

Sobre a noção de causalidade na medicina: aproximando Austin Bradford Hill e John L. Mackie

On the notion of causality in medicine: addressing Austin Bradford Hill and John L. Mackie

LUÍS FERNANDO S. C. DE ARAÚJO¹, PAULO DALGALARRONDO¹, CLÁUDIO E. M. BANZATO¹

¹ Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp), Brasil.

Recebido: 23/10/2014 – Aceito: 12/5/2014

DOI: 10.1590/0101-6083000000010

Resumo

Há quase 50 anos era publicado o artigo seminal de Austin Bradford Hill, no qual ele apresenta parâmetros para inferência de causas com base em associações estatísticas, que ficaram conhecidas como critérios causais de Hill. Aquele foi um marco para a renovação da ideia de causa na medicina. Nosso trabalho revisita suas ideias, articulando-as com o trabalho do filósofo australiano John L. Mackie, também autor de importante obra sobre causalidade, mas que teve uma audiência distinta da que Hill alcançou. Sugerimos que tanto o epidemiologista britânico quanto o filósofo australiano têm em comum o fato de que ambos procuram articular determinismo probabilístico e multicausalidade, o primeiro com um modelo predominantemente probabilista e o segundo com uma abordagem analítica. Este artigo explora as possíveis consequências da aproximação desses dois autores no que diz respeito a inferências causais na medicina, com foco particular nos transtornos mentais.

Araújo LFSC, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2014;41(2):56-61

Palavras-chave: Causalidade, transtornos mentais, esquizofrenia, doença de Alzheimer.

Abstract

Almost 50 years ago appeared the seminal article by Austin Bradford Hill where he presented parameters for inferring causes from statistical associations, which became known as Hill's causal criteria. This was a milestone for the renewal of the idea of cause in medicine. Our article revisits his contribution in light of the ideas from the Australian philosopher John L. Mackie, whose important works on causality reached an audience distinct from Hill's. We suggest that both the British epidemiologist and the Australian philosopher share the purpose of articulating probabilistic determinism and multi-causality, the first with a predominantly probabilistic model and the second with an analytical approach. This article explores the possible consequences of addressing these authors jointly in regard to causal inferences in medicine, especially in respect to mental disorders.

Araújo LFSC, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2014;41(2):56-61

Keywords: Causality, mental disorders, schizophrenia, Alzheimer's disease.

Introdução

O artigo seminal de Bradford Hill “O Ambiente e a Doença: Associação ou Causação?” foi publicado há quase 50 anos. Sua publicação é um marco no entendimento da ideia de causalidade na medicina, ultrapassando a influente visão de Robert Koch (Tabela 1) e introduzindo definitivamente as relações indeterminísticas (ou probabilísticas) na medicina, particularmente na análise de doenças crônicas¹⁻³.

Tabela 1. Postulados de Koch (Susser, 1991)

1. O micro-organismo deve sempre ser encontrado com a doença
2. O germe deve ser isolado em cultura
3. O germe deve estar distribuído de acordo com as lesões
4. O germe, após o cultivo, deve ser capaz de produzir a doença em experimentos com animais

Esse trabalho surge após a investigação que Bradford Hill e seu colega Richard Doll fizeram sobre os aspectos médicos do tabagismo. Havia, na primeira metade do século XX, pouco consenso sobre se o hábito de fumar produzia efeitos adversos na saúde. Mas o aumento de casos de câncer de pulmão tanto na Inglaterra quanto nos Estados Unidos levou à necessidade de determinar a origem daquela epidemia. Movidos pelo interesse de estabelecer a etiologia daqueles casos de câncer, Bradford Hill e Richard Doll iniciaram uma investigação⁴ que terminou por demonstrar a associação do tabagismo não apenas

com o câncer pulmonar, mas também com outras doenças como infarto agudo do miocárdio, hipertensão, enfisema e bronquite crônica.

Em 1965, Bradford Hill publica “O Ambiente e a Doença”³, que vem a se tornar um dos artigos mais citados na história das ciências da saúde. Isso aconteceu em grande parte em virtude da importância em se tentar estabelecer padrões para a interpretação dos achados estatísticos que diminuíssem a confusão sobre o que é e o que não é causal na medicina. Seu objetivo naquele artigo era tentar determinar quais características das associações estatísticas serviriam como bons indicadores de que o que se observa estatisticamente é a expressão de uma relação causal subjacente. É razoavelmente aceito que ele tenha dado respostas a duas importantes questões para a medicina da época, uma resposta que se encontra explícita no seu trabalho e outra velada, mas igualmente relevante. Vamos à primeira.

