

Medidas de efeito: existe associação entre exposição e desfecho? Qual a magnitude desta associação?

Effect measures: Is there an association between exposure and outcome? What is the magnitude of this association?

RODRIGO PEREIRA DUQUIA¹
JOÃO LUIZ DORNELLES BASTOS²

Um dos principais objetivos das medidas de efeito é identificar fatores associados a doenças, condições ou comportamentos em saúde e contribuir, assim, para o estudo da etiologia desses eventos. O desenvolvimento de uma determinada enfermidade pode ocorrer com maior frequência na presença de alguns fatores, os quais são usualmente chamados de fatores de risco.

O infarto do miocárdio, por exemplo, ocorre mais frequentemente em indivíduos que apresentam história familiar de infarto, obesos, sedentários, dislipidêmicos, hipertensos e com idade avançada. Cada um desses fatores participa, com proporções diferentes, na determinação do infarto do miocárdio.

Neste contexto, as medidas de efeito são utilizadas para quantificar a relação existente entre cada um dos fatores de risco (exposição) e o desenvolvimento de uma determinada doença (desfecho). Através da quantificação desta relação, podemos saber qual é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de uma

doença em particular, tendo em vista a distribuição dos demais fatores. O texto abaixo aborda, sob uma perspectiva prática, o cálculo e a interpretação das principais medidas de efeito utilizadas em epidemiologia.

1 MEDIDAS DE EFEITO

As medidas de efeito são obtidas através da divisão ou subtração de duas medidas de frequência ou ocorrência, observadas em subgrupos distintos de uma mesma população. Esta medida é utilizada para estimar a magnitude ou a “força” de associação entre a exposição (fator de risco) e a doença (desfecho) em questão.

Para melhor compreensão, observe o exemplo hipotético abaixo, que envolve o cálculo de uma medida de efeito obtida através da divisão de duas medidas de ocorrência:

O tabagismo é um fator de risco bem conhecido para o desenvolvimento do câncer de bexiga. Um grupo de pesquisadores, sabendo da existência desta associação, realizou uma

¹ Médico Dermatologista. Mestre em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas.

² Odontólogo. Mestre em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas.

investigação com o objetivo de quantificar a relação entre ambos os eventos e responder à seguinte pergunta: existe associação entre tabagismo e câncer de bexiga na população que desejamos investigar? Caso sim, qual a força da relação existente entre tabagismo e câncer de bexiga na população que desejamos investigar?

Neste estudo hipotético, os pesquisadores acompanharam 200 indivíduos por um período de 20 anos, sendo que no início do período de acompanhamento, nenhum paciente apresentava câncer de bexiga. Cem pacientes fumaram durante todo o período observado, ao passo que os 100 restantes não o fizeram. Após 20 anos, foi realizada cistoscopia em todos os participantes do estudo e os resultados do exame foram organizados na tabela abaixo, conforme a variável tabagismo, também coletada durante o trabalho de campo.

TABELA 1 – Relação entre tabagismo e câncer de bexiga em estudo hipotético.

		Pacientes com câncer de bexiga identificados pela cistoscopia		
		Sim	Não	Total
Fumantes	Sim	80	20	100
	Não	20	80	100
	Total	100	100	200

Após uma breve apreciação dos dados desta tabela, observamos que dos 100 pacientes tabagistas, 80% desenvolveram câncer de bexiga. Já entre os não tabagistas, a frequência da neoplasia foi de 20%. Mas, como saber se a relação entre tabagismo e câncer de bexiga ilustrada na tabela é forte ou fraca? Para respondermos a esta pergunta, devemos quantificar a força de associação existente entre as duas variáveis por meio de uma medida de efeito. Neste caso, utilizaremos o risco relativo (RR), uma das medidas de efeito mais utilizadas em epidemiologia:

$$RR = \frac{\text{frequência de câncer de bexiga entre fumantes}}{\text{frequência de câncer de bexiga entre não-fumantes}} = \frac{80/100}{20/100} = 4$$

Para calcularmos esta medida de efeito, utilizamos no numerador da fração a frequência relativa de indivíduos que desenvolveram câncer de bexiga entre os fumantes e, no denominador, incluímos a frequência relativa de indivíduos que desenvolveram câncer de bexiga, mas que não fumaram no período observado.

A partir deste resultado, obtemos um valor que representa a força da relação existente entre o fumo e o câncer de bexiga nessa população. Ou seja, verificamos que os indivíduos fumantes tiveram um risco 4 vezes maior de câncer de bexiga do que os não-fumantes.

As medidas de efeito são sempre calculadas por meio da eleição de um grupo de referência. No exemplo acima, o grupo de referência constituiu-se dos não-fumantes, os indivíduos não expostos ao fator de risco em estudo: tabagismo. Dessa forma, as medidas de efeito são estimadas através da comparação entre dois grupos, sendo denominadas, portanto, medidas relativas.

