

ASSOCIAÇÃO CAUSAL E EPIDEMIOLOGIA APLICADA À CLÍNICA

I - O CONCEITO DE CAUSALIDADE E AS FASES DO ESTABELECIMENTO DE RELAÇÕES CAUSAIS

A determinação da causa de uma doença através de experiências, quer naturais quer artificiais, pode ser bastante direta. O problema de identificar relações causais através dos mais habituais estudos observacionais é muito mais difícil. Todavia, é de importância fundamental. A descoberta de relações causais pode indicar pontos-chave em que pode ser interrompida a cadeia de produção da doença. Por outro lado, é importante não rotular de causal uma associação que não seja, pois isso poderia levar a iniciar uma série de infrutíferas tentativas de luta e desviar a atenção de outras vias mais proveitosas para a prevenção. Portanto, antes que uma associação seja identificada como causal, devem ser consideradas todas as explicações alternativas. Como decidir então se um fator determinado está causalmente ligado a uma doença? Que cadeia de raciocínio se poderá seguir para determinar se uma exposição está relacionada com uma entidade mórbida específica?

Admita-se, por exemplo, que anualmente uma determinada proporção da população desenvolve determinada doença. Se não houver nenhuma diferença de risco entre os vários subgrupos da população, é de se esperar que uma proporção essencialmente idêntica de cada subgrupo apresentará a doença em um dado período de tempo. Todavia, se em um subgrupo se verificar, durante um estudo observacional, que uma proporção mais elevada de determinado subgrupo desenvolve a doença, não se deve, só por isso, concluir que existe uma relação causal entre qualquer um fator desse subgrupo e a doença. Primeiro haverá que responder a várias perguntas.

A primeira pergunta a fazer acerca de uma diferença na freqüência da doença entre grupos é se ela é estatisticamente significante. Se não é, o problema pode ser, ou abandonado, ou examinado de novo pelo estudo de uma amostra maior. Se a diferença for significativa, diz-se que existe uma associação estatística. Esta pode ser positiva ou negativa. Será positiva se a proporção dos indivíduos que apresentam simultaneamente o fato e a doença for maior do que o esperado, e será negativa se essa proporção for menor.

Outra questão é averiguar se o subgrupo com uma taxa de doença elevada ou baixa tem quaisquer outras características (por exemplo, a distribuição etária), além da estudada, que possam influenciar aquela taxa. Se houver indicações de que isso possa suceder, podem ser utilizados métodos de análise que permitem identificar tais fatores e neutralizá-los. É evidente que não se pode garantir que tenham sido consideradas todas as variáveis relevantes, mas sim apenas aquelas que se julgou serem importantes com base nos conhecimentos existentes.

Suponha-se então que se demonstrou a existência de uma associação estatística entre um fator e uma doença em grupos que são semelhantes, ou cujas diferenças foram anuladas por ajustamento. Tal associação pode ser de três tipos:

- Artificial (ou espúria);
- Indireta ou
- Causal

1- ASSOCIAÇÃO ARTIFICIAL (ESPÚRIA)

Como o nome indica, uma associação artificial é uma associação falsa ou fictícia que resulta do acaso ou de qualquer viés no método de estudo. Uma das implicações da teoria da decisão baseada em critérios de probabilidade é a de que, numa determinada proporção dos inquéritos, será considerado estatisticamente significativo um resultado que, na realidade, representa apenas uma flutuação ocasional (o chamado erro tipo I). Para evitar ser levado erradamente à aceitação prematura de uma associação, deve-se tentar confirmar qualquer resultado positivo repetindo o exame. Deve-se suspeitar que uma associação é espúria se ela não for confirmada em novos inquéritos.

Uma associação artificial pode também surgir em consequência de vieses originados em defeitos do planejamento do inquérito, dos métodos utilizados para a colheita de dados ou do modo como o grupo a estudar foi selecionado. Os vieses causados por defeitos do planejamento dos inquéritos são difíceis de detectar e emendar durante a análise dos resultados e, portanto, é necessário ter muito cuidado durante a fase de planejamento de qualquer estudo. Podem também surgir vieses como resultado da incapacidade de anular fatores de confusão importantes.