Ele aborda explicitamente uma questão prática. Muito embora reconhecesse que o conceito de causa é um conceito disputado e que varia de acordo com o enquadre epistemológico, ele se perguntava: quanta informação estatística era necessária antes de chamarmos a relação encontrada de relação causal? Precisamos dar um veredicto de causalidade para certa relação antes de passarmos para a ação? No artigo ele menciona sua preocupação com doenças ocupacionais identificadas na época e que provas seriam necessárias para a tomada de atitude com relação à exposição aos fatores supostamente causadores daquelas doenças. Para Bradford Hill, não é necessário que se conheçam todos os elos da cadeia de causalidade, mas associações

(desde que demonstradas seguindo certos parâmetros) poderiam ser utilizadas como fatores disparadores da ação médica. A questão principal é identificar nas associações quais seriam os indicativos de causalidade. Para isso ele estabelece uma lista de parâmetros que sugeririam causalidade subjacente, e foi essa lista que posteriormente veio a ser conhecida como os critérios causais de Bradford Hill (Tabela 2).

Implicitamente, aquele seu artigo também dava uma resposta a outro problema: como articular os postulados de R. Koch⁵ (Tabela 1) com os recentes desenvolvimentos em estatística médica. No modelo de Koch, a relação entre causa e efeito se dava de modo puramente determinístico, no sentido de que um germe seria responsável por uma doença, mas esse tipo de afirmação mostrava grande dificuldade em se manter verdadeira quando tentamos aplicá-la às doenças crônicas, cujos determinantes provavelmente seriam múltiplos e complexos. Bradford Hill, entretanto, não pretendia abandonar completamente a possibilidade de que, em algumas circunstâncias, relações determinísticas possam existir na medicina. Sua proposta de incluir relações probabilísticas na equação causal permite a acomodação de relações no modelo dos postulados de Koch, mas abarca também eventos biológicos que se comportam de modo indeterminístico.

Pelo fato de satisfazer ambas as posições sobre determinação na medicina, o programa de Bradford Hill teve grande reconhecimento. Ele toca, mesmo que implicitamente, um problema filosófico revigorado no início daquele século com a física quântica e que se colocava com força em sua época: como conciliar um mundo em que certos fenômenos se comportam de modo determinístico e outros se comportam de modo indeterminístico?

Bradford Hill, contudo, anuncia que aquele não se tratava de um trabalho filosófico. Modestamente, ele admitia não ter vontade ou capacidade de embarcar em uma discussão filosófica sobre o significado de "causação"³. E, de fato, filósofos e médicos têm enfoques distintos: enquanto estes últimos se preocupam com questões de ordem prática, relacionadas com a tomada de decisões em políticas públicas e em intervenções baseadas nos dados que extraem com seus trabalhos, os filósofos estão mais preocupados com questões como a nossa relação com a realidade, a possibilidade do conhecimento em sentido geral e a análise conceitual rigorosa. Um autor em particular, pouco conhecido da comunidade médica, talvez um pouco mais lido entre estatísticos, fez um esforço na tentativa de aproximar a ideia científica de causa com a ideia de causa utilizada no dia a dia. John L. Mackie, um filósofo australiano, posteriormente radicado na Inglaterra, propôs que a ideia de causa quase sempre inclui diversos elementos que concorrem para a produção do efeito. Assim, quando falamos que A causa E, estamos quase sempre dizendo que A juntamente com elementos positivos (X) ou negativos (Y) é que produzem o efeito E. Causa quase sempre implica uma conjunção de elementos causais, tanto com participação positiva quanto negativa na geração do efeito^{6,7}.

Sugerimos que Bradford Hill e John L. Mackie têm em comum o fato de que ambos procuram articular determinismo probabilístico e multicausalidade. O primeiro, com um modelo misto, predomi-

nantemente probabilista, e o segundo com uma abordagem analítica, lógica. Este artigo enfoca justamente as possíveis consequências da aproximação desses dois autores no tratamento da investigação causal dos transtornos mentais.

O século passado, chamado por alguns autores de século das doenças crônicas, viu aumentar o interesse tanto da comunidade científica quanto do público leigo por áreas como psiquiatria, saúde ocupacional e ambiental, e condições complexas como, por exemplo, obesidade, alimentação, uso de substâncias, estilo de vida e doenças. No entanto, a descoberta das causas dos transtornos mentais (e de condições complexas análogas) tem representado um desafio científico considerável. Talvez a ideia de causas fortes, com grande capacidade isolada de causar efeitos, atrapalhe. Afinal, na maioria das doenças crônicas, lidamos com uma miríade de fatores causais que atuam de forma conjugada. Tudo indica que esse seja também o caso dos transtornos mentais. Tomando um transtorno mental – a esquizofrenia – como exemplo, faremos uma breve análise das contribuições dos dois autores mencionados, procurando mostrar o quanto uma abordagem analítica pode contribuir para a discussão sobre a causalidade.

