

Contudo, apesar dessas vantagens, os biomarcadores geralmente nos fornecem uma resposta dicotônica – a pessoa foi exposta ou não. Os biomarcadores geralmente não esclarecem várias questões importantes, como:

- Qual foi a dose total de exposição?
- Qual foi a duração da exposição?
- Há quanto tempo ocorreu a exposição?
- A exposição foi contínua ou periódica?

As respostas a essas questões são cruciais para a correta interpretação da possível importância biológica de uma determinada exposição. Por exemplo, na determinação da plausibilidade biológica de uma inferência causal realizada a partir de observações da exposição e desfecho, precisamos de dados relevantes que nos permitirão determinar o quanto o intervalo observado entre a exposição e o desenvolvimento da doença é consistente com o que conhecemos de outros estudos sobre o período de incubação da doença.

Deve-se mencionar que o uso de biomarcadores não é novidade em epidemiologia. No Eclesiastes está escrito: “Não há nada de novo sob o sol”.<sup>13</sup> Mesmo antes de ocorrer a revolução na biologia molecular, as técnicas de laboratório já eram essenciais em muitos estudos epidemiológicos; incluindo isolamento de bactérias e culturas, tipagem de bacteriófagos de organismos, isolamento viral, estudos serológicos e exames de frações de lipoproteínas do colesterol. Com os espantosos avanços feitos na biologia molecular, uma nova variedade de biomarcadores está disponível, o que é relevante para áreas como a da carcinogênese. Esses biomarcadores não só identificam os indivíduos expostos, como também dão uma nova luz ao processo patogênico da doença.

## METANÁLISES

Várias questões de natureza científica surgem quando os dados epidemiológicos são usados para a formulação de políticas públicas:

1. Os métodos epidemiológicos conseguem detectar pequenos aumentos no risco?
2. Como podemos resolver as inconsistências entre dados de animais e de humanos?
3. Como podemos usar dados epidemiológicos incompletos ou equívocos?
4. Como os resultados podem ser interpretados quando os achados dos estudos epidemiológicos são discordantes?

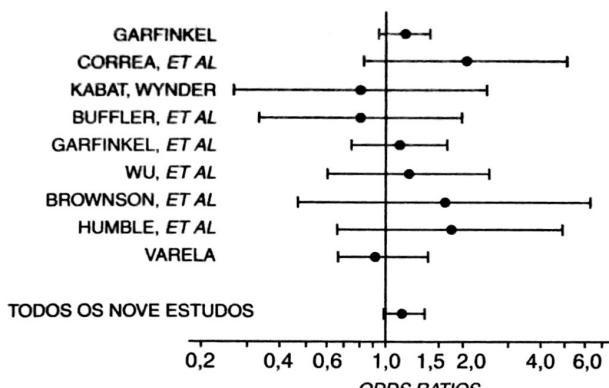
Muitos dos riscos com os quais estamos lidando podem ser muito pequenos, mas é possível que sejam

de grande importância para a saúde pública, pois há um grande número de pessoas expostas, resultando em efeitos adversos para um grande número de pessoas. Porém, um pequeno aumento observado no risco relativo acima de 1,0 pode facilmente resultar de um viés ou de outras limitações metodológicas, e tais resultados devem, portanto, ser interpretados com grande cautela, a menos que tenham sido reproduzidos e outras evidências sejam obtidas.

Uma vez que os resultados de diferentes estudos epidemiológicos podem não ser consistentes, e por vezes possam ser dramaticamente discordantes, têm havido tentativas no sentido de se sistematizar o processo de revisão da literatura epidemiológica para um determinado tópico. Esse processo é chamado de metanálise e foi definido como “a análise estatística de um grande grupo de resultados de análises de estudos individuais com o objetivo de integrar os achados”.<sup>14</sup> A metanálise permite agregar resultados de uma série de estudos com peso apropriado para cada estudo pelo número de sujeitos amostrados e outras características. A metanálise pode aumentar o poder estatístico, particularmente para certos desfechos em determinados subgrupos. Pode particularmente também ajudar a dar uma perspectiva geral a uma questão quando os estudos divergirem.

Porém, há muitos problemas e questionamentos associados à metanálise. Primeiro, a análise deveria incluir todos os estudos disponíveis, ou apenas os publicados? Segundo, como podemos lidar com o problema de que os estudos revisados e agregados podem variar consideravelmente em qualidade? Terceiro, quando os riscos relativos e *odds ratios* de vários estudos diferem, a metanálise poderia mascarar diferenças importantes entre os estudos individuais. Portanto, é essencial que a metanálise não substitua uma observação criteriosa de cada estudo incluindo as análises, investigação dos resultados e limitações metodológicas de cada estudo. Quarto, os próprios resultados da metanálise nem sempre são reproduzíveis por outros pesquisadores. Por fim, a metanálise está sujeita ao problema do viés de publicação (discutido mais tarde neste capítulo). A Figura 19-11 mostra o tipo de apresentação que frequentemente é utilizada para mostrar os resultados de estudos individuais, bem como os da metanálise.