Veja-se um exemplo de viés resultante de um defeito de método. Suponha-se que será realizado um inquérito para verificar se uma dada doença está associada à ingestão de álcool. Se um entrevistador soubesse que estava atendendo um caso (isto é, uma pessoa com a doença X) ou uma testemunha (controle) e acreditasse na hipótese que liga o álcool e a doença, ele poderia insistir mais na busca de uma história de bebida em um caso do que em uma testemunha (controle). Mesmo que se queira evitar esta situação obrigando o entrevistador a seguir um questionário fixo, podem verificar-se diferenças sutis na expressão facial ou tom de voz que influenciem as respostas. A solução para este tipo de problema é manter o entrevistador na ignorância de o seu entrevistado ser um caso ou uma testemunha (entrevista cega).

Outra fonte de viés é a seleção do grupo a estudar. O grupo escolhido para comparar com os casos, as testemunhas (os controles), pode facilmente constituir uma fonte de viés, especialmente se consiste em doentes que freqüentam qualquer estabelecimento clínico para tratamento de uma doença diferente da qual vai ser estudada. Quando isto se verifica, pode haver características particulares no grupo controle que não estariam presentes se ele fosse verdadeiramente representativo da população.

O que se segue ilustra a importância da escolha do grupo controle. Num estudo sobre o papel das experiências de sociabilização precoce e do ambiente intrafamiliar no desenvolvimento de doença mental em crianças (Oleinick et. al., 1996) foram escolhidos dois controles para cada caso observado em uma clínica psiquiátrica. Um era um controle hospitalar, uma criança assistida no serviço de pediatria ou oftalmologia (refração), ou operada de apendicectomia ou amigdalectomia durante o mesmo período. A outra era uma controle populacional escolhida entre alunos das escolas públicas de Baltimore.

Os casos mostraram consistentemente mais sintomas e problemas de comportamento do que os controles. Todavia, os dois grupos de controles diferiram em um certo número de fatores. Os controles hospitalares tinham mais temores, problemas de temperamento e pesadelos mais freqüentes, do que os controles populacionais. Os controles hospitalares eram também intermédias (em comparação com os casos e os controles populacionais) em relação a possíveis fatores etiológicos, tais como a freqüência no rompimento das relações conjugais entre os pais e a separação entre o pai e a criança. Este fato não surpreende se se considerar que os problemas emocionais podem conduzir a hospitalizações e a vários tipos de intervenções cirúrgicas.

Se apenas se tivessem usado controles hospitalares, os resultados teriam sido enganadores. Neste caso, o inquérito teria subvalorizado as diferenças entre os casos e os controles. É também possível que se possa exagerar as diferenças, quando, por exemplo, se dispõe de mais informações médicas sobre os casos do que sobre os controles.

Conclui-se portanto que, sempre que se encontrar uma associação estatisticamente significativa, ela deve ser investigada cuidadosamente para se adquirir a certeza de que não pode ser atribuída a qualquer artifício ou viés.

2- ASSOCIAÇÃO NÃO CAUSAL (INDIRETA)

Associação não causal (indireta) significa que um fator e uma doença estão associados apenas porque ambos estão relacionados com alguma condição subjacente comum. A modificação de um fator indiretamente associado não produzirá modificação da freqüência da doença, a menos que essa mudança afete também a condição comum. Muitas associações que à primeira vista pareciam de natureza causal, depois de convenientemente estudadas revelaram-se associações indiretas, como é o caso do exemplo seguinte.

A altitude e a cólera. Ao estudar as estatísticas da cólera na Inglaterra no século XIX, William Farr notou uma relação inversa entre altitude (acima do Tâmisa) e as mortes por cólera. Interpretou o fato como um apoio à então popular teoria de que os miasmas (isto é, mau ar) eram os responsáveis pela doença. De acordo com esta teoria, dever-se-ia esperar taxas elevadas de cólera em zonas de baixa altitude, porque aí o ar é mais perigoso e, pelo contrário, taxas baixas em regiões de ar puro. Na verdade, a mortalidade observada esteve notavelmente perto da prevista com base na teoria dos miasmas. No entanto, de acordo com os conhecimentos atuais, as taxas de mortalidade por cólera eram altas nas áreas de ar fétido porque se tratava de áreas de baixa altitude onde as águas eram também menos puras. Era a impureza das águas e não o ar fétido que provocava a elevada taxa de mortalidade por cólera.

No século XIX os estudos sobre a cólera se baseavam fundamentalmente nas estatísticas de mortalidade. A mortalidade acompanhava de perto a incidência, porque a taxa de letalidade era muito alta, provavelmente superior a 50%.