Origens do pensamento causal em Hill e Mackie

O fundador de uma filosofia moderna da causalidade foi o filósofo David Hume, que acreditava que causa é um evento seguido de outro e que se o primeiro não tivesse acontecido, o segundo também não ocorreria⁸. Essa definição funda uma forma de entendimento sobre causas habitualmente chamada de regularismo. Tanto Bradford Hill quanto John L. Mackie são também regularistas, e o primeiro também estava preocupado com a relação material que pode ocorrer entre dois eventos, portanto uma noção newtoniana. Para Newton, causa era definida como uma relação entre dois objetos, entre os quais operava alguma força, como quando uma bola de bilhar provoca o deslocamento de uma segunda bola^{8,9}.

Bradford Hill pretendia dar conta tanto das relações materiais que se davam em alguns dos processos biológicos quanto da indeterminação que ocorre em outros. De um lado, ele queria oferecer uma tese que desse conta, por exemplo, da causalidade subjacente à relação material que existe entre o asbesto e a lesão pulmonar, passando pela inflamação que o primeiro causa no tecido do segundo; de outro lado, ele queria dar conta da causalidade subjacente em relações incompletas, como quando um sujeito é submetido ou se submete ao tabaco e desenvolve câncer de pulmão. O termo incompleto tem aí o sentido de que nem todo tabagista desenvolve câncer, mas há uma associação que se comprova por meio de uma dependência estatística entre as duas variáveis (tabaco e câncer).

De acordo com Thygesen, podemos organizar as propostas de Hill entre esses dois tipos filosóficos da seguinte maneira: Os elementos força, especificidade, consistência, experimentação e gradiente biológico são herança da tradição regularista fundamentada por David Hume, enquanto coerência, plausibilidade e analogia estão relacionadas à tradição material desde Aristóteles, passando por

Tabela 2. Características que representam possíveis relações causais, segundo Bradford Hill¹⁸

Força	Tantomaisforteseráumaassociação,quantomaisdistantedozeroamedidaodeefeitoestudado.Aideiaaquíconsiderarqueassociações fortes têm mais chances de serem causais
Consistência	Ao se repetirem os achados em diferentes populações, encontra-se resultado semelhante
Especificidade	Se a presença da causa é necessária para o aparecimento do efeito Este item não é obrigatório pelo conhecido caráter multietiológico das doenças
Temporalidade	O efeito deve sempre ser temporalmente posterior à causa
Gradiente biológico	Quando ocorre fenômeno de dose-resposta. Assim, ao se aumentar a causa (hipotética), aumenta-se o efeito
Plausibilidade	Se a relação que se está estudando é plausível diante do conhecimento biológico vigente, haverá mais chance de que aquela relação observada seja do tipo causal
Coerência	A interpretação causal a ser estabelecida não deve conflitar com o conhecimento na época da investigação
Evidência experimental	Relações causais são mais bem demonstradas mediante evidências experimentais de aumento da frequência do efeito
Analogia	Como no exemplo: espera-se, por analogia, que outras infecções virais provoquem doença na infância, pois já sabemos que isso ocorre no caso da rubéola. E essa analogia fortalece a chance de a associação observada ser do tipo causal

Newton e por Robert Koch². Em outras palavras, Bradford Hill não se posicionou com o radicalismo, por exemplo, presente em E. Mayr, que afirmava que relações indeterminísticas estão obrigatoriamente presentes em todos os eventos biológicos¹⁰, mas aceitou a introdução de ideias de causalidade de outra ordem, relacionadas às relações presentes na física newtoniana. É assim que, por exemplo, a ideia que o achado epidemiológico deva estar coerente com o conhecimento na época dos achados, bem como que eles devem ser plausíveis – tomada uma certa hipótese de como as coisas se dão –, e que também haja alguma analogia possível com eventos já encontrados na medicina, pode ser incluída em sua listagem. Assim, coerência e plausibilidade se apoiam na ideia de que já se concebia uma via (fisiopatológica) entre a causa e seu efeito, ou seja, a metáfora visual de engrenagens em um relógio ou das bolas de bilhar para Newton.

Complementando a teoria de Hill

Hill estava mais preocupado com as implicações práticas do processo de inferência causal. Embora reconhecesse que associações pressupõem desconhecimento de alguns dos elos causais, como ele mesmo afirma em seu artigo, ele não desenvolveu esse aspecto de sua teoria. A pergunta sobre “qual é a participação dos elementos desconhecidos na reflexão sobre causalidade na medicina” ficou sem resposta, mas foi desenvolvida por outros autores.

Muito embora John L. Mackie não se dirigisse a uma audiência médica em sua obra, ele propõe uma teoria que complementa a ideia de Hill. A diferença, no seu caso, é que ele enfatiza as influências causais fracas e também contempla aqueles elos causais em que há uma relação negativa, bem como os elos causais ainda desconhecidos.

