

Translational epidemiology: some considerations

Moyses Szklo

Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Department of Epidemiology, Baltimore, MD, Estados Unidos da América
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

Resumo

Após revisitar algumas contribuições históricas da epidemiologia translacional (EpiTrans), descreve-se um possível processo de tradução e implementação de políticas públicas, programas ou intervenções baseado em níveis de evidência. A seguir, discutem-se duas estratégias da EpiTrans – análise de decisão e análise de sensibilidade –, que têm como finalidade apoiar o processo decisório quando diferentes opções programáticas são consideradas. Conceitos relevantes à EpiTrans são a seguir discutidos, a saber, o papel na Saúde Pública de associações resultantes de confundimento, a superioridade do modelo aditivo para a EpiTrans e as interpretações possíveis dos conceitos de homogeneidade e heterogeneidade de resultados de estudos epidemiológicos, dos quais depende a tradução de conhecimentos. Finalmente, as principais diferenças entre a EpiTrans e a epidemiologia acadêmica são sumarizadas.

Palavras-chave: Aplicações da Epidemiologia; Medidas em Epidemiologia; Epidemiologia; Risco Atribuível.

Abstract

Following a review of some historical contributions of translational epidemiology (TransEpi), we describe a possible process of translating and implementing public policies, programmes or interventions based on levels of evidence. Two TransEpi strategies are then discussed – decision analysis and sensitivity analysis –, the purpose of which is to support the decision-making process when different programmatic options are being considered. Concepts relevant to TransEpi are then discussed, namely the role in Public Health of associations resulting from confounding factors, the primacy of the additive model for TransEpi and the possible interpretations of the concepts of homogeneity and heterogeneity of epidemiological study results, on which the translation of knowledge depends. Finally, the main differences between TransEpi and academic epidemiology are summarized.

Key words: *Uses of Epidemiology; Epidemiologic Measurements; Epidemiology; Attributable Risk.*

Endereço para correspondência:

Moyses Szklo – The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Department of Epidemiology, 615 North Wolfe Street, Room W6009, Baltimore, MD, 21205, USA.
E-mail: mszklo1@jhu.edu

Epidemiologia translacional

Uma das principais funções da epidemiologia é a produção de evidências científicas relevantes à Saúde Pública. Quando cumprindo esta função, a epidemiologia é definida como epidemiologia translacional (EpiTrans). A EpiTrans, conseqüentemente, é um processo que culmina com a transferência de conhecimentos obtidos a partir de estudos epidemiológicos (inclusive ensaios aleatorizados) ao planejamento de programas e políticas de controle de doenças, tanto em nível individual, quanto em nível populacional. A epidemiologia translacional deve ser diferenciada da ciência de implementação, definida como estratégia de compreensão do sistema de saúde e do comportamento de profissionais da saúde a fim de facilitar a implementação de políticas de controle das enfermidades baseadas em evidências.¹ Conseqüentemente, a ciência translacional se concentra nos aspectos logísticos da implementação das recomendações originadas no final do processo translacional.

A EpiTrans é um processo que culmina com a transferência de conhecimentos obtidos a partir de estudos epidemiológicos ao planejamento de programas e políticas de controle de doenças.

Um marco importante da EpiTrans é representado pelos estudos de John Snow conduzidos na metade do século XIX, cujos resultados foram aplicados ao controle da cólera. As investigações de Goldberger sobre pelagra na Carolina do Sul, Estados Unidos, no início do século XX, constituem outro exemplo de EpiTrans: suas observações epidemiológicas levaram à identificação de deficiências dietéticas de niacina (vitamina B3) e de triptofano (que se converte em niacina no organismo humano) como causas da pelagra, o que permitiu sua prevenção.² Investigações sobre surtos epidêmicos de doenças transmissíveis e não transmissíveis são exemplos óbvios de epidemiologia translacional.³ Exemplos de políticas públicas no nosso país que resultaram de estudos epidemiológicos incluem a proibição de fumo em ambientes fechados,

programas de vacinação, prevenção do câncer de colo uterino e muitos outros.

Uma contribuição fundamental para a EpiTrans foi a de Morton Levin no início da década de 1950. Levin, que foi um dos primeiros investigadores a relatar a associação entre tabagismo e câncer de pulmão,⁴ concluiu que para a Saúde Pública não era suficiente calcular a força da associação entre um fator de risco e uma enfermidade, o que o motivou a derivar a fórmula do risco atribuível populacional,⁵ que exprime a proporção do risco da enfermidade na população atribuível ao fator de risco. Essa fórmula é válida somente para o risco atribuível populacional não ajustado e é descrita neste artigo para compreensão da importância dessa medida. Para o cálculo do risco atribuível populacional na presença de confundimento, ver, por exemplo, o trabalho de Walter SD.⁶

O risco atribuível populacional é baseado não somente no risco relativo mas também na prevalência do fator de risco na população alvo, a saber:

$$\text{Risco atribuível populacional} = \frac{P(RR-1)}{P(RR-1) + 1} \times 100$$

onde P = prevalência do fator de risco e RR = risco relativo.