Sem as condições artificiais de uma experiência rigorosamente controlada, não é fácil determinar a existência de uma relação causal. Na vida real é fácil que qualquer relação seja obscurecida por um grande número de fatores de confusão. Dado que as decisões sobre causalidade têm consequências práticas de largo alcance, é necessário dispor de um conjunto rigoroso de critérios para avaliação das indicações sobre causalidade.

3- ASSOCIAÇÃO CAUSAL

Apesar de o termo "causal" fazer parte do vocabulário diário, ele é, realmente, difícil de definir. Ao longo dos tempos, filósofos diferentes atribuíram diferentes significados ao termo. Estas diferenças filosóficas tiveram consequências práticas sobre a formulação de critérios para a determinação da causalidade.

Define-se causa dizendo que A causa B se, e apenas se:

- A antecede B;
- modificação em A está correlacionada com modificação em B, e
- esta correlação não é ela própria a consequência de tanto A como B estarem correlacionados com qualquer antecedente C.

Nos fins do século XIX, depois de ter sido estabelecida a importância das bactérias como causa de doença, foi definido um conjunto de regras conhecido por "postulados de Koch". Estes postulados representavam uma tentativa de estabelecimento de critérios para determinar relações causais em relação a uma classe de agentes, os microorganismos. Estas regras, tal como foram traduzidas por Susser (1973), requerem o cumprimento das seguintes condições, antes que um organismo seja aceito como o agente de uma doença.

"... primeiro, o organismo é sempre encontrado na doença, de acordo com as lesões e estado clínico observado; segundo, o organismo não é encontrado em nenhuma outra doença; terceiro, o organismo isolado de um indivíduo com a doença e cultivado durante várias gerações, reproduz a doença (em um animal experimental susceptível).... Mesmo quando uma doença infecciosa não possa ser transmitida a animais, a presença "regular" e "exclusiva" do organismo prova a existência de uma relação causal."

Assim a satisfação dos primeiros dois postulados era considerada prova suficiente de uma associação causal.

Depois de um exame atento, estes postulados tornam-se menos úteis do que seria de esperar. Mesmo que os três postulados estejam cumpridos, os estudos em animais fornecem apenas uma evidência indireta de que o organismo pode ser introduzido e propagar-se no homem. Além disso, a existência de infecções inaparentes interfere com uma relação biunívoca entre a presença do organismo e a existência de doença. O fato de não fazerem referência à necessidade de um grupo testemunha ou de comparação, é uma limitação adicional importante dos postulados.

3 - RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA

Se houver relação entre intensidade (ou duração) da exposição e a ocorrência (ou gravidade) da doença, há argumentos em favor de associação causal.

4 - CONSISTÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO

Os resultados devem ser confirmados por diferentes pesquisadores, usando diferentes métodos, em diferentes populações.

5 - PLAUSIBILIDADE DA ASSOCIAÇÃO

Há evidências adicionais de relação causal se os fatos novos enquadram-se, coerentemente, no conhecimento existente sobre a matéria - por exemplo, em termos de história natural da doença.

6 - ANALOGIA COM OUTRA SITUAÇÕES

Se há antecedentes, na literatura, que permitiram estabelecer causalidade - caso de um dado vírus ser capaz de produzir câncer -, está justificado que, em outras situações assemelhadas, o mesmo pode acontecer: ou seja, que outros tipos de vírus também causem câncer.

7 - ESPECIFICIDADE DA ASSOCIAÇÃO

Este critério informa o quanto da presença da exposição pode ser usado para prever a ocorrência da doença; se a exposição ao fator de risco pode ser isolada das outras exposições e ser capaz de produzir mudanças na incidência da doença, têm-se argumentos adicionais em favor de uma relação causal entre o fator e a doença.

II - CRITÉRIOS ADICIONAIS PARA DETERMINAR SE UMA ASSOCIAÇÃO É CAUSAL

Os seguintes critérios formais são largamente usados para avaliar a probabilidade de que uma associação seja causal.

1 - SEQUÊNCIA CRONOLÓGICA

- A exposição ao fator de risco deve anteceder o aparecimento da doença e ser compatível com o respectivo período de incubação ou latência.

2 - FORÇA DA ASSOCIAÇÃO

- A incidência da doença deve ser significativamente mais elevada nos indivíduos expostos do que nos não-expostos; esta relação é expressa, habitualmente, pelo risco relativo (RR) ou pelo "odds ratio" (OR): quanto maior for o RR (ou o OR), maior é a força da associação - o que significa maior probabilidade de que haja relação causal entre a exposição e a doença.