John L. Mackie constrói uma teoria para dar conta de todos os ingredientes da causação. Para isso ele funda o conceito de condição INUS (do acrônimo em inglês: *Insufficient but Necessary part of a condition which is itself Unnecessary but Sufficient*; uma parte insuficiente, mas necessária, de uma condição que não é necessária, mas é suficiente). Ele usa o exemplo de um incêndio provocado por um curto-circuito, para argumentar que o curto-circuito não é em si isoladamente suficiente, nem isoladamente necessário para o incêndio. Não era necessário, pois poderia ter acontecido em outro lugar, ou ter sido provocado dolosamente; não foi suficiente, pois na ausência de oxigênio ou na presença de um *sprinkler* eficiente (borrifador automático para o combate de incêndio) o efeito não aconteceria¹¹. Para falarmos de causa, devemos considerar a possibilidade de que não saibamos todos os componentes da causa, portanto causa é um conjunto de coisas que isoladamente não são necessárias nem são suficientes para o efeito. Existe uma noção de necessidade, mas essa se dá apenas em certo contexto ou estado de coisas. Quando um dos componentes é necessário para o conjunto suficiente de elementos, então estamos diante de uma condição INUS. A abordagem que John L. Mackie usa é analítica e ele representa uma condição INUS da seguinte maneira:

- (i) elemento causal A \rightarrow efeito E
ou
- (ii) elemento causal A + elementos causais desconhecidos X \rightarrow efeito E
ou
- (iii) elemento causal A + (elementos causais desconhecidos X ou elementos anticausais Y) \rightarrow efeito E

A circunstância (i) pretende dar conta das relações causais do tipo que Koch previa: A é o único elemento responsável pelo efeito E (neste caso podemos falar que A é necessário para E, mas na maior parte das vezes não é assim que as coisas se dão). Em (ii) ele admite que A seja dependente de elementos causais desconhecidos X, e (iii) parece representar melhor as circunstâncias no mundo, quando não conhecemos todos os elementos participantes da relação causal e suponha-se que alguns deles competem contra o aparecimento do efeito E, ali representado por Y⁷.

A difícil relação entre associações e causalidade

Um dos itens na agenda de Hill era discutir o quanto de evidência (neste caso, dado estatístico) é necessário para a ação médica. Existe em seu texto alguma contradição, no sentido de que ele inicialmente pretende encontrar os parâmetros que definem uma “boa” associação, ou seja, aquelas associações que representam uma causalidade subjacente; mas, ao mesmo tempo, ele termina seu artigo sugerindo que não podemos depender do veredicto de causalidade para a passagem à intervenção. Independentemente de qual seja o seu propósito, novamente seu trabalho levanta veladamente uma questão filosófica. É possível equalizar associações a causas?

Associações mudam a depender de como níveis explicativos diferentes são analisados estatisticamente. Por exemplo, associações podem mudar sua direção variando caso estudamos populações, subpopulações, indivíduos ou mudanças intraindividuais ao longo do tempo^{12,13}. Aproveitando um exemplo da filósofa Nancy Cartwright, habitualmente aceitamos que a frequência de doença cardíaca aumenta com o tabagismo e diminui com atividade física. Assim, em uma população de tabagistas sedentários encontraremos uma tendência de aumento de frequência de cardiopatia. No entanto, se nos depararmos com uma subpopulação daquela mesma amostra em que todos se exercitem de tal modo que o efeito do tabagismo não se manifeste, então teremos que a associação entre tabagismo e câncer não surgirá naquela determinada subpopulação. Não estamos simplesmente apontando para o problema de variáveis confundidoras, que podem ser abordadas por análise multivariada, mas para uma característica de qualquer estudo com agregação de dados no qual um padrão da relação estatística pode ser diminuído ou mudar completamente a sua direcionalidade a depender do nível explicativo que se está analisando. Essa é uma característica conhecida da agregação de dados e que pode levar a conclusões incorretas. Parafraseando N. Cartwright, qualquer associação entre duas variáveis em uma dada população pode ser revertida em uma subpopulação se encontrarmos uma terceira variável que seja correlacionada com ambas as primeiras variáveis. A esse fenômeno é dado o nome de paradoxo de Simpson, e é com base nesse fenômeno que Cartwright estabelece uma distinção entre o que ela chama de leis causais e leis de associação, de modo que as primeiras não podem ser reduzidas às últimas¹⁴.

Uma das formas de resolver essa questão aparece no projeto de Mackie. Ele propunha que, quando falamos de causa, estamos levando em conta alguma relação de necessidade. Para Hume, a necessidade era uma propriedade psíquica (o hábito), ou seja, quando vemos um evento, nossa mente já nos leva a pensar em seu efeito. Mackie achava, por outro lado, que a necessidade estava relacionada aos eventos circundantes (e não a uma propriedade psíquica como o hábito), o que chamou de necessidade-nas-circunstâncias, que era para ele o elemento distintivo da causalidade.

