

# Capacitatea cognitivă, sănătatea și politicile științei (Cognitive capacity, health and science policy)

ALEXANDRU DAN CORLAN

*Spitalul Universitar de Urgență București*

Improvements in life expectancy are associated with the education level of the population. Both kinds of indicators are also associated with socio-economic status. However, an independent, direct effect of education status on health status can also be documented. Some issues that may explain this relationship are the ability to recognise disease as an objective process that can be influenced through practical measures and the ability to operationalise the probabilistic notion of risk and its implications. Physician performance is related to the ability to follow probabilistic logic and statistical arguments, as most scientific results on which clinical practice is based are probabilistic. We review a range of widespread errors of judgement regarding the objective nature of organic diseases, the principles of pharmacologic effect and the ability to monitor its effects, attitudes towards medical errors, common (mis)perceptions of causality among health professionals and the general population, and issues in the comprehension and application of published research results. Probabilistic logic and scientific education in general need to be improved at all levels, and in particular in medical training and research, in order to achieve a further improvement of the general health status and life expectation. Research fields and thematics that need to be encouraged include cultural anthropology studies about the concept of disease and treatment, the study of medication errors, of the logic of clinical arguments and their perception in the patient population, as well as interdisciplinary approaches aiming to improve probabilistic models of disease and treatment such as pharmacometry, epidemiologic modelling or systems biology.

*Keywords:* education level, research performance, health indicators

Speranța medie de viață la naștere, în România, se situa oficial<sup>1</sup>, în anii '60, la nivelul mediei europene[1, 2]. În ultima jumătate de secol, acest indicator s-a îmbunătățit continuu, dar mai lent decât în alte țări europene, astfel că România se situează astăzi în urma celorlalte țări UE, aproximativ la un nivel comparabil cu cel al țărilor din Africa de Nord[1, 2].

Speranța medie de viață la naștere este un indicator global de performanță al societății, caracterizând, desigur, sistemul de sănătate, dar și starea socio-economică generală și nivelul de educație al locuitorilor.

Vom trece în revistă relația între capacitatea cognitivă a populației și starea de sănătate. Prin capacitatea cognitivă înțelegem aici capacitatea de opera-

ționalizare a noțiunilor despre boală și tratament, care condiționează capacitatea de predicție a evoluției bolilor, a beneficiilor și riscurilor tratamentelor.

Relevantă este aici atât capacitatea cognitivă a populației generale, cât și cea a personalului medical. Recomandările terapeutice optime sunt stabilite de către medici, pe baza predicțiilor fundamentate pe studii științifice, dar acceptarea, înțelegerea modului de tratament și complianța față de aceste recomandări depind de obicei de capacitatea cognitivă a pacienților și aparținătorilor.

O parte din această problematică face obiectul eforturilor și politicilor de educație sanitară și nu intră neapărat în sfera politicilor științei. O altă parte, însă, privește capacitatea generală de distincție între predicția științifică și cea fantezistă, distincția între argumentațiile bazate pe interpretarea critică a unor

<sup>1</sup>cu rezerva că datele se bazează pe raportările oficiale, relativ suspecte, din acele timpuri

dovezi—în opoziție cu cele bazate pe simplul principiu al autorității și chiar percepția naturii obiective a realității. Educația în aceste privințe este strâns împletită cu cercetarea științifică și cu politicile științei. Această capacitate mărginește complexitatea și eficiența tratamentelor și acțiunilor de prevenție a bolilor și, prin urmare, creșterea speranței de viață.

În continuare, vom prezenta câteva date statistice, din literatură, privind relația între nivelul de educație și speranța de viață. Vom trece apoi în revistă, cu titlul de exemplu, o serie de limitări larg răspândite ale percepției și predicției realității, începând cu cele care afectează populația generală și formatorii de opinie în chestiunea sănătății și terminând cu limitele curente ale practicii și cercetării medicale. În încheiere, vom încerca să enumerăm tipurile de abordări posibile prin politici ale științei și educației științifice.

## 1 Nivelul de educație și speranța de viață

Numeroase cercetări au evidențiat, de-a lungul timpului, relația între durata studiilor unei persoane și speranța de viață. De exemplu, un raport publicat în 2013 [12], privind populația Statelor Unite, găsește că speranța medie de viață este de 69 de ani pentru bărbații care nu au finalizat liceul și crește progresiv cu nivelul studiilor până la 85 de ani pentru absolvenții de doctorat. Relația este prezentă și la femei: 75 de ani pentru cele fără liceu finalizat și 87 de ani pentru absolventele de doctorat. Aceste cifre nu se referă la speranța de viață estimată la naștere, ci ulterior împlinirii vârstei de 30 de ani.

Un studiu al OECD [20] raportează o diferență în speranța de viață de 7,8 ani la bărbați și 3,8 ani la femei între cei care absolvă o facultate și cei care nu au absolvit 12 clase, sau alt examen de maturitate echivalent, pe ansamblul țărilor OECD.

Discrepanța între speranța medie de viață a celor mai puțin educați (care nu au absolvit liceul) și a celor mai educați s-a adâncit în Statele Unite în ultimii 20 de ani [17].

Pe o scară mai largă a nivelelor de educație, un studiu efectuat asupra populațiilor statelor din componența Braziliei [18] a măsurat proporția de analfabeteți din populația adultă. Pentru fiecare 10% în plus la indicatorul “analfabetism”, speranța medie de viață scade cu 2.2 ani.

Nivelul de educație determină și este determinat de mulți alți factori care influențează și speranța de viață, cum este, în primul rând, starea economică a populației. Populația mai puțin educată este mai săracă; deci și accesul acesteia la servicii medicale este mai restrâns decât pentru populația mai bogată și mai educată.

Cu toate că influența stării economice este, fără îndoială, prezentă, alte elemente confirmă faptul că nivelul scăzut de educație are și un efect independent asupra duratei și calității vieții. Într-un studiu [19] publicat în 2005, autorii au determinat, pentru populația SUA, durata medie a vieții în stare de deplină sănătate, fără vreo infirmitate cauzată de boală. Aceasta a fost cu 8 ani mai mare la bărbații mai educați (cu facultate) față de cei cu studii medii, și cu 5,9 ani la femei. Diferența a fost prezentă și pentru fiecare cauză de infirmitate studiată (boală coronariană, accident vascular cerebral, lombosciatică, bronhopneumopatie cronică obstructivă). Putem presupune că timpul de viață până la apariția primei boli cronice severe este legat în bună măsură de capacitatea persoanei de a evita boala, și nu neapărat de accesul la servicii medicale terapeutice, costisitoare.

Lucrarea [17] include o analiză a proporției de fumători de-a lungul anilor, proporție mai mare la cei cu studii cel mult medii față de cei cu studii superioare, decalajul adâncindu-se progresiv din 1965 până în 2003. Procentul fumătorilor în rândul celor cu studii cel mult medii era, în SUA, dublu față de cel al fumătorilor în rândul celor cu studii superioare. Această diferență nu se poate explica prin accesul la servicii medicale mai bune, și în niciun caz prin faptul că absolvenții de studii superioare sunt mai bogați, rămânând doar faptul că aceia mai puțin educați recepționează, operaționalizează și aplică deficitar cunoștințele și dovezile privind riscurile fumatului.

