

## Razão de derivadas como medida de efeito em estudos caso-caso

Júlio C. R. Pereira<sup>1</sup>

Depto. de Epidemiologia, Fac. de Saúde Pública–USP, 01.246-904 – São Paulo, SP.

Laécio C. Barros<sup>2</sup>

DMA, IMECC–UNICAMP, 13.083-970 – Campinas, SP.

**Resumo.** No presente estudo, o efeito do sexo sobre a idade de ocorrência do infarto agudo do miocárdio entre doentes brasileiros infartados é estudada com aplicação da razão de derivadas, técnica de análise aqui desenvolvida para atender demandas deste tipo em medidas de efeito.

**Palavras-chave:** Medida de efeito; Razão de derivada; Epidemiologia.

### 1. Introdução

Medida de efeito em Epidemiologia é geralmente descrita como (Rothman, 1986):

$$\text{Efeito} = I_1 - I_0$$

com  $I$  representando uma medida de ocorrência e os subscritos 1 e 0 designando os grupos comparados segundo a presença (=1) ou ausência (=0) de um dado atributo. A diferença, que representa o efeito da presença do atributo, é apenas uma generalização, sendo que na comparação de incidência de doença entre grupos de pessoas, o efeito é calculado como uma razão entre as medidas de incidência de cada grupo e designado risco relativo.

O risco de uma pessoa adoecer, durante um intervalo de tempo  $\Delta t = t_1 - t_0$ , é dado pela medida de incidência chamada risco de incidência, onde o numerador é o número de doentes identificados e o denominador é o número de pessoas ponderado pelo tempo durante o qual estiveram sob observação (pessoas-tempo):

$$\text{Risco de incidência} = \frac{\sum \text{pessoas que adoecem}}{\sum \text{pessoas-tempo}}$$

---

<sup>1</sup>julioicrp@usp.br

<sup>2</sup>laeciocb@ime.unicamp.br

e o risco relativo é a razão entre riscos de incidência de dois grupos sob comparação.

Numa linguagem mais técnica: a cada dado tempo  $t$ , o risco de incidência é a razão entre o acumulado de eventos de doença e o acumulado de pessoas-tempo de observação, pelo que o risco de incidência é também designado incidência acumulada. A força com que a doença se expressa num ponto singular  $t$  do tempo (limite da razão quando o denominador tende a um valor específico, pontual) é uma densidade de incidência ou, alternativamente designada, uma força de morbilidade. Miettinen (1976) define a incidência acumulada, durante o tempo  $\Delta t = t_1 - t_0$ , como uma função da densidade de incidência da seguinte forma:

$$CI_{t_0, t_1} = 1 - e \left( - \int_{t_0}^{t_1} ID_t dt \right)$$

onde CI = incidência acumulada, ou risco de incidência no intervalo  $\Delta t = t_1 - t_0$ , e ID = densidade de incidência.

Miettinen reconhece que a razão de riscos instantâneos (pontuais) é igual à razão de densidades de incidência: - “*The ratio of instantaneous risk is identical to the ratio of the corresponding incidence densities*”, o que de fato é traduzido pela regra da cadeia de Leibniz:

$$\frac{\frac{dy}{dx}}{\frac{dt}}{\frac{dx}{dt}} = \left( \frac{dy}{dt} \right) \left( \frac{dt}{dx} \right) = \frac{dy}{dx}$$

No caso das forças de morbilidade - derivadas da ocorrência em relação ao tempo -, a comparação de dois grupos (x e y), na forma de uma razão - razão de derivadas - informa, portanto, o risco relativo de um grupo em relação ao outro num dado tempo t.

No modelo de Miettinen, que ele chama de *case-referent study*, um grupo de pessoas com determinado atributo (casos) é comparado a outro grupo sem tal atributo (grupo referente) ao fim de um período de observação através da razão ENTRE riscos de incidência, que informa quanto a doença ocorreu mais num grupo que no outro. Esta estratégia, no entanto, não se aplica a situações chamadas de caso-caso (como em McCarthy e Giesecke, 1999) onde, sendo todos doentes em ambos os grupos, ao fim da observação a razão de riscos de incidência resulta em 1. Nesta situação, só é apta a comparação das forças de morbilidade em diferentes instantes de tempo, ou seja o risco relativo de riscos instantâneos, a razão das derivadas do risco acumulado. Esta razão informa quanto que, num dado instante de tempo, a força de morbilidade é mais intensa num grupo que noutro, em medidas de superioridade e inferioridade que no tempo total de observação progressivamente se compensam e se anulam.