Mackie também alerta, citando Bertrand Russel, que, ao falarmos de causa, tendemos a valorizar elementos ativos, em lugar dos passivos. Por exemplo, se João causou o incêndio ao jogar o cigarro no feno, normalmente não consideramos que o causador é a presença de oxigênio, mas o cigarro jogado. Contudo, sem oxigênio ou sem feno, não há lugar para uma discussão sobre causas. A ideia de condição INUS tenta abordar essa característica afirmando que elementos negativos ou passivos fazem parte do complexo e devem ser levados em consideração. Para isso, ele utiliza uma análise de necessidade e suficiência, assim, por exemplo, o cigarro de João é um elemento necessário em um conjunto de coisas suficientes, como a presença do feno e oxigênio, a ausência de chuva etc.^{7,15}. O cigarro arremessado é, portanto, uma condição INUS para ele: um ingrediente insuficiente, mas necessário de um conjunto suficiente.

Há uma dimensão iminentemente prática para a saúde pública nessa discussão. Bradford Hill enfatizava em seu artigo que a descrição de uma associação é suficiente para que se possam tomar ações. Lembremos que ele estava mais preocupado com pneumoconioses e com o câncer de pulmão, que se mostraram fortemente relacionados com exposição a certos póis ou fibras e ao tabaco, respectivamente. Entretanto, basear-se em correlações estatísticas para a tomada de

medidas preventivas sempre foi uma ideia controversa. Há uma discussão recente resultante da percepção de que a identificação precoce de certos tipos de câncer não diminuiu o número de pessoas em estágio avançado de doença nem a mortalidade¹⁶. Portanto, nem sempre a existência de correlação é suficiente para que uma medida em nível populacional seja eficiente.

A formação de redes causais complexas

Ademais, falar de associação tem pouco poder explicativo sobre o fenômeno em investigação. Quaisquer itens no campo causal podem ser tomados como variáveis a serem comparadas, por outro lado as ideias de Mackie (INUS) permitem alguma explicação diretamente no nível da análise sobre causalidade. Posso aproveitar um exemplo dado pelo epidemiologista Kenneth Rothman: quando um sujeito se expõe a um determinado germe, digamos, o bacilo da tuberculose, até o aparecimento dos sintomas, há a necessidade de que outros elementos se acumulem em conjunção com aquela exposição. Isto é, se o sujeito passa a apresentar prejuízo nutricional ou imunodeficiência, estaria se configurando uma condição minimamente suficiente para a qual a exposição do bacilo é um elemento necessário. O tempo de latência já estaria explicado no próprio enquadre conceitual das condições INUS, e isso incluiria também elementos positivos; digamos que o sujeito seja perfeitamente nutrido, nesse caso o período de latência pode se alongar ou até mesmo não haver a formação de um conjunto minimamente suficiente para o efeito¹⁷. Trazendo a discussão para a psiquiatria, pensemos, por exemplo, no caso da doença de Alzheimer. O acúmulo de beta-amiloide, a fosforilação da proteína tau e a degeneração neurocelular podem formar condições minimamente suficientes, em que o acúmulo de beta-amiloide é um elemento necessário para o conjunto (Figura 2). O envelhecimento é acompanhado dessas mesmas alterações, com avanço em ritmos diferentes em sujeitos diferentes, portanto a longa latência para o aparecimento dos primeiros sintomas cognitivos já estão incluídos no enquadre teórico oferecido pela ideia de condição INUS. Essa é uma vantagem com relação ao modo de abordagem de Bradford Hill, aqui não sendo necessário apelar para diferentes modelos de causalidade (como modelo material e probabilístico), mas o argumento já se encontra conceitualmente ligado às condições INUS.

Força causal

Não há critério mais precioso para o epidemiologista que o de força da associação. Talvez até por motivos históricos, uma vez que foi a força da relação entre tabagismo e câncer que contribuiu para o desdobramento dos parâmetros definidos por Hill. Contudo, Thygesen, ao analisar a medida da força de associação levando em consideração a presença de fatores positivos e negativos conforme a teoria de condição INUS, encontra que a força de um fator causal A é dependente da prevalência de seus componentes X e Y, o que está de acordo, segundo eles, com a ideia de que o efeito de um fator depende da prevalência dos seus componentes. Assim, se um componente negativo Y for suficientemente prevalente, pode resultar que A seja fraco com relação ao efeito, muito embora em outras condições em que Y não seja tão prevalente, a força de A se torna mais evidente. Dessa forma, a força de uma associação é dependente da ocorrência dos fatores complementares, que aqui representamos como X e Y^{2,18}. Isso quer dizer que, ao utilizarmos conceitos mais amplos para analisar associações entre eventos, teremos, como consequência, que ajustar a interpretação de conceitos centrais para a epidemiologia, de modo que a interpretação represente melhor as circunstâncias sob observação (Figura 3).