În concluzie, o parte a decalajului dintre starea de sănătate a indivizilor mai educați, față de cei mai puțin educați, s-ar putea atribui capacității superioare a celor dintâi de a se păzi de boli, independent de diferențele socio-economice între cele două grupuri.

## 2 Exemple de limitări cognitive

În continuare, trecem în revistă o serie de erori de judecată frecvent întâlnite care ar putea constitui unele din problemele cognitive care cresc vulnerabilitatea la

îmbolnăviri și reduc capacitatea de a urma un tratament eficient. Începem cu cele mai simple și mai evidente, care afectează în general populațiile cu un nivel foarte redus de educație științifică, și încheiem cu cele mai subtile (care sunt de fapt limite care afectează chiar pe oamenii de știință și pe medici, reprezentând frontiera actuală a cunoașterii), și a căror depășire reprezintă un deziderat curent al sistemului medical și al cercetării științifice.

## 2.1 (Ne)recunoașterea bolii ca fenomen obiectiv

Progresele medicinei moderne (alopate) se bazează pe recunoașterea faptului că bolile au cauze (etiologii) naturale și constau în procese patologice obiective care sunt, în esență, procese fizice, chimice și biologice. Aceste procese patologice sunt cunoscute prin metode științifice, adică prin construcția de modele predictive (in)validabile prin experimente reproductibile și pot fi întrerupte prin diverse metode terapeutice.

Utilizarea acestor metode este posibilă doar în măsura în care și medicul și pacientul recunosc sau măcar acceptă natura obiectivă a bolii. Recomandările formulate de medicul alopatic sunt în acești termeni, ai tratării bolii ca proces obiectiv, până la urmă natural. Pacientul trebuie, cel puțin, să recunoască medicul alopatic ca fiind competent, să încerce să înțeleagă și să-i urmeze recomandările, măcar în baza principiului autorității. Ori, această recunoaștere a autorității nu este posibilă dacă pacientul respinge principiul fundamental al obiectivității bolii.

În realitate, această respingere apare destul de frecvent. Concepția științifică enunțată mai sus, care poate să pară familiară cititorului, a apărut în secolul al XIX-lea (deși elemente existau și în antichitate) și s-a răspândit într-o parte a omenirii.

Concepția obiectivității bolii nu este înăscută, fiecare generație din fiecare populație trebuind să o deprindă prin educație. Tendința spontană a omului, pe care o întâlnim, cel puțin, la copii, este de a personaliza cauzele suferințelor, de exemplu prin acțiunea vreunor misterioase spirite supranaturale sau prin acțiunea malefică (prin magie, deochi) a vreunui răuvoitor sau ca o consecință a propriilor gânduri sau intenții păcătoase.

Acest fenomen este destul de răspândit încă, în multe zone ale lumii. De exemplu, unele populații din

regiunea afectată de epidemia actuală de ebola tăgăduiesc existența bolii sau natura contagioasă a acesteia [23] sau atribuie simptomele și decesele vreunei forme de vrăjitorie [3].

Spontană este și negarea existenței unei boli, sau chiar a noțiunii de boală. De exemplu, populațiile din multe regiuni din Africa, unde boala HIV/SIDA este endemică, nutresc convingerea că nu există o astfel de boală. Unii chiar ridiculizează SIDA, răstălmăcind acronimul în “Syndrome Imaginaire pour Décourager les Amoureux” [6]. Situația este fără îndoială favorizată de faptul că boala este asimptomatică sau oligosimptomatică la început, pacientul infectat HIV fiind aparent sănătos, dar totuși contagios. Când apare, boala prezintă o mare varietate de manifestări, cauza comună a acestora fiind demonstrabilă în general doar prin studii de laborator cu o semnificație subtilă.

Aceste concepții, imposibil de combătut într-o populație care nu poate operaționaliza decât argumente bazate pe principiul autorității sursei care-l transmite, autoritate pe care o atribuie pe baza celor mai surprinzătoare impresii, reprezintă unul din mecanismele care împiedică eforturile de limitare a epidemiei.

Fenomene similare se găsesc și în societățile mai dezvoltate. Un exemplu este îndelungata opoziție față de vaccinare, opoziție care datează de la introducerea metodei, spre sfârșitul secolului al XVIII-lea [28]. În Statele Unite, pe ansamblul statelor în care vaccinarea nu este strict obligatorie, aproximativ 1% din populație refuză vaccinarea din considerente religioase și alți aproximativ 1,5% din alte considerente de natură filosofică și personală [21]. În anumite regiuni, însă, proporția celor care refuză poate atinge un sfert din populație [21]. Ideologiile propagate de susținătorii unor tipuri de medicină alternativă (care nu necesită o fundamentare științifică a metodelor terapeutice și a argumentațiilor) reprezintă o componentă a opoziției la vaccinare [9].

Eficiența campaniilor antivaccinare este direct legată de reemergența unora dintre bolile care erau considerate practic eradicate, cum ar fi tusea convulsivă [10].

Acest fenomen se prezintă și într-o formă mai subtilă, care afectează chiar persoane educate, persoane care la o discuție generală admit fără probleme natura obiectivă a proceselor patologice. Această formă este parțial legată de fenomenul de fugă de realitatea (sau

posibilitatea) bolii. Altfel spus, suntem suficient de siguri, într-o discuție rațională, de natura obiectivă a bolii, ca s-o recunoaștem, dar nu suficient de convingși ca să acționăm în consecință.

În general, aproape oricine suferă sau observă un eveniment cum ar fi un traumatism, va atribui fără probleme simptomele și evoluția consecutivă acestei cauze obiective.

Problema este, de obicei, reacția adecvată față de simptome și semne care apar insidios, fără o cauză evidentă. De la primele semne până la prima acțiune în consecință, de exemplu, prezentarea la medic, pot să treacă ore, zile, luni sau ani, timp în care boala evoluează și devine tot mai greu de tratat. Uneori o întârziere de ore, sau chiar de minute, poate fi fatală (de exemplu, în cazul unui infarct miocardic sau al unei aritmii), alteori boala evoluează cu o simptomatologie evidentă pentru toți cei din jur, dar pacientul refuză realitatea și se refugiază în explicații ale simptomelor, nu neapărat supranaturale, dar uneori dintre cele mai fanteziste, pentru a nu se confrunta cu realitatea bolii.

Toți suferim aceste întârzieri, într-o măsură mai mică sau mai mare, dar este plauzibil că o creștere generală a capacității noastre de a reacționa în timp util la semne precoce de boală, înfrângându-ne tentația de fugă, le-ar reduce.

De exemplu, cel mai comun (și mai insidios) factor de risc este vârsta. Pe măsură ce avansăm în vârstă, apar inevitabil boli, care la început nu au simptome (nu simțim nimic neobișnuit).