Esta comparação tem particular interesse em Cardiologia para o estudo do efeito

do sexo na idade de ocorrência do infarto agudo do miocárdio. Homens têm maior risco para doença coronariana, mas esta superioridade diminui progressivamente com a idade e inverte-se nas idades mais avançadas. As causas desta proteção na mulher jovem têm sido objeto de intensa investigação entre os cardiologistas e recentemente a crença de isto se devesse a um efeito dos hormônios do menacma foi descartada em diferentes estudos clínicos (Rossow, 2002). Não é, portanto, a época da menopausa que marca a troca de superioridade de risco entre homens e mulheres e permanece a dúvida sobre qual seria a idade em que os sexos se igualariam em riscos para a doença coronariana.

As técnicas de análise habitualmente utilizadas em estudos médicos oferecem estimativas de riscos médios ao longo de um período de observação. Em estudos caso-caso é possível aplicar-se o modelo de riscos proporcionais de Cox para, sob uma premissa de regularidade de incidência e proporcionalidade constante na diferença entre grupos comparados, conhecer-se um efeito médio do sexo, que sempre resulta em superioridade masculina. Para detectar-se variações ao longo do tempo, há que se aplicar a regressão de Cox em diferentes divisões de tempo (Armitage e .Berry, 1987) e, então, eventualmente identificar-se um período dentro do qual as relações masculino e feminino se invertam. Foi esta estratégia de divisão da idade em intervalos de tempo que permitiu a MacIntyre et al. (2001) identificar o período entre 75 e 84 anos como o em que, na Escócia, a superioridade masculina cede lugar à feminina na ocorrência de infarto agudo do miocárdio.

## 2. Material e métodos

São examinados 1.798 casos de infarto agudo do miocárdio, 1.240 (69%) dos quais do sexo masculino e 558 (31%) do sexo feminino, registrados pelo projeto AFIRMAR, um estudo multi-cêntrico realizado entre outubro de 1997 e novembro de 2000, que envolveu 104 hospitais em 51 cidades brasileiras (Piegas et al., 2003).

Para a incidência acumulada de casos ao longo das idades, uma função é ajustada à distribuição de cada sexo e suas derivadas são calculadas. A razão masculino feminino das derivadas é calculada identificando uma função que permita conhecer os efeitos do sexo masculino ao longo das idades, com identificação do ponto de inflexão onde homens e mulheres se igualam.

## 3 Resultados

As distribuições acumuladas de frequência de infarto ao longo das idades em cada sexo ajustam-se bem a funções logísticas ( $R^2$  para homens = 0,994 e  $R^2$  para mulheres = 0,995) e, denotando-se a função para o sexo masculino pelo índice H e a função para o

sexo feminino pelo índice M, tomam a seguinte forma:

$$f_H(idade) = \frac{1}{1 + 5538,23 \times 0,8593^x} \quad (3.1)$$

$$f_M(idade) = \frac{1}{1 + 6051,40 \times 0,8684^x} \quad (3.2)$$

As derivadas destas funções, denotando as derivadas de probabilidades em relação a idade como  $dy/dx$ , são as seguintes:

$$\left(\frac{dy}{dx}\right)_H = -5538,23 \times 0,8593^x \frac{\ln 0,8593}{(1 + 5538,23 \times 0,8593^x)^2} \quad (3.3)$$

$$\left(\frac{dy}{dx}\right)_M = -6051,40 \times 0,8684^x \frac{\ln 0,8684}{(1 + 6051,40 \times 0,8684^x)^2} \quad (3.4)$$

Comparando-se estas derivadas com as funções teóricas de densidade de probabilidade normal em cada sexo, definidas pelos parâmetros de média e desvio padrão:

$$f_H(idade) = \frac{1}{11,79\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left[ \frac{x - 56,89}{11,79} \right]^2} \quad (3.5)$$

$$f_M(idade) = \frac{1}{12,61\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left[ \frac{x - 61,69}{12,61} \right]^2} \quad (3.6)$$

encontrou-se que, dada normalidade de distribuição das ocorrências de infarto ao longo das idades, as funções (3.3) e (3.5) não diferem por mais do que 0,005 e tampouco as (3.4) e (3.6) por mais do que 0,004. Fazendo uso de (3.5) e (3.6), a razão de derivadas é calculada como

$$\frac{f_M}{f_H} = 1,06955 e^{-\frac{1}{2} (0,000905x^2 - 0,04262x - 0,64983)} \quad (3.7)$$

ou reduzindo-se o polinômio do expoente a uma diferença de quadrados para produzir analogia de forma com (3.5) e (3.5) tem-se

$$\frac{f_M}{f_H} = 1,902266 e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{x - 23,54696}{33,24112} \right)^2} \quad (3.8)$$

Nesta função (3.8) pode-se reconhecer que a partir dos 23 anos (23,5) a superioridade do sexo masculino apresentará uma tendência exponencial de decréscimo, o que corresponde à metade direita de uma função gaussiana. Igualando-se a função à unidade pode-se identificar o ponto de inflexão onde os efeitos do sexo masculino deixam de superar os do sexo feminino: sexo não tem efeito para a idade de 61,2 anos.