A relação entre hipertensão e acidente vascular encefálico representa um exemplo da importância do risco atribuível populacional para a Saúde Pública. Embora o risco relativo de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com hipertensão severa (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg) seja elevado (4,0), apenas cerca de 5% da população tem hipertensão severa; conseqüentemente, aplicando-se a fórmula de Levin, o risco atribuível populacional é estimado em 13%:

$$\text{Risco atribuível populacional} = \frac{0,05(4,0-1,0)}{0,05(4,0-1,0) + 1,0} \times 100 = 13\%$$

Por outro lado, para a pré-hipertensão (pressão arterial sistólica 120-139mmHg e/ou pressão arterial diastólica 80-98mmHg), aplicando-se a mesma fórmula, o risco atribuível populacional é estimado em 20%, embora o risco relativo seja apenas 1,5. A discrepância entre as duas estimativas é explicada pela maior prevalência de pré-hipertensão (50%) na população alvo desse exemplo.⁷

Como evidência adicional da conexão entre epidemiologia e saúde pública e da importância da epidemiologia translacional, que era mais evidente há algumas décadas, Levin, embora fosse um epidemiologista de grande mérito, ficou surpreso com um prêmio que recebeu da Associação Americana de Saúde Pública como reconhecimento por suas contribuições à epidemiologia, pois se considerava um profissional da saúde pública. Ele acreditava que suas maiores contribuições tinham sido insistir que os ensaios de efetividade da vacina antipoliomielite fossem baseados em alocação aleatória, e facilitar a realização desses ensaios quando era sanitarista do estado de Nova York.⁸

O processo de tradução de resultados de estudos epidemiológicos

Em uma das muitas definições da epidemiologia, Porta⁹ enfatiza a sua importância como ciência aplicada, ao sugerir dois componentes: “(1) Epidemiologia é o estudo das distribuições e determinantes de eventos relacionados à saúde (...) e (2) a aplicação desse estudo no controle de problemas de saúde”. Torna-se óbvio que a transição do primeiro (“estudo das distribuições e determinantes”) para o segundo (“a aplicação desse estudo”) é o cerne da epidemiologia translacional.

Um possível processo de tradução de conhecimentos epidemiológicos, sugerido por Dickersin¹⁰ (Figura 1), começa com estudos epidemiológicos, aos quais se segue idealmente uma revisão sistemática com ou sem meta-análise. Subsequentemente, avaliação de níveis de evidência, análise de decisão e avaliação de diferentes opções programáticas são conduzidas. A etapa seguinte, análise de custo-efetividade, escapa ao domínio da epidemiologia translacional e exige a contribuição da economia da saúde. Em seguida, voltando à contribuição da epidemiologia, uma análise de sensibilidade pode ser realizada. Finalmente, recomendações são feitas aos tomadores de decisão. Na tomada de decisão, as evidências epidemiológicas e as de custo-efetividade são avaliadas *vis-à-vis* possíveis obstáculos de natureza política, ética e de recursos. Detalhes sobre algumas das etapas do processo translacional são descritas mais adiante neste artigo.

Níveis de evidência, tradução de conhecimentos epidemiológicos e implementação de programas, políticas e intervenções na área de Saúde Pública

Com base no *US Preventive Services Task Force* e no *Canada's Periodic Health Examination Task Force*, é possível sugerir um processo de tradução de