III - APLICAÇÃO A UM PROBLEMA ESPECÍFICO: O FUMO DO CIGARRO E O CA. DO PULMÃO

Aplicuem-se então estes critérios a um problema específico, a natureza da relação entre o hábito de fumar e o ca. do pulmão. Ao fazê-lo, iremos cobrir território já explorado no início do ano de 1960 por uma comissão oficial composta por vários campos biomédicos. O relatório desta comissão é largamente conhecido como o "Surgeon General's Report" (Smoking and Health, 1964).

Como ilustração irão selecionar-se dados de alguns dos principais estudos epidemiológicos que foram utilizados pela comissão nas suas deliberações. Na secção sobre a plausibilidade biológica citar-se-ão também argumentos que foram surgindo depois da publicação do relatório. Os Quadros 1 e 2 resumem os dados principais de três estudos ditos prospectivos. Em cada estudo a mortalidade dos não fumantes foi considerada como 1.0 e a mortalidade dos fumantes comparada com a dos não fumantes. Trata-se de um método indireto de ajustamento.

Quadro 1 - Ca. de Pulmão e Índices de Mortalidade em fumantes habituais de cigarros *, segundo a quantidade fumada, em três estudos**

	Doll e Hill (1956)	Hammond e Horn (1955)	Dorn (1958)
Tipo de Indivíduos	Médicos Ingleses	Homens (EUA-9 estados)	Veteranos (EUA)
Nº de Indivíduos	34.000	188.000	248.000
Idades	35 - 75	50 - 69	30 - 75
Meses de Observação	120	44	78

* Foram excluídas pessoas que fumavam cachimbo ou charutos, além de cigarros

** Adaptado de "Smoking and Health", 1964 (pp.83,164)

Quadro 2 - Índices comparativos de Mortalidade

	Doll e Hill (1956)	Hammond e Horn (1955)	Dorn (1958)
Não Fumantes	1,0	1,0	1,0
Fumantes < 10/dia	4,4	5,8	5,2
10 a 20/dia	10,8	7,3	9,4
21 a 39/dia	43,7	15,9	18,1
40 e mais/dia	-	21,7	23,3

Força da Associação - Os Quadros mostram que nos três estudos as taxas de mortalidade por ca. de pulmão foram maiores nos fumantes que nos não fumantes. O índice comparativo para os grandes fumantes foi de aproximadamente 20 para 1 em dois estudos e 40 para 1 no terceiro.

Relação Dose-Resposta - Existe, além disso, uma relação dose-efeito: as taxas de mortalidade por ca. de pulmão aumentam com os sucessivos acréscimos na quantidade de cigarros fumada. Este critério está pois cumprido.

Consistência da Associação - A associação entre o fumo do cigarro e o ca. de pulmão foi verificada em vários países entre diversos grupos estudados. Mas ainda, essa associação foi demonstrada em estudos que obedeceram a diferentes métodos, estudos retrospectivos e prospectivos. Nos estudos retrospectivos, os doentes com ca. de pulmão e testemunhas foram identificados e comparados segundo a história do hábito de fumar. Nos estudos prospectivos (quadros 1 e 2) as pessoas foram classificadas segundo o hábito de fumar e seguidas então para observar a ocorrência do ca. de pulmão e outras doenças. Estes vários estudos foram concordantes, não apenas em relação à existência de uma associação, mas também, em geral, no que respeitava à importância e graduação do efeito.

É verdade que o índice comparativo de mortalidade foi mais elevado no estudo de Doll e Hill em médicos britânicos (1956,1964) do que nos estudos feitos nos Estados Unidos. Isto pode ser explicado por outros fatores além do número de cigarros fumados - maior poluição da atmosfera ou diferenças nos hábitos de fumar, tais como a idade de início ou diferenças na proporção de fumantes que usam filtro ou que aspiram o fumo. É sabido que os ingleses têm tendência a fumar os cigarros até só restar uma curta ponta.

Seqüência Cronológica - Este critério também está satisfeito pelos fatos conhecidos sobre os cigarros. O ca. de pulmão tende a desenvolver-se em uma idade tardia, muitos anos depois do início do hábito de fumar, o que é compatível com o conhecido longo período de latência característico da carcinogênese.