A metanálise é utilizada com mais frequência em ensaios clínicos randomizados, mas está sendo cada vez mais empregada para agregar estudos observacionais não randomizados, incluindo estudos de casos e controles e de coorte. Nesses casos, os estudos não necessariamente compartilhavam um delineamento co-



**Figura 19-11.** Metanálise: *odds ratios* e intervalos de confiança de 95% para nove estudos epidemiológicos dos Estados Unidos de associação hipotética entre a exposição ambiental ao tabaco e câncer de pulmão. (De Fleiss JL, Gross AJ: Meta-analyses in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: A critique. J Clin Epidemiol 44:127-139, 1991. Reproduzido com a permissão de Elsevier Science.)

um. Por esta razão, surge a questão de o quão similar devem ser esses estudos, para que possam ser legitimamente incluídos em uma metanálise. Além disso, o controle adequado dos vieses (como de seleção e classificação) é essencial, mas geralmente se apresenta como um formidável desafio à metanálise. Em vista dessas considerações discutidas, a metanálise permanece um assunto de grande controvérsia.

Um problema final da metanálise é que, diante de todas as dificuldades discutidas, a quantificação da estimativa de um único risco relativo ou *odds ratio*, a partir de todos os estudos, pode levar a uma falsa certeza quanto à magnitude do risco. Muitas vezes, as pessoas tendem a acreditar intensamente na validade dos resultados quando há um número incorporado a eles e, com isso, muitas das dificuldades que surgem da metanálise podem, às vezes, ser desconhecidas.

## VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Em um capítulo anterior, discutimos o uso dos estudos de gêmeos como um meio de distinguir as contribuições de fatores ambientais e genéticos na causa de doenças. Naquela discussão foi mencionado que o grau de concordância e discordância nesses estudos é um fator importante para conclusões sobre o papel dos fatores genéticos, mas que as estimativas de concordância relatadas na literatura podem ser distorcidas pelo viés de publicação, que é a tendência de publicar artigos que relatam concordância de doenças raras de pares de gêmeos.

O viés de publicação não se limita aos estudos de gêmeos, podendo ocorrer em qualquer área. É um fenômeno particularmente importante na publicação

de artigos relativos a riscos ambientais e na publicação dos resultados de ensaios clínicos. O viés de publicação pode acontecer, pois os pesquisadores não submetem os resultados de seus estudos quando os achados não suportam associações “positivas” e riscos aumentados. Além do mais, os periódicos podem selecionar para a publicação os estudos que acreditam ser de maior interesse, e podem não considerar aqueles que não relatam associações que se enquadrem nessa categoria. Como resultado, uma revisão de literatura que se limite a artigos publicados poderia identificar preferencialmente os estudos que relatam um risco aumentado. Claramente, tal revisão seria altamente seletiva por natureza e omitiria muitos estudos que obtiveram os considerados resultados “negativos” (p. ex., resultados que não mostram efeitos) e que podem não terem sido publicados.

O viés de publicação, portanto, tem um efeito marcante na metanálise. Uma abordagem para esse problema é procurar identificar os estudos não publicados e incluí-los na análise. Porém, a dificuldade é que, em geral, os estudos não publicados não passam por revisores de periódicos, sendo questionável a adequação de sua inclusão em uma metanálise. Independentemente de estarmos discutindo uma revisão de literatura tradicional ou uma metanálise estruturada, a possibilidade do viés de publicação deve ser considerada.

## EPIDEMIOLOGIA NOS TRIBUNAIS

Conforme já mencionado, a ação judicial se tornou um dos principais meios para a criação de políticas nos Estados Unidos. A epidemiologia está ganhando uma importância crescente na área jurídica. Particularmente na área de danos tóxicos, ela fornece um dos principais tipos de evidência científica, relevante para as questões envolvidas. Questões como os efeitos da dioxina, implantes de mama de silicone e campos eletromagnéticos são apenas alguns exemplos recentes.

Porém, o uso de dados de estudos epidemiológicos não está livre de problemas. A epidemiologia responde a questões sobre *grupos*, enquanto os tribunais normalmente exigem informações sobre *indivíduos*. Além do mais, deve-se considerar com cautela as interpretações realizadas pelos tribunais sobre as evidências de causalidade. Enquanto o critério legal, muitas vezes, é “mais provável do que não provável” – isto é, que a substância ou a exposição em questão seja a causa “mais provável” da doença de uma pessoa – a epidemiologia depende fortemente das Diretrizes do Cirurgião Geral dos EUA para inferências causais.<sup>15</sup> Já foi sugerido que um risco atribuível maior que 50% poderia constituir uma evidência de “mais provável que não provável”.<sup>16</sup>