1.1 Medidas de efeito expressas como razão

Essas medidas são conhecidas usualmente como RR, mas podem ser expressas também como razões de prevalência, razão de odds (RO) e razões de densidade de incidência. São calculadas através da razão entre a medida de ocorrência de um desfecho entre expostos pela medida de ocorrência do mesmo desfecho nos não-expostos, fornecendo um valor que expressa a força de associação existente entre o fator de exposição e o desfecho em estudo. Estas medidas podem variar entre 0 e + 8.⁽¹⁻³⁾ Quando apresentam valor igual a 1, dizemos que as frequências de doenças entre expostos e não expostos são iguais, pois o numerador e o denominador são idênticos e, conseqüentemente, não existe associação entre exposição e desfecho. Valores maiores que 1 (frequência da doença maior nos expostos em relação aos não-expostos) sugerem que a exposição seja um fator de risco e valores menores de 1 (frequência de doença menor nos expostos em relação aos não expostos) sugerem que a exposição seja um fator de proteção

As medidas de efeito do tipo razão seguem a fórmula geral ilustrada abaixo:

$$\text{Razão de ocorrência} = \frac{\text{ocorrência do desfecho entre os expostos}}{\text{ocorrência do desfecho entre os não-expostos}}$$

Observe que o grupo “não-exposto” é geralmente utilizado como referência. Dessa forma, podemos comparar duas medidas de ocorrência e obter um valor numérico que expressa essa associação.

A expressão acima pode ser aplicada para qualquer medida de ocorrência ou mortalidade apresentadas em nota anterior (Medidas de ocorrência: conhecendo a distribuição de agra-

vos, doenças e condições de saúde em uma população), gerando, portanto:

- razões de prevalências (RP);
- razões de incidências cumulativas (RIC);
- razões de densidades de incidência (RDI);
- razões de densidades de mortalidade (RDM);
- etc.

Exemplo:

Todos sabemos que os fumantes apresentam um risco maior de desenvolver câncer de pulmão. Se realizarmos um estudo para avaliar o efeito do fumo sobre o desenvolvimento do câncer de pulmão, poderemos examinar essa relação da seguinte forma:

$$\text{Razão de ocorrência de câncer de pulmão} = \frac{\text{ocorrência de câncer de pulmão entre fumantes}}{\text{ocorrência de câncer de pulmão entre não-fumantes}}$$

Como sabemos que o fumo está associado com o desenvolvimento do câncer de pulmão, esperamos que o cálculo acima forneça um valor acima de 1, já que, provavelmente, o valor do numerador desse cálculo será maior do que o denominador. Quando o valor encontrado for 1, isto significa que a ocorrência de câncer de pulmão foi igual entre os expostos e os não-expostos ao tabagismo.

Entre as medidas de efeito expressas como razão, temos um grupo especial denominado RO. A RO é uma medida de efeito muito utilizada, mas que não pode ser interpretada como as demais. O cálculo da RO é realizado através da divisão entre o *odds* de ocorrência do desfecho entre os expostos e o *odds* de ocorrência do desfecho entre os não-expostos.⁽¹⁻³⁾ Conforme descrito na edição anterior das Notas de epidemiologia e estatística, o denominador do *odds* de ocorrência é constituído apenas pelos indivíduos não expostos, o que o diferencia, muitas vezes, dos valores calculados com outras medidas de efeito.

Para simplificar a diferenciação entre a RO e as demais medidas de efeito, apresentamos abaixo uma tabela de contingência que demonstra o cálculo do RR e da RO.

TABELA 2 – Tabela de contingência (2x2) demonstrando o cálculo do risco relativo e da razão de *odds*.

	Doentes	Não doentes	Total
Expostos	10	490	500
Não expostos	5	495	500
Total	15	985	1000

A Tabela 2 nos fornece dados de um estudo hipotético onde podemos calcular o RR e a RO, conforme demonstrado abaixo.

$$\text{Razão de ocorrência} = \frac{\text{ocorrência do desfecho entre os expostos}}{\text{ocorrência do desfecho entre os não-expostos}} \rightarrow$$

$$\rightarrow \text{RR} = \frac{10/500}{5/500} = \frac{0,02}{0,01} = 2$$

$$\text{Razão de ocorrência} = \frac{\text{ocorrência do desfecho entre os expostos}}{\text{ocorrência do desfecho entre os não-expostos}} \rightarrow$$

$$\rightarrow \text{RO} = \frac{10/490}{5/495} = \frac{0,0204}{0,0101} = 2,02$$

Observe que os valores obtidos foram muito próximos, portanto, neste caso a RO e o RR podem ser utilizados de maneira indistinta.