No estudo de Hammond e Horn (Quadro 3) encontra-se outro tipo de prova temporal. Quer para os pequenos quer para os grandes fumantes (isto é, menos e mais de um maço por dia, respectivamente) a taxa de mortalidade por ca. de pulmão diminui com o aumento do tempo que estiveram sem fumar. A taxa para os grandes fumantes permanece elevada anos após abandonarem o fumo, mas está apreciavelmente reduzida em comparação com a taxa daqueles que continuam a fumar.

Quadro 3 - Mortalidade por câncer de pulmão segundo hábito de fumar e tempo de uso do fumo (Hammond e Horn)

	Taxa de Mortalidade ajustada por idade / 100.000	
	Menos de 1 maço/dia	1 ou mais maços/dia
Ainda fumando em 1952	57,6	157,1
Deixaram de fumar há 1 ano	56,1	198,0
Deixaram de fumar entre 1 e 10 anos	35,5	77,6
Deixaram de fumar á mais de 10 anos	8,3	60,5

Especificidade da Associação - A maior parte da controvérsia sobre a hipótese cigarro-ca. de pulmão centrou-se neste critério. Um estatístico, Berkson (1958) citou o largo espectro de doenças (Quadro 4) associadas ao hábito de fumar como uma prova contra o papel causal do fumo do cigarro no ca. de pulmão.

Hoje, esse argumento é insustentável. É verdade que o fumar está associado a muitas doenças além do ca. do pulmão. Isto não surpreende, pois o fumo do tabaco é uma substância complexa que contém não apenas benzopireno e outros conhecidos carcinógenos, mas também nicotina, partículas diversas, monóxido de carbono e outros ingredientes. É natural que seus diversos componentes se relacionem independentemente com diversos estados patológicos. Além disso, há especificidade na força da associação, como se vê no Quadro 4. Para o ca. de pulmão, a diferença entre as taxas de mortalidade dos fumantes e não fumantes excede francamente a que se verifica em qualquer outra condição. A relação é no ca. de pulmão de cerca de 10 para 1, enquanto que na doença coronária, por exemplo, é de 1,7 para 1.

No capítulo da especificidade, duas outras observações devem ser comentadas: (1) - nem todo fumante desenvolve o ca. de pulmão; (2) nem todos os que desenvolvem este tipo de ca. são fumantes. O primeiro aparente paradoxo está relacionado com a natureza multifatorial da doença. Pode bem suceder que haja outros fatores ainda não identificados que tenham de estar presentes, conjuntamente com o fumo, para que se desenvolva o ca. de pulmão. No que respeita ao ca. de pulmão em não fumantes, sabe-se que, além de fumar, há outros fatores que aumentam o risco do ca. de pulmão, incluindo a exposição ocupacional aos cromados, amianto, níquel, clorometoximetano (Figueiroa et al., 1973), e, possivelmente, a exposição à poluição atmosférica. Portanto, os desvios à regra da relação biunívoca entre o fumo do cigarro e o ca. de pulmão, não podem ser invocados para afastar uma relação causal.

Coerência com os conhecimentos existentes (Plausibilidade) - Este critério está amplamente satisfeito no caso do fumo do cigarro. Em primeiro lugar, o fumo do cigarro, como se referiu, contém vários carcinógenos. A inalação leva o fumo quente aos pulmões, pondo esses carcinógenos em contato íntimo com os tecidos. Em segundo lugar a evolução temporal no ca. de pulmão é consistente com o que se sabe sobre o consumo de cigarros pela população. O aumento do consumo de cigarros antecedeu cerca de 30 anos o aumento nas taxas de mortalidade por ca. de pulmão. As diferenças homem-mulher na evolução das taxas de mortalidade por ca. do pulmão estão também de acordo com o fato de as mulheres, só mais recentemente, terem adotado o há-

bito de fumar. As taxas de mortalidade aumentaram primeiro nos homens, mas, atualmente, crescem relativamente mais depressa nas mulheres.

Finalmente, há coerência no que respeita às manifestações anatômicas das alterações tissulares. Em extensos estudos anatômicos, Auerbach e colaboradores (1961) identificaram alterações epiteliais (perda de cílios, aumento no número de camadas celulares e presença de células atípicas) na árvore traqueobrônquica dos fumantes; estas alterações surgiam em muito menos extensão nos não fumantes. Uma série de ex-fumantes (Auerbach et. al., 1962) apresentou alterações epiteliais de extensão intermédia entre as dos fumantes e não fumantes.

A evidência anatômica inclui a indução de tumores pulmonares semelhantes aos do homem em cães "beagle" treinados a fumar através de tubos de traqueotomia (Auerbach et. al., 1970) e em hamsters e ratos tratados com instilações intraatraqueais de condensados de fumo de cigarro (Health Consequences of Smoking, 1973).