Acest proces patologic general este contestat de prea puțini din societățile alfabetizate și dezvoltate, totuși nu toți urmărim recomandarea generală, de bun simț, de a face un control medical anual după vârsta de 40 de ani. Astfel ne încadrăm și noi, fără să ne dăm seama, într-un fel de susținători ai ipotezei “sindromului imaginar”.

## 2.2 Operaționalizarea principiului lui Paracelsus

Presa este plină de recomandări de genul “ouăle sunt sănătoase” sau “ouăle sunt dăunătoare”, recomandări care privesc alimentele, medicamentele și suplimentele alimentare, activitățile de toate felurile, expunerea la soare, etc.

Problema cu aceste recomandări este evidențiată în “principiul lui Paracelsus” enunțat în urmă cu aproximativ 500 de ani: nicio substanță (sau acțiune)

nu este benefică sau dăunătoare în sine, ci poate fi dăunătoare, sau benefică, în funcție de cantitatea administrată, regimul și circumstanțele administrării.

Să luăm, bunăoară, apa. Este apa sănătoasă, sau dăunătoare? Evident, fără să bem apă, murim de sete. Pe de altă parte, bând prea multă apă dintr-o dată—de exemplu, peste 5 litri—riscăm să suferim un accident numit “intoxicație cu apă”, caracterizat prin diluarea excesivă a electroliților din sânge și din mediul extracelular, accident care poate fi fatal. De exemplu, plecând de la presupunerea că apa este sănătoasă, o stație de radio din California a organizat, recent, un concurs: cine poate să bea mai multă apă. Una dintre participante a decedat în scurt timp, prin intoxicație cu apă [24]. În funcție de circumstanțe, în cursul unor stări patologice cum ar fi insuficiența renală sau edemul pulmonar, chiar ingestia unor cantități mai mici de apă poate agrava boala și poate fi chiar fatală.

Așa cum acest considerent este valabil pentru apă, este valabil pentru orice substanță sau activitate, cu excepția faptului că nu orice substanță sau activitate este absolut necesară în vreo cantitate, ca apa. Totuși, toxicitatea măsurabilă începe doar de la o anumită doză pentru orice substanță.

Altfel spus, orice recomandare de administrare sau de practicare a unei proceduri care nu include o doză, niște limite de toxicitate și niște condiții care impun precauție, este în sine eronată.

În practică, acest eșec cognitiv survine adeseori prin procese subtile, greu de identificat, explicat și combătut.

De exemplu, la începutul secolului trecut s-a descoperit că osteomalacia (la copii, rahitismul), o boală frecventă, este cauzată de carența de vitamină D. Aceasta poate fi prevenită prin expunerea parțială la lumină solară, câteva minute pe zi, procedură care permite sinteza unei cantități suficiente de vitamină D [27].

Așadar, la o examinare superficială, expunerea la soare ar fi “sănătoasă”. Pe la mijlocul secolului, într-un anumit context al situației geopolitice, a evoluțiilor altminteri pozitive ale turismului și mentalităților[4], a apărut o modă—pe alocuri o adevărată obsesie—a vacanțelor petrecute la plajă. Un sejur tipic dura cam 3 săptămâni, timp în care turistul—dacă avea ‘norocul’ să prindă vreme bună, adică fără nori—se prăjea sistematic, mai multe ore pe zi, în plin soare, pe toată suprafața corpului, lucrând

în felul acesta la realizarea bronzării mult invidiate. Mulți dintre noi vom fi trăit această perioadă, pe propria piele, ca să zicem așa.

Expunerea excesivă la soare produce însă diverse traumatisme la nivelul tegumentului, care au drept consecință pe termen lung creșterea incidenței cancerelor de piele [29]. Moda secolului trecut a fost urmată de o adevărată epidemie de cancere cutanate, deseori fatale. De exemplu, numai în anul 2010, doar în Marea Britanie, s-au diagnosticat peste 11.000 de cazuri de melanom malign, atribuibile exclusiv expunerii la soare [22].

Un alt exemplu este excesul de activitate fizică. Sedentarismul este implicat în cauzalitatea multor boli cardiovasculare, a diabetului și obezității. Un anumit nivel de exercițiu fizic este indispensabil unei vieți sănătoase, dar nu e mai puțin adevărat că un nivel excesiv de activitate fizică, și în special practicarea unui sport de performanță, cauzează, de asemenea, o clasă largă de boli, mergând de la uzura crescută a articulațiilor și de la consecințele accidentărilor până la decesul subit pe stadion al sportivilor de performanță [14].

Acest tip de eroare poate să apară și dintr-o prescurtare a mesajului transmis de la un om la altul. De exemplu, dacă A îi transmite lui B: trebuie să te expui la soare, măcar pe față și pe mâini, o jumătate de oră pe zi, altfel faci hipovitaminoză D; B îi poate relata mai departe lui C, pe scurt: trebuie să te expui la soare o oră pe zi, C lui D: trebuie să te expui la soare, așa este sănătos. Astfel, se ajunge la pierderea limitelor și circumstanțelor recomandării, dacă destinatarul final, care aplică recomandarea, nu este preocupat de chestiunea: “oare cât o fi prea mult pentru mine?” și nu caută un răspuns pentru ea.

### 3 Erorile de medicație

Medicamentele moderne sunt, în general, substanțe pure, administrate în doze bine cunoscute (vezi mai jos de ce), care au un interval terapeutic, adică un interval de dozare în care sunt benefice, potențial restrâns. Altfel spus, doze nu cu mult mai mari decât cele benefice pot fi dăunătoare.

Acest interval benefic depinde de tipul și parametrii bolilor pacienților, de regimul de administrare și de alte medicamente și măsuri asociate.

Problemele menționate în secțiunea precedentă, privitoare la alimente și activități ale omului sănă-

tos, sunt mult mai numeroase și mai stricte în cazul medicamentelor, mai ales în cazul tratamentelor cu mai multe medicamente ale bolilor cronice severe.

În cursul prescrierii medicamentelor, eliberării acestora pe baza prescripției și al (auto)administrării se fac erori, de multe tipuri și destul de frecvente, afectând 5–15% dintre prescripțiile medicale, în diverse studii [11, 16, 25]. Este o problemă ireductibilă a sistemelor medicale, studiată de peste 50 de ani. Aceste erori se și corectează, deseori, prin controlul pe care îl fac diverse persoane implicate, cum ar fi alți medici, sau farmaciști care eliberează medicamentele, sau prin sisteme de prescriere de tipul “rețetei electronice”—care corectează unele erori, dar pot introduce altele.

Existența și eficiența controlului sunt condiționate, însă, de atitudinea critică asupra oricărei prescripții sau administrări, cei implicați admitând și examinând eventualitatea în care ar putea să aibă de a face cu o eroare. Apoi, sunt condiționate de operaționalizarea efectivă a realității că medicamentele sunt utile doar între anumite limite de doză, care depind de caz.