Agora vamos realizar os mesmos cálculos para a Tabela 3, onde a frequência do desfecho foi maior 70% do que no primeiro exemplo 1,5%.

TABELA 3 – Tabela de contingência (2x2) demonstrando o cálculo do risco relativo e a razão de *odds*.

	Doentes	Não-doentes	Total
Expostos	400	100	500
Não-expostos	300	200	500
Total	700	300	1000

$$\text{Razão de ocorrência expressa em RR} = \frac{\text{ocorrência do desfecho entre os expostos}}{\text{ocorrência do desfecho entre os não-expostos}} \rightarrow$$

$$\rightarrow \text{RR} = \frac{400/500}{300/500} = \frac{0,8}{0,6} = 1,3$$

$$\text{Razão de ocorrência expressa em RO} = \frac{\text{ocorrência do desfecho entre os expostos}}{\text{ocorrência do desfecho entre os não-expostos}} \rightarrow$$

$$\rightarrow \text{RO} = \frac{400/100}{300/200} = \frac{4}{1,5} = 2$$

Agora, os valores obtidos pelo RR e a (RO) são bastante diferentes. Em ambas as situações, as medidas de efeito indicam a força de associação existente entre a exposição e o desfecho. Aqueles que utilizarem para o cálculo o RR, encontrarão um risco de adquirir o desfecho 30% maior entre os expostos. Já os que utilizarem a (RO) encontrarão uma chance de apresentar o desfecho 170% maior entre os expostos. Mas, qual dos cálculos acima está correto? A resposta é ambos.

O que o pesquisador deve levar em consideração para interpretação é a frequência do desfecho (doença) em estudo. Sempre que a ocorrência do desfecho for elevada, a (RO) tende

a apresentar medidas de efeito maiores, fornecendo valores mais distantes da unidade do que o RR.^(2,3) Portanto, utilizar RO como sinônimo de RR só deve ser aceita quando a frequência da doença em questão for baixa.

Observe como é importante compreender as propriedades das medidas de efeito, tanto para realização de análises como para interpretação de artigos médicos.

Dizer que o risco de adoecer entre os expostos a um determinado fator de risco é de 30% é muito diferente e causa muito menos impacto do que dizer que a chance é de 170%.

1.2 Medidas de efeito expressas como diferença

A utilização de medidas de efeito expressas como diferença implica uma relação aditiva entre exposição e desfecho. Essas medidas de efeito são utilizadas usualmente para calcular a diferença de ocorrência de incidência cumulativa e taxa de incidência. Seu cálculo é realizado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{Diferença de ocorrências} = \left[\begin{array}{l} \text{ocorrência nos} \\ \text{expostos} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{l} \text{ocorrência entre} \\ \text{os não-expostos} \end{array} \right]$$

1.2.1 Risco atribuível

O risco atribuível é a medida de efeito absoluta mais utilizada. Ela informa qual o efeito da exposição no excesso de risco da doença no grupo de expostos em relação ao grupo de não-expostos.^(1,2) Em outras palavras, ele informa o quanto da ocorrência da doença entre os expostos é atribuível à exposição.

Exemplo:

Em um determinado estudo que avaliou a incidência de câncer de pulmão entre fumantes e não fumantes, os seguintes resultados foram encontrados:

- Incidência de câncer de pulmão entre fumantes = 50%;
- Incidência de câncer de pulmão entre não-fumantes = 5%;
- Risco atribuível = 50% - 5% = 45%.

A partir do cálculo acima, podemos concluir que para cada 100 pessoas fumantes, em média 50 desenvolvem câncer de pulmão e, em 45 delas, esse adoecimento é atribuível ao tabagismo. Dessa forma, caso reduzíssemos o tabagismo a zero na população, o número de indivíduos com câncer de pulmão cairia para 5%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao interpretarmos os valores das medidas de efeito, devemos avaliar concomitantemente seu intervalo de confiança, pois ele indica a precisão das mesmas. Medidas de efeito com intervalos de confiança muito amplos, ou seja, contendo apreciável imprecisão, devem ser interpretadas com cautela. A compreensão adequada das propriedades dessas medidas de efeito são fundamentais para sua utilização em análises estatísticas, bem como para interpretação de artigos científicos.

Neste texto apresentamos as principais medidas de associação utilizadas em epidemiologia e descrevemos o tipo de informação fornecida por cada uma.

REFERÊNCIAS

1. Medronho RA. Epidemiologia. São Paulo: Atheneu; 2004.
2. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
3. Gordis L. Epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.

Endereço para correspondência:
RODRIGO PEREIRA DUQUIA
Rua Engenheiro Alfredo Corrêa Daudt, 205
CEP 90480-120, Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: rodrigoduquia@terra.com.br