Além disso, a ideia de força tem pouca capacidade explicativa. De acordo com Rothman, embora os fatores de risco possam ser caracterizados como fortes ou fracos, tal caracterização não pode ser tomada universalmente. Novamente, apelo para um exemplo dado pelo autor: em uma sociedade em que a maior parte das pessoas se alimenta com dieta rica em fenilalanina, a herança do gene PKU seria

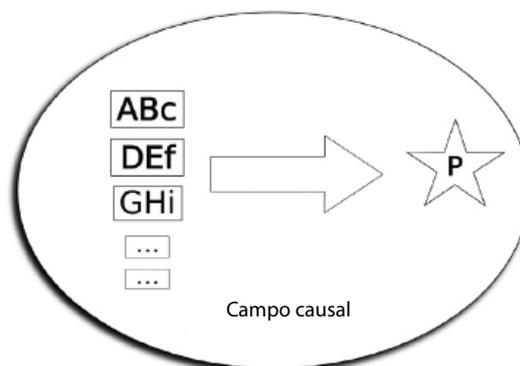


Figura 1. Representação visual do argumento analítico de uma condição INUS de acordo com Mackie. Em um dado campo causal – todas as condições adjacentes e redundantes relacionadas ao efeito (P) –, há condições minimamente suficientes (aqui representadas como ABC, DEF, GHI), formadas por uma conjunção de elementos positivos (B, E, H; ou, por exemplo, a presença de material inflamável, oxigênio etc.) e elementos negativos (c, f, i; ou a ausência de um sprinkler apropriado etc.). Uma condição INUS ocorre quando um dos elementos é necessário para a conjunção (no caso, A é necessário para a conjunção ABC, ou quando D é necessário para DEF ou G para GHI), e quando essa conjunção é, por sua vez, necessária para o efeito (P). Uma conjunção não precisa ser limitada a apenas três elementos. Mackie permite que numerosos elementos tomem lugar na condição minimamente suficiente; apenas reduzimos as conjunções para fins de clareza. No exemplo de Mackie, o curto-circuito (A) é necessário para a conjunção formada pelos outros elementos como a presença de oxigênio (B) ou a ausência de um sprinkler adequado (c). Assim, se A é necessário para ABC e ABC é necessário para o efeito (P), temos uma condição INUS.

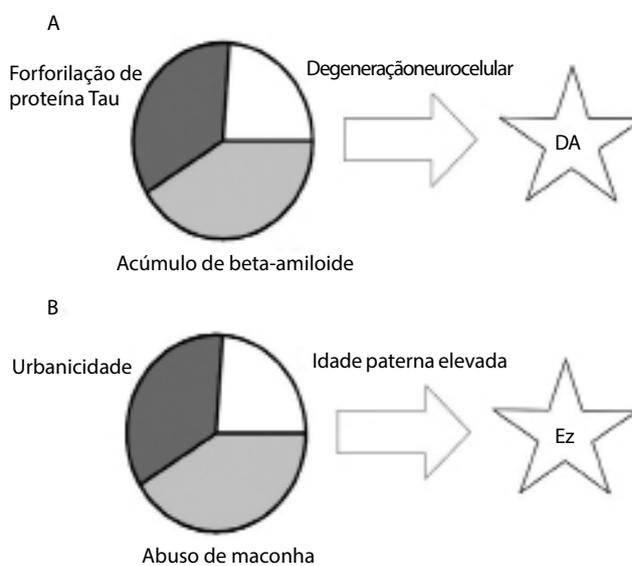


Figura 2. Tomemos como exemplo o caso da DA: o acúmulo de beta-amiloide, fosforilação da proteína tau e degeneração neurocelular podem formar condições minimamente suficientes, onde o acúmulo de beta-amiloide é um elemento necessário para o conjunto e, portanto, uma condição INUS (A). Um segundo exemplo (B) pode ser feito como a esquizofrenia (Ez), doença para a qual já são conhecidos inúmeros elementos que participam da "receita" causal, entre eles há o abuso de maconha, idade paterna elevada, urbanicidade; uma condição INUS pode ser a combinação em que estes elementos estejam envolvidos e em que o abuso de maconha seja necessário para o conjunto de elementos¹¹.