Această preocupare se manifestă și prin studii și publicații, și poate fi evaluată bibliometric. De exemplu, expresia “medication error” este prezentă în aproximativ 0.7 la mie din articolele indexate în PubMed, în anii recenți. Valoarea acestui indicator a crescut progresiv de la primele preocupări legate de subiect, din anii 50–60 (figura 1). Provin însă doar din aproximativ jumătate din țările lumii (tabelul 1), din celelalte nefiind publicat niciun articol cu această expresie.

Desigur, sunt și alte cuvinte cheie care pot indica preocuparea pentru această problematică, iar publicațiile nu sunt singura manifestare posibilă a acestei preocupări.

### 4 Operaționalizarea variabilității interindividuale

Un principiu menționat mai sus, acela al dependenței intervalului terapeutic/nivelului toxic al dozei unei substanțe de parametrii individuali ai pacientului, congoscibili sau nu, și de parametrii bolii (sau stării sale fiziologice la un moment dat), este exprimat în dictonul “nu există boală, ci bolnav”.

O clasă largă de erori rezultă din generalizări

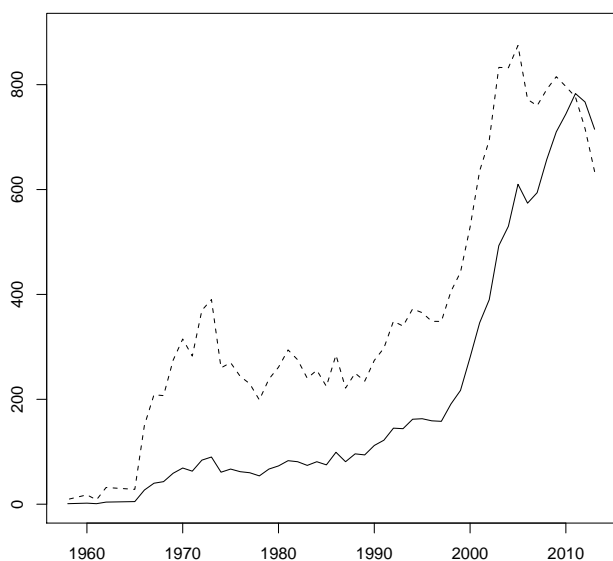


Figura 1: Număr de articole conținând expresia “medication errors”, indexate în PubMed în ultimii 50 de ani, pe plan global (linia continuă), și proporția din numărul total de articole publicate în fiecare an la un milion de articole (linia întreruptă).

pripite ale unui singur caz. De exemplu, întâlnim frecvent afirmații de genul: “Voi ziceți că fumatul este dăunător, dar eu îl cunosc pe X care a fumat ca un șarpe și n-a avut nimic până la 80 de ani”. Desigur, fumatul (care se descrie prin parametri, cum ar fi durata obiceiului, intensitatea lui—de exemplu, numărul de țigarete pe zi etc) este un factor de risc important pentru unele (numeroase și foarte grave) boli. De aici nu rezultă că efectul este identic la diverși indivizi, efectele asociate oricărui factor de risc fiind variabile în populație.

Aceeași afirmație este valabilă și pentru medicamente: au efecte benefice sau adverse cu o anumită probabilitate. Legea științifică se bazează pe o frecvență a efectelor, măsurată pe eșantioane de populație și extrapolată la nivelul populației. Frecvența extrapolată la nivelul populației este apoi trasferată sub forma unei probabilități—a unui risc, sau a unei rate a riscului pe unitatea de timp—la nivel individual. Practic, toate deciziile medicale alopatiche se bazează pe astfel de calcule de riscuri.

Operaționalizarea noțiunii de probabilitate este foarte dificilă pentru mulți dintre noi, mai ales când intervine și un calcul de probabilități (cu variabile aleatoare). Confruntarea critică, adecvată, a argumentului bazat pe o lege probabilistică cu argumentul contrar bazat pe un singur caz observat nemijlocit necesită o anumită pregătire epistemologică și matematică.

Un exemplu de situație frecventă, care implică un calcul relativ subtil de probabilități, și din care rezultă confuzii răspândite, este cea a tratamentelor cu extracte de plante. Unele plante conțin, într-adevăr, substanțe active farmacologic, care sunt prezente în extracte și care au efecte potențial terapeutice—desigur, la anumite doze, peste care sunt toxice. Numeroase medicamente active, utile, cum ar fi digitala, warfarina, aspirina (acidul acetilsalicilic) sau curarizantele, provin de fapt din plante. Substanțele pe care le folosim astăzi pentru tratament sunt uneori modificate puțin față de substanțele naturale, fie că acele substanțe naturale au fost extrase și purificate din plante și apoi modificate chimic, fie că sunt produse prin procese de sinteză din cu totul alți reactivi, rezultatul sintezei fiind identic sau aproape identic unui compus natural.

Problema cu extrasul de plante este că, în aceeași cantitate de produs, provenind din exemplare diferite, sau chiar din părți diferite ale aceluiași exemplar, concentrația unei substanțe active poate varia de zeci, sute, sau mii de ori.

Existența acestei variabilități poate fi experimentată foarte ușor, gustând ardei iuți. Ardeii iuți conțin o substanță activă farmacologic, capsaicina, care dă senzația de iute. Este o substanță folosită, după extracție și purificare, și în diverse preparate medicamentoase pentru terapia durerii. Chiar fructe diferite ale aceleiași plante, aflate în diverse stadii de coacere, pot să difere foarte mult în gradul de “iuțeală”, de la absent la intolerabil, expresie a variabilității conținutului de capsaicină.

Din combinația acestei variabilități, a concentrației presupusei (sau realei) substanțe active într-un extract nepurificat, cu variabilitatea interindividuală descrisă mai sus și cu intervalul terapeutic îngust rezultă că utilizarea unei doze de extract care conține o substanță suficient de activă farmacologic pentru a trata o boală (de o anumită severitate) va fi, în numeroase cazuri, fie toxică, fie inefficientă.

Acesta este motivul pentru care, dacă se identifică

o substanță potențial utilă farmaceutic, ea trebuie extrasă și purificată, trebuie să-i fie caracterizat efectul și nivelul toxic (mai exact distribuția în populație a acestui nivel), și abia apoi poate fi administrată ca medicament în doze bine controlate; nu se va elimina variabilitatea interindividuală a efectului terapeutic, dar cel puțin se elimină variabilitatea concentrației substanței active.

Diferența între folosirea unor fragmente din planta naturală și folosirea substanței active, purificate și dozate, este răspunzătoare de fracțiunea din populația tratată care nu suferă o reacție toxică sau absența efectului terapeutic benefic.

Acesta este un raționament relativ simplu, care se predă în facultatea de medicină la începutul cursului de farmacologie, dar care este dificil de explicat efectiv chiar către o audiență formată din persoane educate și care admit și operaționalizează caracterul obiectiv al bolilor și tratamentelor (au noțiunea de substanță, concentrație, proces fizico-chimic etc). Pentru simplul fapt că nu pot aplica acest raționament, mulți pacienți recurg la tratamente cu plante medicinale, ineficiente (din motivele de mai sus) sau chiar toxice, chiar pentru boli severe și pentru care există un tratament alopatic eficient, ale cărui beneficii le ratează.