Em conclusão, associação entre o fumo do cigarro e a ocorrência do ca. do pulmão, obedece no essencial a todos os critérios propostos para a apreciação de tais relações. No entanto, devemos também perguntar se se poderá invocar uma hipótese alternativa para explicar estas observações. Pode-se afastar a possibilidade de se tratar de uma relação espúria com base na existência de uma evidência maciça e realmente constante. A associação não parece ser um artifício. Poderia, porém, ser explicada por uma associação indireta? Haverá um fator comum subjacente, quer ao hábito de fumar (cigarros), quer ao ca. do pulmão, que possa produzir os resultados observados? Os que se opõem à hipótese do cigarro adotaram esta posição. Eles admitiram a existência de diferenças constitucionais entre fumantes e não fumantes para explicar estes efeitos aparentes do hábito de fumar cigarros (Fisher, 1958; Seltzer, 1968). Contra esta hipótese está, porém, a convergência das várias linhas de evidência citadas.

Como já se referiu, a única forma indiscutível de resolver este assunto seria analisar o efeito do fumo dos cigarros através de um estudo experimental com seres humanos. Como isto é impossível, não se pode negar a hipótese constitucional. No entanto, o peso das provas a favor do papel causal dos cigarros é tão grande que a maioria dos cientistas as consideram totalmente convincentes. No seu relatório (1964) o "Surgeon General's Committee" conclui que:

Quadro 4- Resultados de 7 estudos sobre causa de morte e hábito de fumar. Índice comparativo (Fumante/Não Fumante - F/NF)

Causas de Morte	Índice F/NF	Causas de Morte	Índice F/NF
Ca. de Pulmão	10,8	Ca. de Pulmão	1,9
Bronquite/Enfisema	6,1	Dç. Art. Coronar.	1,7
Ca. de Laringe	5,4	Arteriosclerose	1,5
Ca. de Esôfago	4,1	Ca. de Reto	1,0
Ulcera GastDoud	2,8	Todas as Causas	1,7

"... o fumo do cigarro está ligado causalmente ao ca. do pulmão nos homens; a importância do efeito do fumo do cigarro ultrapassa todos os outros fatores. Os dados referentes a mulheres, embora menos extensos, apontam na mesma direção."

Como foi referido, a taxa de ca. do pulmão nas mulheres está crescendo mais rapidamente do que no período do relatório. De 1964 para cá, a relação causal entre o fumo do cigarro e o ca. do pulmão tem sido reforçada e confirmada pelos fatos, em milhares de estudos adicionais.

Isto nos conduz ao ponto crucial. Quando se deve tomar a decisão de que foi demonstrada uma relação causal? É pouco provável que em algum momento se tenha uma prova experimental incontrovertida de que o fumo do cigarro seja um fator causal do ca. do pulmão nos seres humanos. Se se considera que está estabelecida uma relação causal, então é necessário determinar as suas implicações práticas, através do cálculo dos custos e benefícios dos vários modos alternativos de atuar. No que diz respeito ao fumar, as autoridades sanitárias têm de tomar decisões práticas (por exemplo, suporte de programas anti-tabaco, proibição da propaganda dos cigarros) baseadas na aceitação ou rejeição da hipótese do fumo do cigarro. Não há uma regra absoluta para tomar tais decisões; elas terão de ser base-

adas em uma revisão da totalidade das provas, de acordo com os critérios que acabamos de definir.

Cada fator suspeito de estar ligado causalmente a um problema de saúde deverá ser avaliado de forma que se possa atingir uma decisão responsável. No caso do fumo do cigarro, o "Surgeon General's Committee" resumiu a sua opinião da seguinte forma:

"Com base em estudos prolongados e na avaliação de muitas linhas de provas convergentes, a comissão exprime a seguinte opinião: o hábito de fumar cigarros é um perigo para a saúde, de importância suficiente nos Estados Unidos para justificar ações de combate apropriadas."

A um nível mais geral, Bradford Hill (1965) resumiu o problema da avaliação das provas deste modo:

"Todo o trabalho científico é incompleto - seja ele observacional ou experimental. Todo o trabalho científico é passível de ser anulado ou modificado pelo progresso dos conhecimentos. Isto, porém, não nos dá a liberdade de ignorar os conhecimentos já adquiridos ou adiar as ações que eles parecem exigir em um determinado momento."