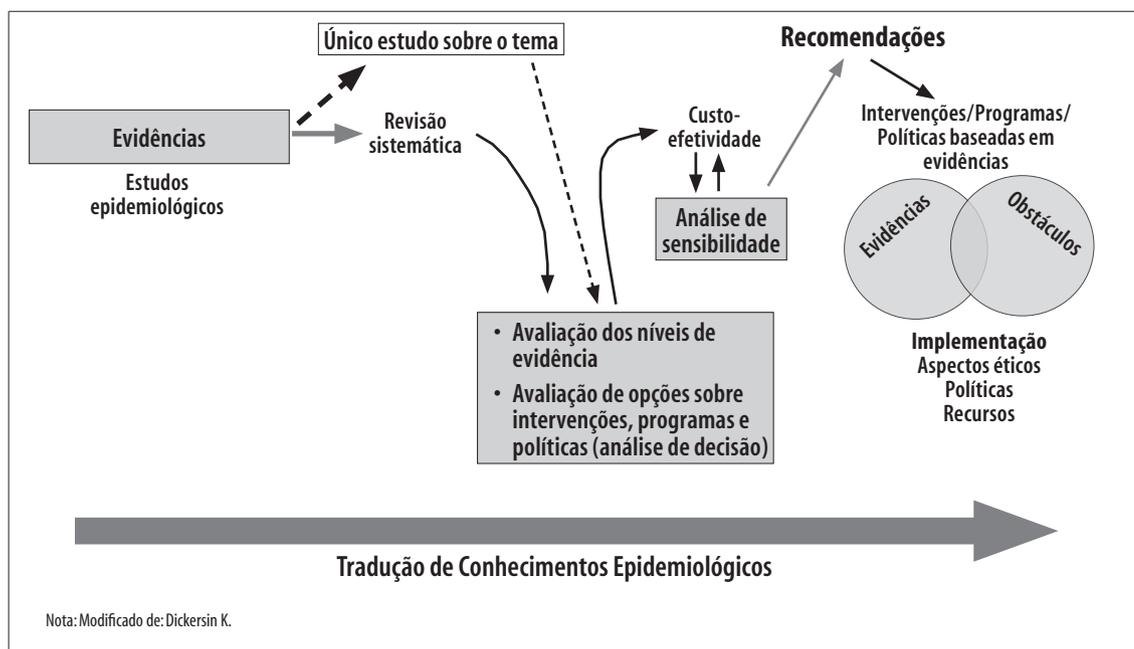


Figura 1 – O processo de epidemiologia translacional

conhecimentos baseado em níveis de evidência epidemiológica sobre efetividade, assim como a implementação de políticas, programas ou intervenções em Saúde Pública (Figura 2). O nível de evidência mais forte (nível I) constitui evidência obtida através de pelo menos um ensaio aleatorizado de boa qualidade, indicando que os possíveis riscos associados à intervenção/programa/política são compensados pelos seus resultados benéficos. Segue-se evidência resultante de estudo observacional (coorte ou caso-controle) de boa qualidade, também sugerindo que os benefícios são maiores do que os riscos (nível II). Mais abaixo vem o nível relacionado a um “experimento natural”, demonstrando de forma dramática o impacto de uma intervenção, política ou programa na diminuição temporal do risco da enfermidade (nível III). Exemplos de experimentos naturais incluem a diminuição rápida e de grande magnitude da incidência de meningite tuberculosa com a introdução da estreptomina e a diminuição da prevalência de obesidade e das mortalidades por enfermidade coronariana e diabetes que se seguiram ao início do bloqueio econômico de Cuba, que levou ao decréscimo dramático da ingestão de calorias.¹¹ Finalmente, o nível mais baixo (nível IV) é representado pela opinião de especialistas sem o respaldo de evidências científicas.

A tradução desses níveis de evidência e a possível implementação de intervenções não são obviamente ciências exatas e dependem de comitês de especialistas, que avaliam não somente a qualidade da evidência, mas também o possível impacto que as intervenções teriam *vis-a-vis* seus riscos e custos. A Figura 2 sintetiza algumas possíveis traduções dos níveis de evidência e de conclusões com relação às intervenções correspondentes. Por exemplo, a tradução do nível de evidência I (ensaio aleatorizado de boa qualidade) é que há um alto grau de certeza sobre a efetividade, e, conseqüentemente, que o benefício “líquido” (*net*) é substancial (exemplo: vacinação antipólio). Por outro lado, o nível IV pode ser traduzido como ausência de evidência ou evidência de má qualidade, que leva à recomendação de que, se a intervenção estiver disponível, deve-se informar aos indivíduos elegíveis que há dúvidas sobre a sua efetividade e que, portanto, os seus benefícios podem não compensar os riscos.

Análise de decisão

A análise de decisão é uma abordagem quantitativa para a avaliação do valor relativo (efetividade) de uma ou mais intervenções, programas ou serviços de saúde. Uma das estratégias da análise de decisão é a construção

Níveis de evidência		Categoria	Tradução	Implementação
Níveis	Definições			
I	Pelo menos um ensaio aleatorizado demonstrou efetividade	A	Há um forte grau de certeza de que o benefício é substancial	A intervenção deve ser implementada
		B	Há um forte grau de certeza de que o benefício é moderado a substancial	
II	Um estudo de coorte ou caso-controle sugere que a intervenção, programa ou política é efetiva	C	Há um grau de certeza forte ou moderado de que o benefício é pequeno	A intervenção deve ser implementada, mas a decisão deve ser feita em nível individual
III	Resultados dramáticos em experimentos naturais	D	Há um grau de certeza forte ou moderado de que não há benefício ou que o dano é maior do que o benefício	A intervenção não deve ser implementada
IV	Especialistas na área estão convencidos de que a intervenção, programa ou política é eficaz/efetiva	E	A evidência atual não existe ou é inconsistente ou de baixa qualidade	Se a intervenção for implementada, os indivíduos devem saber que sua efetividade é duvidosa

a) Baseado em: US Preventive Services Task Force and Canada's Periodic Health Examination Task Force.

Figura 2 – Epidemiologia translacional: níveis de evidência, tradução e implementação^a

de uma árvore de decisão, que permite o cálculo do que pode ser denominado “efetividade populacional”. Uma árvore de decisão tem dois tipos de “nódulos”: nódulo de decisão, sob controle do investigador, e nódulo de probabilidade, que está fora de controle do investigador. A Figura 3 mostra uma árvore de decisão contrastando dois programas (A e B) com mortalidade como desfecho. Esta árvore de decisão possui um nódulo de decisão (decisão de se optar por um dos programas) e dois nódulos de probabilidade (aderência ao programa e classe social, tendo apenas 2 categorias a fim de simplificar a descrição). Usando essa árvore de decisão, a primeira etapa na avaliação dos programas é o cálculo da probabilidade conjunta de morte, que é realizado por meio da multiplicação das probabilidades ligadas a cada nódulo de probabilidade. Por exemplo, para o “percurso” do programa B de aderentes ao programa e classe social alta, a probabilidade conjunta de morte é $0,30$ (aderentes) \times $0,10$ (classe social alta) \times $0,05$ (mortalidade nos indivíduos aderentes de classe social alta) = $0,0015$ (ou $1,5/1.000$). A Tabela 1 mostra os

cálculos para cada “percurso” e as mortalidades totais de cada programa, que são obtidas através da soma das probabilidades conjuntas de cada percurso.

Note-se que as taxas de mortalidade nos aderentes associada ao programa A ($0,10$ para a classe social alta e $0,20$ para a classe social baixa) são maiores do que as taxas correspondentes do programa B ($0,05$ e $0,10$, respectivamente). No entanto, como a aderência é melhor para o programa A (70% versus 30% do programa B), a mortalidade total dos seus participantes, incluindo tanto aderentes quanto não aderentes, é menor do que a do programa B ($28,30\%$ versus $37,85\%$).