În predicția efectului celor mai multe tratamente se adaugă, pe lângă variabilitatea foarte mare a pacienților, variabilitate cu mai multe dimensiuni, cunoscute și necunoscute, faptul că dozele și efectele nu sunt de fapt variabile scalare. Medicamentele se administrează de obicei cu repetiție, la diverse intervale și în diverse combinații. Fiecare administrare determină, cu o anumită întârziere, o cascadă de răspunsuri măsurabile, cum ar fi concentrațiile substanței administrate în diverse părți ale corpului (de exemplu, în sânge, sau în ficat). Variabilitatea acestor răspunsuri, care sunt funcții de timp, determină efectul terapeutic.

Diverse particularități ale răspunsului, distincte de, să zicem, doza medie zilnică, pot avea efecte importante. De exemplu, în tratamentele cu antibiotice, este deseori esențial să se mențină permanent o concentrație a antibioticului, în regiunea anatomică țintă (de exemplu, în sânge, sau în os), peste un anumit prag pe toată durata tratamentului (de exemplu, pentru o săptămână). Scăderea tranzitorie, sub prag, a concentrației în regiunea țintă, dă populației microbiene respective posibilitatea să se regenereze, uneori

microbii care rezultă fiind cei mai rezistenți la acel antibiotic. Eventual, acest eșec farmacocinetic poate duce la reactivarea bolii, într-o formă rezistentă de această dată la tratamentul respectiv.

Toți parametrii răspunsului au însă o variabilitate interindividuală, de obicei dificil de caracterizat. Interacțiunile între medicamente și între medicamente și alimente sau alcool, adaugă dimensiuni suplimentare acestei complexități.

Deși, chiar luând în considerare un număr mic de parametri măsurabili, forma unor funcții stohastice care să descrie în detaliu un astfel de proces rămâne complicată, medicii cu experiență, observând un mare număr de cazuri, dezvoltă, în timp, un simț al proprietăților acestor funcții care le permit să efectueze predicții neașteptat de precise.

Cu toate acestea, o dată cu descoperirea de noi și noi parametri măsurabili, și mai ales a unui mare număr de gene care influențează diverse aspecte ale răspunsului la fiecare tratament, numărul variabilelor care ar putea fi luate în calcul pentru a îmbunătăți predicția acestui răspuns duce la depășirea posibilității abordării intuitive.

Această realitate a generat noul domeniu al farmacometriei, al cărui scop este crearea de sisteme informatice pentru predicția răspunsului la tratament, luând în calcul un volum considerabil de date genetice, fenotipice, fiziologice și patologice. Farmacometria este parte din domeniul mai larg al particularizării tratamentului la particularitățile individuale, altfel decât, sau dincolo de ce ar fi posibil intuitiv, care poartă numele de “medicină personalizată”.

Undeva, pe acest parcurs al complexității, de la forma simplă “doză zilnică adecvată pentru acest tip de pacienți în general”, la obținerea tuturor datelor relevante pentru optimizarea tratamentului, este depășită capacitatea cognitivă și operațională a fiecărui medic sau cercetător în medicină.

#### 4.1 Modele simpliste de cauzalitate

O serie de boli și probleme de sănătate sunt efectul, uneori imediat, al unor cauze solemne, ușor de identificat. De exemplu: o cădere produce o fractură; o infecție dobândită în timpul unei epidemii declanșează o boală infecțioasă cu un tablou<sup>2</sup> tipic.

Multe tratamente sunt, de asemenea, aplicate prin

<sup>2</sup>Ansamblu de simptome, semne și evoluții

Tabela 1: Numărul de articole indexate în PubMed între 2008 și 2013, care includ expresia “medication error” ( $N_q$ ), pe țări, și proporția acestora din numărul total de articole ( $N$ ) indexat în PubMed în această perioadă din acea țară (coeficientul de interes, [7]) pentru țările la care acest număr a fost nenul

Tara	$N$	$N_q$	$N_q/N \times 1000$	Tara	$N$	$N_q$	$N_q/N \times 1000$
Sudan	509	2	3.929	France	121337	90	0.742
Jordan	2343	7	2.988	Taiwan	48193	33	0.685
UAE	1079	3	2.780	Estonia	1522	1	0.657
Ghana	756	2	2.646	Austria	21185	13	0.614
Saudi Arabia	6572	17	2.587	Pakistan	5640	3	0.532
Morocco	1595	4	2.508	Croatia	5794	3	0.518
Lebanon	3642	9	2.471	Israel	33094	17	0.514
Tanzania	906	2	2.208	Spain	85700	44	0.513
Senegal	496	1	2.016	Slovakia	2032	1	0.492
Ethiopia	1022	2	1.957	Belgium	33283	16	0.481
Ireland	16676	27	1.619	Mexico	20473	9	0.440
New Zealand	14926	22	1.474	Egypt	9583	4	0.417
Nepal	1387	2	1.442	Czech	12610	5	0.397
Malaysia	8372	12	1.433	Brazil	62945	24	0.381
Australia	90606	129	1.424	Argentina	13309	5	0.376
Philippines	743	1	1.346	Thailand	12270	4	0.326
UK	266503	332	1.246	Chile	6152	2	0.325
USA	970870	1144	1.178	Singapore	15734	5	0.318
Netherlands	77662	85	1.094	Germany	175145	42	0.240
Iceland	999	1	1.001	Turkey	46726	11	0.235
Bulgaria	2016	2	0.992	India	90133	21	0.233
Denmark	28890	28	0.969	Italy	127900	29	0.227
Uganda	1066	1	0.938	Portugal	16676	3	0.180
Sri Lanka	1074	1	0.931	Nigeria	6158	1	0.162
Switzerland	41886	36	0.859	Korea	88529	12	0.136
Sweden	43839	37	0.844	Japan	201684	25	0.124
Iran	25705	20	0.778	Greece	24204	3	0.124
Canada	122470	93	0.759	South Africa	10866	1	0.092
Norway	19774	15	0.759	China	292897	20	0.068
Finland	19949	15	0.752	Poland	26207	1	0.038
Slovenia	4020	3	0.746	<b>TOTAL</b>	<b>3460987</b>	<b>2503</b>	<b>0.723</b>



acțiuni care cauzează imediat efecte direct vizibile, cum sunt cele mai multe intervenții chirurgicale sau instrumentale, sau tratamente etiologice cum sunt tratamentele cu antibiotice (în anumite aplicații).

În cele mai multe cazuri, însă, există mai multe cauze și condiții care produc bolile vizibile. De fapt, deseori, cauza aparentă poate fi doar un factor declanșator. De exemplu, căderea care a produs fractura a avut loc pe fondul stării de avansată ebrietate a pacientului; sau, pe fondul (terenul) unei osteoporoze—care fragilizează oasele, nefiind necesar un traumatism prea mare pentru a duce la fractură; sau pe fondul ambelor condiții, simultan.