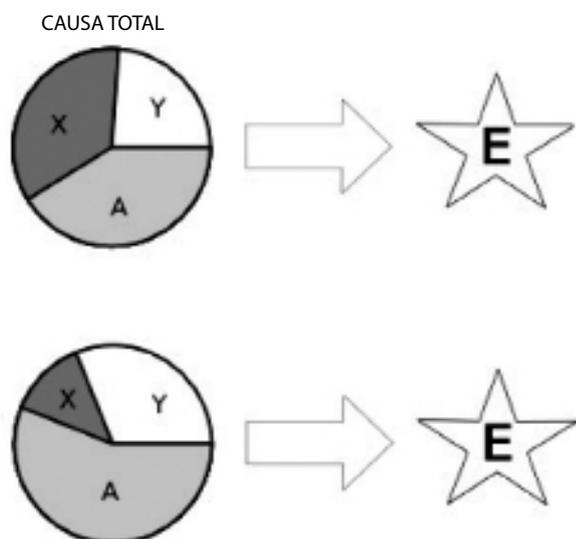


Figura 3. Tomando-se dois experimentos diferentes, a força causal pode ser semelhante dependendo da participação de cada um dos seus componentes. Em ambos os casos o mesmo efeito E é produzido²⁶.

um fator de risco forte para o retardo mental; se, por outro lado, a população estudada tiver elevada presença do gene, mas ninguém se alimentar de dieta rica daquela substância, então a herança do gene será um risco fraco e a dieta será um fator de risco forte. De modo que, por mais importante que a ideia de fator de risco seja para medidas de saúde pública, ela isoladamente, em termos epidemiológicos, tem pouco poder explicativo¹⁷.

Força, portanto, se expressa com dependência dos elementos causais participantes. O estudo da relação entre tabagismo e câncer de pulmão tornou a discussão mais simples em virtude do poder particularmente elevado de carcinogênese do tabaco, mas mesmo ali há outros elementos participantes como a herança de genes, a intensidade do tabagismo, o tempo de exposição etc.

Enquanto seja menos evidente a vantagem desse tipo de análise em doenças infecciosas, nas doenças crônicas e, particularmente, para os transtornos psiquiátricos, tal modelo pode explicar parte da dificuldade em se abordar o tema etiologia em doenças psiquiátricas. Pensemos, por exemplo, no caso da esquizofrenia: há uma infinidade de fatores participando da causação dessa doença^{11,19}. Entre eles, há o abuso de maconha (A), idade paterna elevada (X), migração (Y), urbanidade (Z); uma condição INUS pode ser a combinação em que esses elementos estejam envolvidos e em que o abuso de maconha, naquelas circunstâncias, seja necessário para o aparecimento do efeito esquizofrenia. Perceba-se que essa forma de análise exige significativa modificação das análises estatísticas e modifica o foco de relações biunívocas para passarmos a pensar em causa como formada por conjuntos de múltiplos elementos (nem todos eles conhecidos).

À luz do modelo INUS, os critérios de Hill devem ser vistos com mais cautela. Não se trata de diminuir a importância de conceitos como gradiente biológico, evidência experimental ou força, mas de perceber que os operadores estatísticos decorrentes dessas ideias (FR, *odds ratio*, p) sofrem limitações, as quais devemos conhecer. Há relações lógicas que ocorrem em nível inferior de análise sobre causas, e essas relações não podem, por definição, ser captadas por métodos estatísticos. Entretanto, precisamos da aplicação de princípios estatísticos para raciocínios inferenciais entre dois eventos. Sugerimos, portanto, que a proposta seminal de Bradford Hill pode ser refinada à luz dos conceitos de campo causal e necessidade-nas-circunstâncias de Mackie, com a incorporação às análises probabilísticas de noções como influências causais fracas, condições INUS, fatores competidores (isto é, preventivos de um efeito), conjuntos de fatores associados (em que todos elementos nem sempre são conhecidos).

Ademais, é importante perceber que essa análise filosoficamente informada apenas abordou as contribuições de Bradford Hill e Mackie. Neste artigo a expressão “redes causais complexas” foi usada simplesmente para indicar que numerosos elementos tiveram papel na produção de um dado efeito. Claro que há ainda muito mais a ser apresentado sobre o estudo de causas complexas, mas abordar outras propostas estava além do nosso escopo aqui. Podemos brevemente mencionar que outros autores desenvolveram teorias usando conceitos dos campos da econometria e da inteligência artificial para lidar com o mesmo problema, mas com diferentes perspectivas, e isso resultou em numerosas publicações na literatura científica. Por exemplo, técnicas de modelagem de redes foram utilizadas para abordar a relação entre achados psicopatológicos e as categorias diagnósticas do DSM-IV²⁰; tal estudo mostrou que, de uma perspectiva de análise de redes, é improvável que possamos reduzir as categorias diagnósticas apenas com base em etiologia. Além disso, estudos que usaram técnicas derivadas do teste de causalidade de Granger (batizada com o nome do vencedor do prêmio Nobel de economia em 2003) foram aplicados em neuroimagem para localizar conexões entre circuitos neurais²¹; o teorema de Bayes tem sido utilizado para a análise de redes causais complexas²² e como base de uma teoria da percepção por meio da ideia de minimização de predição de erros²³⁻²⁵.