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é uma possível etapa da análise de decisão. É definida como uma estratégia de avaliação de mudanças nos *outputs* (desfechos) de um certo modelo como resultado da variação de certos parâmetros do modelo (ou pressupostos) dentro de uma faixa razoável de valores.¹² Por exemplo,

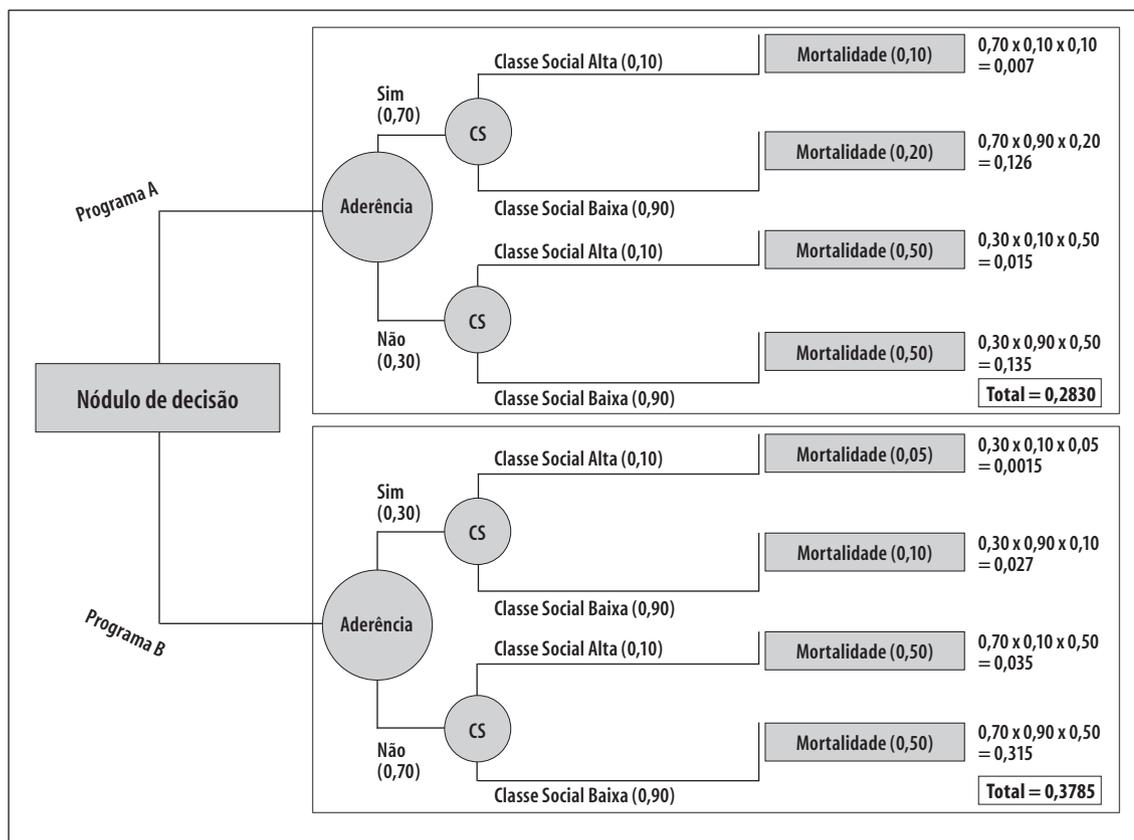


Figura 3 – Exemplo de árvore de decisão com dois nódulos de probabilidades

o epidemiologista poderia perguntar: “Qual seria a diferença na mortalidade entre os programas A e B se a aderência ao programa B aumentasse para 50%?” (O pressuposto é que o aumento de 30% para 50% é factível). A Tabela 2 mostra os resultados dessa análise de sensibilidade; verifica-se que a mortalidade relacionada ao programa B é ainda um pouco maior do que a do programa A, mas como a diferença é pequena, pode ser custo-efetivo implementar o programa B se o seu custo for menor do que o do programa A.

Outros tópicos relevantes à epidemiologia translacional

Alguns temas conceituais e metodológicos são especialmente relevantes à epidemiologia translacional

e incluem confundimento em estudos observacionais, escolha do modelo de análise e aspectos relacionados à homogeneidade (similaridade) de resultados em diferentes estudos epidemiológicos de efetividade.

Confundimento é um viés?

Confundimento é um fenômeno particularmente importante no processo inferencial de estudos observacionais. Em alguns livros modernos de epidemiologia, associações resultantes de variáveis de confundimento são consideradas como enviesadas. Muitos estatísticos consideram uma estimativa ajustada (por exemplo, do risco relativo) como “não enviesada”.

O fenômeno de confundimento é quase universal em estudos observacionais que, entretanto, serviram de base a numerosas políticas de saúde. O ajuste por

Tabela 1 – Cálculo da efetividade populacional dos programas A e B baseados em árvore de decisão

Programa A: maior mortalidade nos aderentes, porém, maior aderência (70%)							Programa B: menor mortalidade nos aderentes, porém, menor aderência (30%)										
		Aderência	Classe social	Mortalidade	Probabilidade conjunta				Aderência	Classe social	Mortalidade	Probabilidade conjunta					
Sim		0,70	x	0,10	x	0,10	=	0,007	Sim		0,30	x	0,10	x	0,05	=	0,0015
		0,70	x	0,90	x	0,20	=	0,126			0,30	x	0,90	x	0,10	=	0,027
Não		0,30	x	0,10	x	0,50	=	0,015	Não		0,70	x	0,10	x	0,50	=	0,035
		0,30	x	0,90	x	0,50	=	0,135			0,70	x	0,90	x	0,50	=	0,315
Mortalidade total		$(0,007 + 0,126 + 0,015 + 0,135) = 28,30\%$					Mortalidade total		$(0,0015 + 0,027 + 0,035 + 0,315) = 37,85\%$								