În general, omul are tendința de a identifica imediat o cauză pentru orice eveniment, cauză unică, vizibilă și accesibilă, conformă cu diverse prejudecăți. Vrajitoria este un exemplu clasic, multe din cazurile de “vânători de vrăjitoare”, din Europa relativ recentă, și încă actuale în unele părți ale lumii, fiind false presupuneri de cauze ale unor boli. De fapt, durerea lombară se mai numește încă, în limba germană, “hexenschuss” sau “lovitura vrăjitoarei”. Când vrăjitoarele nu sunt implicate, sunt acuzate tot felul de lucruri care au în comun faptul că sunt desemnabile prin câte un cuvânt sau vreun clișeu. Întâlnim toată ziua expresii care încep cu ‘e de la ...’. De exemplu: ‘e de la curent’, ‘e de la stress’, ‘e de la băutura’, ‘e de la luna plină’, ‘e de la soare’, ‘e de la umbră’, ‘e de la e-uri’ apă, vânt, gaze de eșapament, dezechilibru energetic, etc. (Surprinzător de rar, ‘e de la vârstă’, chiar dacă vârsta joacă deseori un rol). Aproape întotdeauna, cauza presupusă este unică.

Dintre cele de mai sus, merită o atenție specială ‘e de la e-uri’. Această afirmație se referă la aditivii alimentari care au identificatori de genul ‘E330’ și care sunt de cele mai multe ori substanțe relativ banale, inclusiv vitamine și substanțe prezente în mod natural în fructe, legume și carne (și în corpul nostru) în cantități substanțiale, cum este acidul citric. Acești aditivi sunt permiși în alimente în cantități mult mai mici decât nivelurile toxice.

Fiecare dintre acestea ar putea, în anumite cantități, și în anumite circumstanțe, să producă efecte nedorite, fapt de altminteri valabil pentru absolut orice substanță sau aliment oricât de “natural”. Pentru fiecare dintre ‘e’-urile permise, și prezente în alimente, s-au efectuat studii minuțioase care demonstrează lipsa de toxicitate la persoanele sănătoase sau

cu boli comune, când sunt consumate în cantitățile acceptate.

Interesantă este gruparea acestor substanțe, deși sunt câteva sute, într-o singură cauză malefică, “e-urile”, singura lor “vină” colectivă fiind în realitate faptul că au fost studiate extensiv și, dacă într-adevăr apar în alimente, aprobate pentru consum uman în cantitățile respective.

O altă formă spontană de raționament este atribuirea unei relații de cauzalitate între evenimente recente și simptome. Poate cel mai rezonant exemplu este asocierea subconștientă a senzației de greață și/sau vertij, indiferent care a fost cauza ei reală (de exemplu, o enterocolită declanșată de o infecție mult anterioară) sau nu (e de exemplu, rău de mișcare cauzat de o deplasare cu autoturismul survenită după masă), cu un aliment consumat recent. Această asociere este larg întâlnită în lumea animală (cel puțin la păsări și mamifere), se observă la copil, și uneori la omul adult, prin aversiunea inexplicabilă față de anumite alimente. De exemplu: aversiunea inexplicabilă, dobândită, față de ananas și de spanacul fiert, și față de orice aliment care miroase sau arată ca acestea; ce-i drept, nu orice stare de rău are acest efect, de exemplu stările de mahmureală, deși evident legate cauzal de băutura, nu prea duc la evitarea definitivă a produselor alcoolice.

Mecanismul neuropsihic prin care are loc această asociere este un reflex condiționat prin care animalele învață să evite lucrurile (de exemplu, ciupercile) otrăvitoare dezvoltând o repulsie față de orice complex de gusturi, mirosuri, aspecte și alte circumstanțe, dacă acestea au precedat, în trecut, o stare de suferință. Acest mecanism este prezent și la om, adăugându-se o proiecție conștientă, chiar verbalizată, prin care cauzele oricăror simptome vor fi căutate mai întâi, printre evenimentele recente care pot fi numite sau conceptualizate neverbal (de exemplu, printr-o grupare de gusturi, mirosuri și aspecte ca în cazul unui anumit aliment) într-un mod unitar.

În pregătirea medicului, se fac eforturi pentru a contracara această tendință spontană de asociere între o cauză unică și conceptualizată și un efect specificabil, asociere incorectă în foarte multe cazuri. Multe stări de boală sunt consecința unui ansamblu de cauze și condiții, care creează noi și noi efecte ce devin, la rândul lor, potențial cauzatoare de boală. Acest ansamblu, care variază de la caz la caz, trebuie

documentat și monitorizat, iar fiecare dintre efectele posibil dăunătoare trebuie adresat separat prin tratament. Chiar presupunând că această efort reușește întotdeauna, cooperarea pacientului implică măcar acceptarea unui astfel de model cauzal, acceptare surprinzător de dificilă, chiar în cazul unor pacienți foarte educați. De exemplu, mulți specialiști care altminteri excelează într-un domeniu tehnic, transferă așteptările privind funcționarea și depanarea unor aparate asupra organismului. Aparatele fiind niște dispozitive artificiale, totul funcționează prin lanțuri cauzale unice, aranjate astfel, cu multă grijă, de către proiectant sau constructor. Orice creștere spontană a complexității este considerată o defecțiune și este îndepărtată. De exemplu, frâna de mână este folosită printr-o manevră care acționează un cablu, care, printr-un mecanism, aplică o pereche de saboți pe discul de frână. Dacă, în cursul funcționării, apare și un alt fenomen—de exemplu, un sabot se dereglează și frânează și în afara acționării—el este imediat corectat.

Este deseori dificil de explicat faptul că în organismul viu nu funcționează în acest mod decât—fapt cu atât mai creator de confuzie—în unele situații izolate sau extreme. În organismul viu, aproape fiecare funcție este efectul colateral, combinat, a numeroase procese paralele. Cumva, în cursul evoluției, funcționarea lor *de ansamblu* a fost optimizată natural, cu toată complexitatea ei. Blocarea sau disfuncția unuia dintre acestea poate să nu aibă niciun efect, pentru că altele compensează. Aproape niciunul nu este doar funcțional, sau doar disfuncțional, fiind de obicei vorba de o largă plajă de regimuri de funcționare care intră în sfera “normalului”, plajă care include atât variabilitatea spontană a indivizilor cât și numeroase evenimente care nu ajung să producă efecte patologice.

Limite frecvent întâlnite ale capacității noastre cognitive actuale, în cercetarea medicală, privind cauzalitatea mai includ: (1) confuzia asocierii (corelării) a două variabile sau evenimente (fluctuații ale unor variabile) cu cauzalitatea; (2) confuzia între afirmația corectă: precedența lui A față de B este *necesară* pentru ca A să fie implicat în cauzalitatea lui B, cu afirmația incorectă: dacă A precede B, atunci A cauzează B. Faptul că A, care precede B, poate fi asociat cu B fără să fie cauza lui B, sau să nu fie asociat cu B, dar să intervină în cauzalitate, este dificil

de operaționalizat.

