. Liste os critérios geralmente utilizados para avaliar a natureza causal de uma associação.
- 5.5. Uma associação estatisticamente significativa foi observada em um estudo de casos e controles que avaliou a associação entre o uso de uma droga para tratar a asma entre jovens e morte por asma. Que informações adicionais você necessita antes de recomendar o abandono do uso da droga?
- 5.6. Durante o surto de uma severa doença neurológica de causa desconhecida, os familiares dos pacientes sugeriram que a causa seria o óleo de cozinha adulterado de uma marca específica. Baseado nos critérios de causalidade apresentados na Tabela 5.1, o que você tentaria demonstrar primeiro? Qual delineamento seria mais apropriado? Em que estágio você interviria, caso o acúmulo de evidências sugerisse que o óleo poderia ser a causa?
- 5.7. Porque a análise de série temporal de associações em curto prazo entre uma exposição ambiental (tal como temperatura elevada) e mortalidade é considerada um método aceitável para avaliar causalidade?
- 5.8. O que é uma metanálise e que condições são necessárias para que seja aplicada a um conjunto de estudos?
- 5.9. Combinando os dados das figuras 5.8 e 5.9 pode-se calcular uma relação de dose-resposta para renda e cardiopatia isquêmica mediada pelo consumo de frutas e vegetais. Assumindo que os quintis superiores e inferiores da Figura 5.8, para consumo de frutas e vegetais, correspondem aos dois decis superiores e inferiores na Figura 5.9, qual seria o risco relativo combinado para cardiopatia isquêmica no quintil superior *versus* o quintil inferior, para o consumo de frutas e vegetais em uma população? Sugira ações de saúde pública que possam reduzir o risco adicional para os grupos de nível socioeconômico menor.

## Referências

1. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005;95:S144-50.
2. Marmot MG. The importance of psychosocial factors in the workplace to the development of disease. In: Marmot MG, Wilkinson RG, eds. *Social determinants of health*. New York, Oxford University Press. 1999.
3. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005;365:1099-104.
4. Hosseinpoor AR, Mohammed K, Majdzadeh R, Naghavi M, Abolhassani F, Sousa A, et al. Socioeconomic inequality in infant mortality in Iran and across its provinces. *Bull World Health Organ* 2005;83:837-44.
5. Armstrong T, Bonita R. Capacity building for an integrated noncommunicable disease risk factor surveillance system in developing countries. *Ethn Dis* 2003;13:S13-8.
6. Kjellstrom T, van Kerkhoff L, Bammer G, McMichael T. Comparative assessment of transport risks – how it can contribute to health impact assessment of transport policies. *Bull World Health Organ* 2003;81:451-7.
7. *Introduction and methods – Assessing the environmental burden of disease at national and local levels*. Geneva, World Health Organization, 2003. ([http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/en/](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/)).
8. Briggs D. *Making a difference: indicators to improve children's environmental health* Geneva, World Health Organization, 2003.

9. Weed DL. Causal criteria and Popperian refutation. In: Rothman JK, ed. *Causal Inference*. Massachusetts, Epidemiology Resources Inc. 1988.
10. *Smoking and health: report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service* (PHS Publication No. 1103). Washington, United States Public Health Service, 1964.
11. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
12. McMichael AJ, Campbell-Lendrum DH, Corvalan CF, Ebi KL, Githeko AK, Scheraga JD, et al. *Climate change and human health, risks and responses*. Geneva, World Health Organization, 2003.
13. Smith PG. The epidemics of bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: current status and future prospects. *Bull World Health Organ* 2003;81:123-30.
14. Tong S, Baghurst P, McMichael A, Sawyer M, Mudge J. Low-level exposure to lead and children's intelligence at ages eleven to thirteen years: the Port Pirie cohort study *BMJ* 1996;312:1569-75.
15. Meyer PA, Pivetz T, Dignam TA, Homa DM, Schoonover J, Brody D. Surveillance for elevated blood lead levels among children in the United States, 1997 – 2000. *MMWR* 2003;52:1-21.
16. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, & Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 100 ug/l. *N Engl J Med* 2003;348:1517-26.
17. Wright NJ, Thacher TD, Pfitzner MA, Fischer PR, Pettifor JM. Causes of lead toxicity in a Nigerian city. *Arch Dis Child* 2005;90:262-6.
18. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987;316:450-5.
19. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998;280:278-80.
20. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004;82:213-8.
21. Samet JM, Dominici F, Currier FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particle air pollution and mortality in 20 US cities. *N Engl J Med* 2000;343:1742-9.
22. Bell ML, Dominici F, Samet JM. A meta-analysis of time-series studies of ozone and mortality with comparison to the national morbidity, mortality and air pollution study. *Epidemiology* 2005;16:436-45.
23. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.
24. *The World Health Report. Reducing risks, Promoting Healthy Life*. Geneva. World Health Organization, 2002.
25. Department for food, environmental and rural affairs. *National food survey 2000*. London, The Stationery Office, 2001.
26. Robertson A, Tirado C, Lobstein T, Jermini M, Knai C, Jensen JH, et al., eds. *Food and health in Europe: a new basis for action*. WHO Regional Publications. European Series, No 96. Copenhagen, World Health Organization. 2004.
27. Pearce NE. The ecologic fallacy strikes back. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:326-7.
28. Pearce N, Hensley MJ. Beta agonists and asthma deaths. *Epidemiol Rev* 1998;20:173-86.
29. Grandjean P, Bailer J, Gee D, Needleman HL, Ozonoff DM, Richter E, et al. Implications of the precautionary principle in research and policy-making. *Am J Ind Med* 2004;45:382-5.