Tabela 2 – Análise de sensibilidade – a aderência de B aumentou de 30% para 50%

Programa A: maior mortalidade nos aderentes, porém, maior aderência (70%)							Programa B: menor mortalidade nos aderentes, aderência aumentada para 50%										
		Aderência	Classe social	Mortalidade	Probabilidade conjunta				Aderência	Classe social	Mortalidade	Probabilidade conjunta					
Sim		0,70	x	0,10	x	0,10	=	0,007	Sim		0,50	x	0,10	x	0,05	=	0,0025
		0,70	x	0,90	x	0,20	=	0,126			0,50	x	0,90	x	0,10	=	0,045
Não		0,30	x	0,10	x	0,50	=	0,015	Não		0,50	x	0,10	x	0,50	=	0,025
		0,30	x	0,90	x	0,50	=	0,135			0,50	x	0,90	x	0,50	=	0,225
Mortalidade total		$(0,007 + 0,126 + 0,015 + 0,135) = 28,30\%$					Mortalidade total		$(0,0025 + 0,045 + 0,025 + 0,225) = 29,75\%$								

(Antes: 37,85%)

variáveis de confundimento (ou sua prevenção) é uma etapa fundamental no processo de inferência causal nos estudos observacionais, pois, sem que haja uma relação causal, é impossível implementar prevenção primária através da modificação ou cessação da exposição a um ou mais fatores de risco. Um exemplo de associação confundida é a relação positiva entre consumo excessivo de álcool e câncer de pulmão. A relação é inteiramente confundida por tabagismo e, conseqüentemente, a cessação do consumo de álcool sem a cessação concomitante de tabagismo não levaria a uma diminuição da incidência de câncer de pulmão. Nesse exemplo, o papel do tabaco como confundidor é óbvio. Embora em estudos observacionais o ajuste múltiplo por variáveis de confundimento seja usualmente conduzido, confundimento residual por uma ou mais variáveis de confusão desconhecidas pode explicar a associação encontrada. Outra causa de confundimento residual é o uso de categorias muito amplas da variável de confundimento (por exemplo: apenas dois grupos etários). A inferência causal, portanto, geralmente não é apropriada se baseada em um único estudo observacional. Quando vários estudos apontam para a mesma direção de resultados (homogeneidade de resultados), uma revisão sistemática (com ou sem meta-análise) pode aumentar a confiança de que a associação é causal ou de que não existe uma associação.

Uma associação confundida pode ter utilidade em Saúde Pública?

Suponhamos que exista uma relação confundida entre sedentarismo e câncer oral. Nesse exemplo hipotético, essa relação é inteiramente explicada pelo elevado consumo de alimentos processados com alto teor de nitratos que, por sua vez, é uma das causas do câncer. Se a relação entre consumo de nitratos e câncer oral fosse desconhecida, haveria alguma vantagem em se identificar a relação entre sedentarismo e câncer? A resposta é: “depende”! Se o objetivo da epidemiologia translacional é aplicação do resultado dessa pesquisa à prevenção primária, a recomendação de que indivíduos se tornem mais fisicamente ativos seria equivocada. No entanto, a associação confundida entre sedentarismo e câncer oral seria útil na identificação de um grupo de indivíduos de risco elevado (indivíduos sedentários), pois permitiria que fosse implementado um programa de rastreamento ou um programa em que indivíduos sedentários fossem alvo de prevenção

primordial ou primária relacionada a fatores de risco (causas) conhecidos, tais como consumo excessivo de álcool.

Nos Estados Unidos, por exemplo, afro-americanos têm um risco maior de desenvolver hipertensão arterial. A associação entre etnia afro-americana e hipertensão, no entanto, pode ser explicada por numerosas variáveis de confundimento, que incluem obesidade e consumo excessivo de sal. Conseqüentemente, se os recursos forem limitados, afro-americanos seriam o grupo alvo mais apropriado para a vigilância de hipertensão, para fins de tratamento e/ou prevenção ou cessação de fatores de risco conhecidos.

Donna Spiegelman (comunicação pessoal ao autor) distingue entre confundimento etiológico (quando o objetivo é a identificação de componente causal) e confundimento de Saúde Pública (quando o propósito é identificar grupo de alto risco).

A supremacia do modelo aditivo

Embora o risco relativo seja a medida de associação mais frequentemente relatada, para a epidemiologia translacional, o modelo de diferenças absolutas, isto é, o modelo aditivo, é muito mais importante do que o modelo de razões (multiplicativo). A seguir, discutem-se dois exemplos que demonstram a supremacia do modelo aditivo para a EpiTrans e, portanto, para a Saúde Pública.

Exemplo 1

O primeiro exemplo está relacionado ao cálculo de eficácia ou efetividade (eficácia e efetividade são calculadas por meio da mesma fórmula), cuja fórmula é:

$$\text{Eficácia/efetividade} = \frac{\text{Incidência no grupo controle} - \text{Incidência no grupo experimental}}{\text{Incidência no grupo controle}} \times 100$$

Em um estudo em que as incidências do evento são 30% para o grupo controle e 10% para o grupo que recebeu a intervenção (grupo experimental), a eficácia ou efetividade é estimada em 67%. A mesma efetividade de 67% seria obtida em outro estudo em que as incidências fossem 3% e 1%. Conseqüentemente, o cálculo da eficácia/efetividade não leva em consideração a magnitude da doença. O cálculo da diferença absoluta, por outro lado, demonstraria que a magnitude da enfermidade no primeiro estudo (diferença absoluta = 20%) é muito maior do que

no segundo estudo (apenas 2%). A simples diferença absoluta nos permite calcular o número de pessoas que precisam receber a intervenção a fim de se prevenir a ocorrência de um caso (ou uma morte).