Un obiectiv important al cercetării clinice este identificarea mecanismelor cauzale ale bolilor, pentru a putea anticipa relațiile predictive între măsurabile și evenimente. Aceasta se realizează examinând variabilele măsurabile și evenimentele apărute în eșantioane ale populației [8]. În fiecare caz au loc procese cauzale complexe, nedocumentabile. Cele mai creditate tipuri de studii, studiile cu lot de control randomizat, selectează eșantioane ale unor populații cât mai omogene—pentru a se putea presupune că procesele respective sunt similare—le subdivid a priori, aleator, în subgrupuri, presupunându-se că diviziunea aleatorie va reduce riscul ca procesele respective să difere, în vreun fel, sistematic între subgrupuri, și execută intervenții diferite pentru fiecare dintre grupuri, după care compară ratele evenimentelor din cele două subgrupuri la un eveniment ulterior. Dacă se observă diferențe sistematice, se presupune că acestea s-ar putea atribui, cauzal, diferențelor de intervenție (de exemplu, diferenței între două tratamente).

Datorită faptului că legile, la nivelul populației, sunt obținute din extrapolarea unor observații (măsurători) la nivel de eșantioane, apar numeroase situații care pot duce la un rezultat fals, cele mai simple dintre acestea fiind trecute în revistă, de exemplu, în referința [13].

Un exemplu de problemă complexă, care apare în discuțiile curente privitoare la valabilitatea acestor studii, tratează momentul întreruperii lor. Într-un studiu tipic, două grupuri de pacienți cu afecțiuni similare, G și H, primesc câte un tratament,  $T_G$  și respectiv  $T_H$  pe care îl vor urma pe toată durata studiului. Pacienții sunt urmăriți, să zicem, vreme de 5 ani, înregistrându-se rata deceselor în fiecare grup. Să presupunem că, după 3 ani, rata deceselor este, deja, semnificativ statistic, mai ridicată în grupul G față de grupul H. În acest moment, se creează o dilemă: este această diferență o fluctuație trecătoare, sau s-a dovedit deja că tratamentul  $T_H$  este mai bun? În cea de-a doua eventualitate, studiul trebuie întrerupt, pentru că fiind demonstrat că  $T_H$  este mai bun, ar deveni nedeontologic să se continue administrarea tratamentului  $T_G$ . Mai mult, există riscul să nici nu se poată relua studiul, pentru că o dată ce un tratament s-a “dovedit” mai bun, devine nedeontologică administrarea celuilalt, chiar într-o altă populație. Este însă la fel de valabil contra-argumentul că există fluctuații:

dacă simulăm astfel de eșantioane într-o populație ideală, în care sunt efectiv identice, dacă  $T_H$  are exact același efect cu  $T_G$ , în multe scenarii de simulare vom observa că, tranzitor, se poate ca unul din tratamente să pară mai bun o vreme. Astfel, multe studii în care efectele tratamentelor nu sunt, de fapt, diferite, se pot încheia cu concluzia greșită și greu de combătut a superiorității unuia dintre ele.

Aceasta este numai una dintre dilemele curente, dificil de rezolvat în privința utilizării dovezilor statistice în predicția efectelor tratamentelor, dileme care intervin chiar în cazul celor mai simple studii.

#### 4.2 Utilizarea literaturii științifice

Practica medicală alopatică poate fi văzută ca particularizarea la caz a metodelor și schemelor predictive construite prin studiile de cercetare clinică [8] sub formă de predicții și recomandări specifice. Practica include, bineînțeles, și comunicarea sau implementarea acestor predicții și recomandări, fie prin prescrierea de tratamente, fie prin efectuarea de proceduri terapeutice. Partea care ne preocupă aici este predicția în sine.

Studiile primare, efectuate pe loturi de pacienți, precum și sintezele teoretice, cum ar fi metaanalizele și ghidurile de practică, sunt, în esență, echivalente cu predicția că, *dacă* un pacient se încadrează într-o anumită categorie de boală, riscul (probabilitatea) ca el să sufere un eveniment (ne)dorit, într-un anumit interval de timp, este mai mare cu un tratament decât cu altul.

În principiu, dintre toate tratamentele disponibile, medicul îl alege pe cel mai convenabil, adică pe cel care prezintă riscul cel mai mic.

Problema este că fiecare tratament este asociat cu variate tipuri de riscuri (de deces, de infirmități diverse, de evenimente patologice nedorite chiar dacă posibil trecătoare—cum ar fi sângerări, infarcte etc). Datele despre riscuri sunt disponibile pentru diverse combinații de variabile, pentru diverse evenimente și pentru diverse intervale de timp, începând de la variate momente inițiale—de exemplu, de la momentul depistării unui cancer prin măsuri active de screening, în unele studii, față de momentul diagnosticului din cauza prezentării cu simptome ale bolii, în alte studii.

Subestimăm problema dacă spunem că înțelegerea acestor diferențe este, deseori, foarte dificilă. Capacitatea medicilor de a aplica modelele probabilistice, uneori foarte sofisticate, raportate în lucrările științifice,

la cazurile individuale, face obiectul unei clase întregi de studii, de exemplu [26, 5]. O perspectivă jurnalistică, oarecum senzaționalistă, dar mai accesibilă, asupra chestiunii se găsește în [15]

Alte probleme dificile includ distincția între un rezultat provizoriu și unul verificat sau evaluarea credibilității surselor de documentare, chiar când este vorba de reviste științifice cunoscute.

### 5 Implicații pentru politicile științei și educației

Funcționarea adecvată a sistemului sanitar necesită elaborarea, comunicarea și aplicarea continuă a unor soluții bazate pe modele prognostice probabilistice privind sănătatea indivizilor și a populației.

Calitatea și impactul acestor modele, a soluțiilor rezultate din particularizarea lor, la caz sau la situație, depind de capacitatea cercetătorilor de a le dezvolta sau adapta, a medicilor și managerilor de a le aplica și a populației generale de a înțelege recomandările, a le accepta și urma. Între cea mai luminată decizie medicală posibilă și aplicarea ei eficientă trebuie să funcționeze un lanț de explicații și interpretări, în termeni tot mai concreți, lanț care poate fi întrerupt prin disfuncția oricărei verigi.

Îmbunătățirea acestui lanț de comunicare presupune acțiuni atât la nivelul educației generale, de toate nivelurile, cât și la nivelul învățământului superior medical și al cercetării medicale.

Principalele cerințe privind învățământul general ar fi: (1) operaționalizarea caracterului obiectiv al fenomenelor și proceselor naturale, în special al celor biologice, altfel spus educația științifică generală și (2) dezvoltarea logicii probabiliste și statistice.

Dezvoltarea capacității de raționament probabilistic și statistic necesită o atenție specială în învățământul medical și în cercetarea medicală.

Indiferent prin ce metodă s-ar aborda creșterea acestei capacități la nivelul personalului medical, aceasta presupune o investiție de timp din partea studenților și medicilor, care se află la concurență cu pregătirea și activitatea clinică obișnuită.