Os homens têm uma superioridade sobre as mulheres de quase de 2 aos 20 anos levam 40 anos para atingir a igualdade. As mulheres invertem esta relação, da igualdade atingem o dobro dos homens, em apenas 20 anos (razão H:M aos 80 anos é cerca de 0,5). Este predomínio do masculino por maior tempo deve explicar porque as medidas resumo calculadas para tempo de vida completo geralmente sugeriram a superioridade masculina.

## 4 Comentários e conclusão

A razão de derivadas é um conceito que está subjacente às técnicas habitualmente utilizadas para o cálculo de efeito em Epidemiologia, como se percebe da análise do cálculo de risco relativo na abordagem de Miettinen. No entanto, ao não se aperceberem disto, os epidemiologistas podem deixar de prover informações relevantes que a Clínica reclama. No exemplo utilizado, a informação que os cardiologistas têm buscado para orientar sua conduta no infarto do miocárdio pode ser obtida com precisão. Embora a menopausa aconteça em torno dos 50 anos, será só a partir do 60 que o sexo feminino passará a ser uma desvantagem em relação ao masculino. O Estudo AFIRMAR, concebido para identificação de fatores de risco para infarto do miocárdio em doentes brasileiros, foi desenhado com propósitos de ser uma representação do perfil epidemiológico da doença no Brasil. Em o sendo, os efeitos do sexo sobre a idade de ocorrência da doença estarão aqui identificados.

Estudos caso-caso não são, no entanto, característicos de estudos populacionais, aplicando-se ao médico, à clínica ou aos serviços de registro de doenças específicas, como o Registro de Câncer que é feito regularmente no país. Nestes casos, menos do que demonstrar uma relação de causa e efeito, buscam-se evidências de história natural da doença que possam melhor aconselhar a prática médica. A razão de derivadas pode, inequivocamente, contribuir como técnica de análise de dados nestas situações.

Embora para o clínico o cálculo de risco relativo pela razão de derivadas possa parecer trabalhoso, senão desafiador (ajuste de função, cálculo de derivada), dado que com frequência os fenômenos biológicos seguem uma distribuição normal de ocorrências, como o que aqui se observou com o infarto do miocárdio, a identificação da função derivada resulta simples, bastando conhecer-se os parâmetros média e desvio padrão. Identificadas as derivadas, o cálculo da razão é simples, e pelo menos na forma de (3.7) não deve ser nada que possa desencorajar o médico. Portanto, em estudos tipo caso-caso, desde que

o médico afirma o ajuste de seus dados à distribuição normal através de, por exemplo, um gráfico de probabilidade observada versus esperada, ele poderá usar a função teórica de densidade de probabilidade normal sem perda importante de informação, como aconteceu no caso presente.

## Agradecimentos

Os autores são gratos ao Prof. Leopoldo S. Piegas por ceder acesso aos dados do Estudo AFIRMAR.

## Referências

- Armitage, P. e .Berry, G. (1987). *Statistical methods in medical research*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK.
- MacIntyre, K., Stewart, S., Capewell, S., Chalmers, J. W. T., Pell, J. P., Boyd, J., e *et al.* (2001). Gender and survival: A population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 38:729–735.
- McCarthy, N. e Giesecke, J. (1999). Case-case comparisons to study causation of common infectious diseases. *International Journal of Epidemiology*, 28(4):764–768.
- Miettinen, O. (1976). Estimability and estimation in case-referent studies. *American Journal of Epidemiology*, 103:226–235.
- Piegas, L. S., A. vezum, Pereira, J. C. R., Neto, J. M. R., Hopfner, C., Farran, J. A., e *et al.* (2003). Risk factors for myocardial infarction in brazil. *American Heart Journal*, 146:331–338.
- Rosow, J. E. (2002). Hormones for coronary disease - full circle. *Lancet*, 360:1996–1997.
- Rothman, K. J. (1986). *Modern epidemiology*. Little, Brown and Co., Boston.