Conclusão

Associações não implicam necessariamente relações causais, embora haja uma longa história de tentativas de equalizar os dois conceitos. O trabalho de Bradford Hill está na vanguarda da sua época e abriu caminho para novas formas de estudo das doenças crônicas com grande sucesso. Modelos como o de J. L. Mackie podem complementar o trabalho de Hill, estabelecendo bases teóricas mais firmes para a estatística médica. Essa aproximação com a filosofia analítica contribui para o melhor entendimento do que a estatística pode ou não oferecer por meio de conceitos como força, consistência, especificidade e plausibilidade. Além do aspecto de esclarecimento teórico, tais modelos oferecem ganhos para a psiquiatria, especialmente em virtude da capacidade explicativa implícita nas condições INUS. Causalidade é um tema precioso para a psiquiatria, afinal estabelecer etiologia significa também abrir o horizonte para a possibilidade de intervenção e tratamento. Avanços robustos requerem embasamento teórico rigoroso, e é precisamente nisso que modelos filosóficos podem contribuir para as ciências, sendo nesse sentido que consideramos importante aproximar autores como Mackie de Bradford Hill e incorporar essa dimensão de multicausalidade à análise estatística.

Referências

1. Phillips C V, Goodman KJ. The missed lessons of Sir Austin Bradford Hill. *Epidemiol Perspect Innov*. 2004;1(1):3.
2. Thygesen LC, Andersen GS, Andersen H. A philosophical analysis of the Hill criteria. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(6):512-6.
3. Hill AB. The environment and disease: association or causation. *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
4. Doll R, Hill A. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *BMJ*. 1954;328:1529-33.
5. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1991;133(7):635-48.
6. Mackie JL. The concept of causation – Conditional analyses. In: Mackie JL. *The cement of the universe: a study of causation*. New York: Oxford University Press; 1980. p. 29.
7. Mackie JL. Causes and conditions. In: Kim J, Sosa E, editors. *Metaphysics: an anthology*. Oxford: Blackwell; 1999. p. 413-27.
8. Hume D. *Tratado da natureza humana*. 2nd ed. Editor: Danowski D. São Paulo: Editora Unesp; 2000.
9. Berrios GE. Historical development of ideas about psychiatric aetiology. In: Gelder M, Andreasen N, Lopez-Ibor J, Geddes J, editors. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. New York: Oxford University Press; 2009.
10. Mayr E. Cause and effect in biology. *Science*. 1961;134:1501-6.

11. Castro-de-Araujo LFS. "Weak" causes and complex causal nets in psychiatry. *Rev Latinoam Psicopatol Fundam*. 2014;17(1):14-27.
12. Kievit R, Frankenhuis W. Simpson's paradox in psychological science: a practical guide. *Front Psychol*. 2013;4:1-14.
13. Russo F, Williamson J. Generic versus single-case causality: the case of autopsy. *Eur J Philos Sci*. 2010:1-22.
14. Cartwright N. Causal laws and effective strategies. *Noûs*. 1979;13(4):419-37.
15. Mackie JL. *The cement of the universe: a study of causation*. paperback. Editor: Cohen LJ. New York: Oxford University Press; 1980.
16. Esserman LJ, Thompson IM Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer an opportunity for improvement. *JAMA*. 2013;310(8):797-8.
17. Rothman KJ. *Causes*. *J Epidemiol*. 1976;141(2):587-92.
18. Luiz RR, Struchiner CJ. *Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais*. 1st ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2002.
19. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 2008;102(1-3):1-18.
20. Borsboom D, Cramer AOJ, Schmittmann VD, Epskamp S, Waldorp LJ. The small world of psychopathology. *PLoS One*. 2011;6(11):e27407.
21. Friston K, Moran R, Seth AK. Analysing connectivity with Granger causality and dynamic causal modelling. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23:172-8.
22. Russo F, Williamson J. Interpreting probability in causal models for cancer. In: Russo F, Williamson J, editors. *Causality and probability in the sciences*, Texts in Philosophy (5). London, UK: College Publications; 2007. p. 217-42.
23. Frith C, Friston K. False perceptions and false beliefs: understanding schizophrenia. *Neurosci Hum Pers New Perspect Hum Act*. 2013;1-15.
24. Howy J. *The predictive mind*. 1st ed. Oxford: OUP; 2013.
25. Moore JW, Obhi SS. Intentional binding and the sense of agency: a review. *Conscious Cogn*. 2012;21(1):546-61.
26. LaMorte WW. *Causal Inference* [Internet]. Boston University School of Public Health. 2013 [cited 2013 Jul 9]. p. 1-4. Available from: <http://sph.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713_Causality/EP713_Causality_print.html>.