Direcții de cercetare care ar putea avea un impact direct asupra calității raționamentelor folosite în prevenție, detecția și tratarea bolilor, și implicit în creșterea duratei și calității vieții, includ:

1. documentarea concepțiilor despre natura bolii, cauze, mecanisme și efecte terapeutice, concepții care au, desigur, un specific cultural local;
2. documentarea tipurilor de erori care apar mai frecvent, care sunt, de asemenea, specifice fiecărei populații la un moment dat;
3. evaluarea substratului logic al raționamentelor și deciziilor medicale și a principalelor tipuri de erori de judecată care se pot documenta;
4. participarea comunității științifice, medicale și nemedicale, la noile domenii interdisciplinare care abordează diferențierea raționamentelor privind mecanismele patologice și terapeutice, cum ar fi medicina personalizată, farmacometa, farmacogenomica populațională sau biologia sistemică.

### Bibliografie

- [1] \*\*\*. *World life expectancy*. <http://www.worldlifeexpectancy.com>.
- [2] \*\*\*. *Wikipedia. list of countries by life expectancy*, (2014). [http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_countries\\_by\\_life\\_expectancy#List\\_by\\_the\\_World\\_Health\\_Organization\\_.282013.29](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_life_expectancy#List_by_the_World_Health_Organization_.282013.29).
- [3] F. I. a Societăților de Cruce Roșie și Semilună Roșie. *Ebola, snakes and witchcraft: Stopping the deadly disease in its tracks in west africa*. <http://www.ifrc.org/en/news-and-media/news-stories/africa/sierra-leone/ebola-snakes-and-witchcraft-stopping-the-deadly-disease-in-its-tracks-in-west-africa-66215/>.
- [4] D. Abulfia. *Marea cea Mare. O istorie umană a Mediteranei*. Humanitas, (2014).
- [5] B. L. Anderson, G. Gigerenzer, S. Parker, J. Schulkin. *Statistical literacy in obstetricians and gynecologists*. *J Healthc Qual*, 36:5–17, jan-feb 2014.
- [6] L. Ayissi H. M. Ndjana. *Penser le sida: Analyses croisées d'une pandémie*. Editions L'Harmattan, (2010).
- [7] A. D. Corlan. *Explorarea tendințelor temporo-spațiale ale cheilor de căutare pentru cercetarea biomedicală folosind baza de date medline/pubmed*. *Revista de Politica Științei și Scientometrie*. (serie noua), 1:281–292, (2012).
- [8] A. D. Corlan. *Clinical/epidemiologic research as part of the r&d system*. *Revista de Politica Științei și Scientometrie*. (serie noua), 3:43–54, (2014).
- [9] E. E. *Rise in popularity of complementary and alternative medicine: reasons and consequences for vaccination*. *Vaccine*, 20 Suppl 1, oct 2001.
- [10] E. J. Gangarosa, A. M. Galazka, C. R. Wolfe, L. M. Phillips, R. E. Gangarosa, E. Miller, R. T. Chen. *Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story*. *Lancet*, 351:356–61, jan 1998.
- [11] M. A. Ghaleb, N. Barber, B. D. Franklin, I. C. Wong. *The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients*. *Arch Dis Child*, 95:113–8, feb 2010.
- [12] R. A. Hummer E. M. Hernandez. *The effect of educational attainment on adult mortality in the u.s.* <http://www.prb.org/Publications/Reports/2013/us-educational-attainment-mortality.aspx>.
- [13] J. P. A. Ioannidis. *Why most published research findings are false*. *PLoS Med*, 2:e124, (2005). <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0020124>.
- [14] K. G. K, G. P. Whyte, D. J. Green, D. Oxborough, R. E. Shave, D. Gaze, J. Somauroo. *The endurance athletes heart: acute stress and chronic adaptation*. *Br J Sports Med*, 46 Suppl 1:i29–36, nov 2012.

- [15] W. Kremer. *Do doctors understand test results?*, (2014). <http://www.bbc.com/news/magazine-28166019>.
- [16] P. J. Lewis, T. Dornan, D. Taylor, M. P. Tully, V. Wass, D. M. Ashcroft. *Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review*. *Drug Saf.*, 32:379–89, (2009).
- [17] E. Meara, S. Richards, D. Cutler. *The gap gets bigger: Changes in mortality and life expectancy by education, 1981–2000*. *Health Aff (Millwood)*., 27:350–360, (2008).
- [18] E. Messias. *Income inequality, illiteracy rate, and life expectancy in brazil*. *Am J Public Health.*, 93:1294–1296, Aug 2003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1447959/>.
- [19] W. J. Nusselder, C. W. Looman, J. P. Mackenbach, M. Huisman, H. van Oyen, P. Deboosere, S. Gadeyne, A. E. Kunst. *The contribution of specific diseases to educational disparities in disability-free life expectancy*. *Am J Public Health.*, 95:2035–2041, Nov 2005.
- [20] OECD. *Health at a glance*. [http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2013/gap-in-life-expectancy-at-age-30-by-sex-and-education-level-2010-or-nearest-year\\_health\\_glance-2013-graph5-en#page2](http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2013/gap-in-life-expectancy-at-age-30-by-sex-and-education-level-2010-or-nearest-year_health_glance-2013-graph5-en#page2), (2013).
- [21] S. B. Omer, D. A. Salmon, W. A. Orenstein, P. deHart, N. Halsey. *Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases*. *N Engl J Med*, 360:1981–1988, May 2009.
- [22] D. M. Parkin, D. Mesher, P. Sasieni. *Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the uk in 2010*. *British Journal of Cancer*, 105:S66–S69, (2011). <http://www.nature.com/bjc/journal/v105/n2s/full/bjc2011486a.html>.
- [23] O. Quist-Arcton. *Skeptics in Sierra Leone doubt ebola virus exists*. <http://www.npr.org/blogs/goatsandsoda/2014/08/06/338234063/skeptics-in-sierra-leone-doubt-ebola-virus-exists>.
- [24] L. A. Times. *Woman dies after being in water-drinking contest*, (2007). <http://articles.latimes.com/2007/jan/14/local/me-water14>.
- [25] M. P. Tully. *Prescribing errors in hospital practice*. *Br J Clin Pharmacol*, 74, oct 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3477335/>.
- [26] O. Wegwarth, L. M. Schwartz, S. Woloshin, W. Gaissmaier, G. Gigerenzer. *Do physicians understand cancer screening statistics? a national survey of primary care physicians in the united states*. *Ann Intern Med*, 156:340–9, mar 2012.
- [27] G. Wolf. *The discovery of vitamin d: The contribution of adolf windaus*. *J. Nutr.*, 134:1299–1302, iun 2004.
- [28] R. M. Wolfe L. K. Sharp. *Anti-vaccinationists past and present*. *British Medical Journal*, 325, (2002).
- [29] S. Wu, J. Han, F. Laden, A. A. Qureshi. *Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 23:1080–9, iun 2014.