Para o primeiro estudo, por exemplo, para cada 100 pessoas recebendo a intervenção experimental, 20 pessoas (30 - 10) não desenvolvem o evento. No segundo estudo, para cada 100 pessoas, 2 pessoas (3 - 1) não desenvolvem o evento (3 - 1).

Uma simples regra de três permite o cálculo de quantas pessoas teriam que receber a intervenção para que uma pessoa não desenvolvesse o evento: apenas 5 no primeiro estudo $[(100 \times 1) \div 20]$, porém, 50 no segundo estudo $[(100 \times 1) \div 2]$. Os resultados desses dois estudos hipotéticos enfatizam a importância da diferença absoluta nos estudos de avaliação de programas, políticas e intervenções.

Exemplo 2

O segundo exemplo da supremacia do modelo aditivo (baseado em diferenças absolutas) é um estudo de avaliação de heterogeneidade induzida por tabagismo (modificador de efeito), na associação entre exposição ocupacional a asbesto (fator de risco de interesse) e mortalidade por câncer de pulmão.¹³ O estudo incluiu quase 1 milhão de indivíduos e seus resultados foram aparentemente paradoxais (Tabela 3): o modelo multiplicativo (baseado nas razões de taxas) sugere que o efeito da exposição a asbestos é mais forte nos não fumantes, porém, o modelo aditivo demonstra claramente um excesso absoluto, isto é, o risco atribuível nos expostos a asbestos é muito maior em fumantes. Esse paradoxo pode ser explicado pela elevada taxa de câncer de pulmão na categoria de referência formada pela exposição baixa a asbestos nos fumantes (81,3/100.000), fazendo com que o risco relativo tenda a ser menor em fumantes.

Este exemplo enfatiza a importância do modelo aditivo, na medida em que revela um elevado número absoluto de mortes atribuíveis à exposição a asbestos em fumantes, nos quais um programa preventivo poderia ser conduzido se recursos limitados impedissem que toda a população se tornasse alvo do programa.

Pseudo-homogeneidade e pseudo-heterogeneidade

Uma classificação de níveis de evidência resultantes de estudos epidemiológicos mais detalhada do que a sintetizada na Figura 2 é apresentada na Tabela 4. Note-se que, para cada tipo de desenho (experimental ou observacional), a revisão sistemática – com ou sem meta-análise – **com homogeneidade** é o nível de evidência mais alto. Como mencionado previamente, homogeneidade, como parte dos critérios de Hill,¹⁴ (em que é denominada de “consistência”) corresponde à similaridade de resultados de diferentes estudos. É, portanto, um achado importante no processo inferencial de estabelecimento de efetividade.

No caso de estudos de efetividade, homogeneidade justifica a recomendação de que a intervenção, programa ou política seja submetida à análise de decisão e de custo-efetividade como parte do processo translacional. Segue-se uma discussão de aspectos inferenciais relacionados à avaliação de homogeneidade entre estudos.

Pseudo-homogeneidade

Pseudo-homogeneidade refere-se à aparente homogeneidade resultante de vies de publicação. Vies de publicação é definido como o envio e a publicação de artigos baseados em critérios não relacionados à qualidade dos estudos. Numerosos estudos demonstraram que vies de publicação não é um fenômeno aleatório

Tabela 3 – Mortalidade por câncer de pulmão/100.000 pessoas-ano segundo hábito de fumar e exposição a asbesto, 1971-2005

Tabagismo	Exposição a asbesto ^a	Risco relativo	Risco atribuível em expostos a asbesto/100.000 ^b
Nunca fumaram	Baixa	1,0	Referência
	Elevada	12,1	31,0
Fumantes atuais	Baixa	1,0	Referência
	Elevada	7,8	555,2

Nota: Modificado de: Frost G, et al. Ann Occup Hyg 2011;55:239-247.

a) <10 anos vs ≥30 anos de exposição ocupacional a asbesto

b) Diferença absoluta

Classificação	Nível de evidência	Descrição do nível
A	1a	Revisão sistemática de ensaios aleatorizados com homogeneidade – inclusive meta-análise
	1b	Um único ensaio aleatorizado de boa qualidade com intervalo de confiança estreito ^a
	1c	Experimentos “naturais” (exemplo: estreptomicina e meningite tuberculosa) ^a
	2a	Revisão sistemática de estudos de coorte com homogeneidade – inclusive meta-análise ^b
	2b	Um único estudo de coorte de boa qualidade com intervalo de confiança estreito ^b
B	3a	Revisão sistemática de estudos de casos e controles com homogeneidade – inclusive meta-análise ^b
	3b	Um único estudo de casos e controles de boa qualidade com intervalo de confiança estreito
C	4	Série de casos
D	5	Opinião de especialistas sem um critério explícito de avaliação

Nota: Modificado de: *NHS R&D Centre for Evidence-Based Medicine*. See http://www.indigojazz.co.uk/cebm/levels_of_evidence.asp

a) Estudos experimentais

b) Estudos observacionais

Tabela 4 – Critérios para julgar a efetividade de uma intervenção (medida preventiva ou tratamento)

e possui seus próprios fatores de risco, que incluem ausência de significância estatística e financiamento de ensaios clínicos aleatorizados pela indústria. Por exemplo, em um estudo conduzido por Easterbrook e colaboradores, a chance de publicação foi mais de duas vezes maior quando os resultados eram estatisticamente significativos.¹⁵ Outros fatores que influenciaram a chance de publicação nesse estudo foram o tamanho da amostra e a percepção da importância dos resultados pelos investigadores.

Em uma meta-análise de 321 ensaios clínicos que avaliaram terapia sistêmica para neoplasias malignas de mama, cólon e reto, e câncer de pulmão de não-pequenas células, Booth e colaboradores¹⁶ demonstraram probabilidade 3,5 vezes maior de publicação em estudos financiados pela indústria favorecendo a terapia (comparados com estudos financiados por agências públicas de fomento) e probabilidade quase 20 vezes maior de publicação quando os resultados eram estatisticamente significativos.

Revisões sistemáticas estão se tornando cada vez mais importantes para a epidemiologia translacional como parte das estratégias de avaliação de tecnologias em saúde. Nessas revisões, é importante usar testes de simetria e métodos gráficos a fim de se investigar a possibilidade de que uma aparente homogeneidade seja na realidade pseudo-homogeneidade resultante de viés de publicação.¹⁷ Para se prevenir o viés de publicação, tem-se sugerido a criação de registros de estudos acessíveis aos autores de revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises) e a publicação de

descrições de desenhos de estudos antes que sejam analisados os dados.¹⁸

Pseudo-heterogeneidade

Quando os resultados dos estudos são dissimilares, a inferência de que heterogeneidade sempre significa ausência de efetividade (ou ausência de associação entre um fator de risco e enfermidade) não é sempre apropriada. Existem várias causas de heterogeneidade, que devem ser levadas em consideração antes de se concluir que os resultados dos estudos são, em média, nulos. A discussão de algumas dessas causas é apresentada a seguir.

Causas de heterogeneidade

- Diferenças entre estudos com relação a desenho, recrutamento, tempo de seguimento, procedimentos e/ou qualidade.

Exemplo: em uma revisão sistemática, Hemingway e colaboradores mostraram que somente 45% dos estudos sobre a relação da proteína C reativa com doença coronariana haviam medido fatores de risco tradicionais e outros marcadores inflamatórios.¹⁹

- Diferenças na fase da história natural em que os estudos são conduzidos.

Exemplo: no ensaio clínico aleatorizado chamado *Women's Health Initiative*, a associação entre terapia hormonal e câncer de mama só foi observada depois de três anos do início da terapia, explicando a razão pela qual a associação não foi observada em alguns estudos feitos antes que o período de latência

(o período de incubação é denominado “período de latência” quando a enfermidade é não transmissível) mínimo houvesse transcorrido.²⁰

- Diferenças entre estudos na prevalência de um modificador de efeito.

Exemplo: Com referência à Tabela 3, se em alguns estudos a prevalência de tabagismo atual fosse baixa, o risco atribuível entre os expostos a asbestos (diferença absoluta) se aproximaria de 31/100.000. Em outros estudos, em que a prevalência de tabagismo fosse elevada, o risco atribuível nos expostos a asbestos se aproximaria de 555/100.000.

- Diferenças entre estudos na variabilidade da exposição ao fator de risco e/ou do desfecho

Exemplo: a maior parte da população brasileira consome um alto teor de sódio na dieta, que ultrapassa o limiar considerado como “exposição presente”. Consequentemente, um estudo observacional não poderia identificar uma relação entre consumo de sódio e hipertensão arterial ou mostraria uma associação fraca; em populações em que o consumo de sódio tem suficiente variabilidade, a relação seria demonstrada (Figura 4). Essas diferenças enfatizam a importância de se avaliar variabilidade em um estudo observacional, o que pode ser facilmente realizado através do coeficiente de variabilidade:

$$\text{Coeficientes de variabilidade} = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média}} \times 100$$

A discussão de pseudo-homogeneidade e pseudo-heterogeneidade sugere que o processo decisório sobre efetividade é complexo e deve levar em consideração a possibilidade de viés de publicação antes de se inferir a efetividade de uma intervenção, programa ou política; adicionalmente, diferentes causas de heterogeneidade devem ser avaliadas antes que se decida que a intervenção, política ou programa não tem efetividade.

Conclusões

O processo de epidemiologia translacional deve, idealmente, se basear na aplicação de um processo (Figura 1) e em um repensar de conceitos e prioridades analíticas. Esses conceitos e prioridades diferem parcialmente dos usados na epidemiologia que poderia ser denominada de “acadêmica” (Tabela 5). A epidemiologia translacional tem como objetivo a aplicação de conhecimentos para o planejamento de intervenções, políticas e programas; por outro lado, o principal foco da epidemiologia acadêmica é o estudo de causas e mecanismos de enfermidades. Enquanto a epidemiologia acadêmica enfatiza a avaliação de riscos

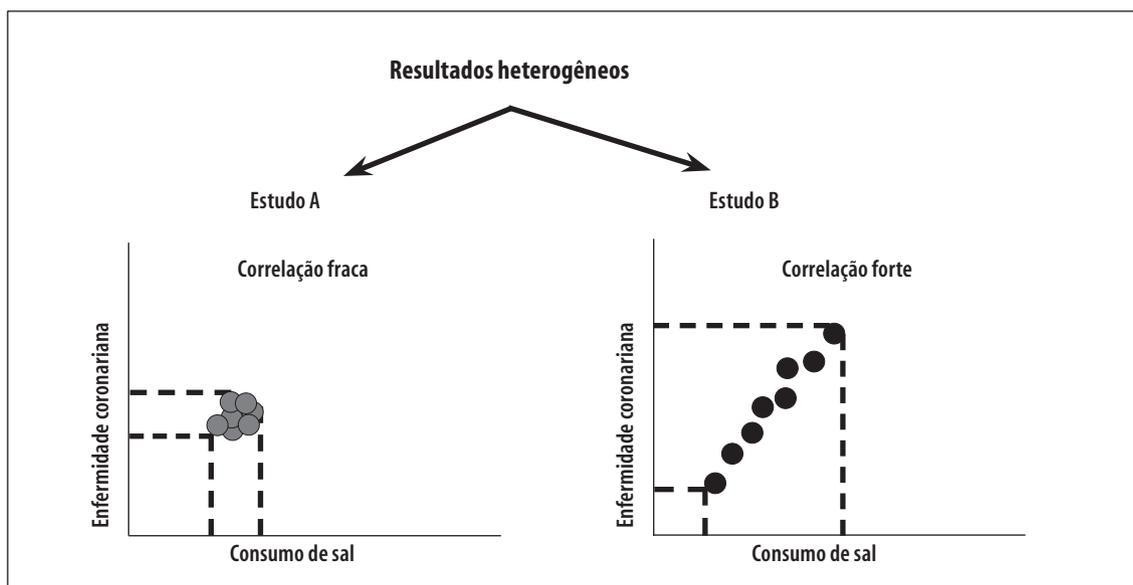


Figura 4 – Exemplo de variabilidade da exposição influenciando medida de associação: relação entre consumo de sal e enfermidade coronariana

Epidemiologia translacional	Epidemiologia acadêmica
Tem como objetivo a aplicação de conhecimentos	Tem como objetivo o estudo de etiologia e mecanismos de doença
Avalia associações através de medidas baseadas em diferenças absolutas (risco atribuível)	Avalia associações através de medidas baseadas em razões (risco relativo, razão de chances)
Privilegia efetividade populacional	Privilegia eficácia (condições ideais)
Considera confundimento de utilidade para a identificação de grupos de alto risco (“confundimento de Saúde Pública”)	Considera confundimento como um viés semelhante ao viés de seleção (“confundimento etiológico”)

Tabela 5 – Comparação entre a epidemiologia acadêmica e a epidemiologia translacional

relativos, a epidemiologia translacional tem maior interesse em excessos absolutos (riscos atribuíveis), a fim de avaliar efetividade e diferença absoluta entre taxas, com o objetivo de estimar o número de indivíduos que precisam receber a intervenção para que um caso (ou uma morte) seja prevenido(a). Usando análise de decisão, a epidemiologia translacional privilegia efetividade populacional; a epidemiologia acadêmica tem maior interesse em eficácia, estimada em estudos em que as condições são ideais (por exemplo, em um ensaio clínico com poucas perdas durante o acompanhamento e cruzamentos infrequentes). Finalmente, as duas epidemiologias têm visões diferentes

do fenômeno de confundimento: na translacional, associações confundidas são úteis para a definição de grupos de alto risco, que devem constituir o foco de rastreamento e de prevenção primordial ou primária de causas estabelecidas (“confundimento de Saúde Pública”); na acadêmica, confundimento é um viés que deve ser eliminado para que etiologia seja identificada (“confundimento etiológico”).

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Katia Bloch pela revisão detalhada do manuscrito e utilíssimas sugestões.

Referências

1. National Institutes of Health (USA). Fogarty International Center. Implementation science information and resources. Bethesda: Fogarty International Center; [2014].
2. Mooney SJ, Knox J, Morabia A. The Thompson-McFadden Commission and Joseph Goldberger: contrasting 2 historical investigations of pellagra in cotton mill villages in South Carolina. *Am J Epidemiol.* 2014 Aug;180(3):235-44.
3. Koplan JP, Foege WH. Introduction: the Centers for Disease Control and Prevention's Epi-Aids: a fond recollection. *Am J Epidemiol.* 2011 Dec;174 Suppl 11:S1-3.
4. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking: a preliminary report. *JAMA.* 1950 May;143(4):336-8.
5. Levin ML. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Int Contra Cancrum.* 1953;9(3):531-41.
6. Walter SD. Effects of interaction, confounding and observational error on attributable risk estimation. *Am J Epidemiol.* 1983 May;117(5):598-604.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May;289(19):2560-72.
8. Armenian HK, Szklo M. Morton Levin (1904-1995): History in the making. *Am J Epidemiol.* 1996 Mar;143(6):648-9.
9. Porta M, editor. *Dictionary of epidemiology.* 5th. New York: Oxford University Press; 2008.
10. Dickersin K. Cancer findings and the Cochrane Collaboration. In: Seminar at the Johns Hopkins School of Public Health; 2007 Dec 13. Baltimore: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; 2007.

11. Franco M, Orduñez P, Caballero B, Tapia Granados JA, Lazo M, Bernal JL, et al. Impact of energy intake, physical activity, and population-wide weight loss on cardiovascular disease and diabetes mortality in Cuba, 1980-2005. *Am J Epidemiol.* 2007 Dec;166(12):1374-80.
12. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics.* 3rd edicion Burlington: Jones & Bartlett; 2014.
13. Frost G, Darnton A, Harding AH. The effect of smoking on the risk of lung cancer mortality for asbestos workers in Great Britain (1971-2005). *Ann Occup Hyg.* 2011 Apr;55(3):239-47.
14. Department of Health, Education and Welfare (USA). *Smoking and health: report of the Advisory Committee to the Surgeon General.* Washington: Public Health Service; 1964.
15. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet.* 1991 Apr;337(8746):867-72.
16. Booth CM, Cescon DW, Wang L, Tannock IF, Krzyzanowska MK. Evolution of randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol.* 2008 Nov;26(33):5458-64.
17. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997 Sep;315(7109):629-34.
18. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol.* 2000 Feb;53(2):207-16.
19. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-Reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med.* 2010 Jun;7(6):e100286.
20. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas.* 2006 Sep;55(2):103-15.