

SEÇÃO DE BIOESTATÍSTICA

FRAÇÃO ATRIBUÍVEL POPULACIONAL

POPULATION ATTRIBUTABLE FRACTION

Suzi Alves Camey^{1,2,3}, Marilyn Agranonik¹, Jáderson Radaelli², Vania Naomi Hirakata¹

RESUMO

A fração atribuível populacional (FAP) é uma medida capaz de mensurar o efeito da eliminação do fator de risco para determinado desfecho, ou seja, mede o quanto a ocorrência do desfecho pode ser diminuída se o fator de risco fosse eliminado. A FAP, portanto, facilita a formulação de diversas estratégias preventivas na área da saúde pública. O foco deste artigo é a divulgação da fração atribuível populacional para um ou dois fatores de exposição. Quando calculada para dois ou mais fatores existem diversas definições da FAP e neste trabalho abordamos: a fração atribuível populacional agregada (FAPA), a fração atribuível populacional por componentes (FAPC), a fração atribuível populacional ajustada por estratificação (FAPAE), a fração atribuível populacional ajustada sequencial (FAPAS) e a fração atribuível populacional ajustada média (FAPAM). Através das definições podemos verificar que a FAPAM além de proporcionar medidas mais realistas que a FAPAE, cujo efeito do ajuste da FAP de um fator sobrepõe a do outro fator, também é vista como um aperfeiçoamento à FAPAS por não ser influenciada pelo ordenamento nas eliminações dos fatores de exposição. As diversas fórmulas de cálculo da FAP descritas neste trabalho encontram-se em uma planilha do Excel disponibilizada on-line. Para ilustrar a aplicação da FAP apresentamos um exemplo com dados reais com o objetivo de mensurar a redução no baixo peso ao nascer (BPN) se "eliminássemos" a baixa escolaridade e alta idade materna, ou seja, iremos mensurar a redução no BPN se todas as mães tivessem mais de 8 anos de escolaridade e filhos antes dos 35 anos. Os dados são referentes a 2.425 crianças nascidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2007, obtidos através do SINASC (Sistema de Informação sobre o Nascido Vivo).

Palavras-chave: Fração atribuível populacional; fração atribuível populacional ajustada

ABSTRACT

The population attributable fraction (PAF) is a measure capable of measuring the effect of eliminating a risk factor for a particular outcome, ie, measures how the occurrence of the outcome can be reduced if the risk factor were eliminated. The PAF, therefore, facilitates the formulation of various preventive strategies in public health. The focus of this paper is the dissemination of population attributable fraction for one or two exposure factors. When calculated for two or more factors there are several definitions of PAF and in this paper we discuss: the aggregate population attributable fraction (APAF), the population attributable fraction of components (PAFC), the adjusted population attributable fraction for risk stratification (APAFRS), the population attributable fraction adjusted sequential (PAFAS) and the adjusted population attributable fraction mean (APAFM). Through the definitions we can verify that the APAFM addition to providing more realistic measures that APAFRS, the effect of PAF adjustment of one factor outweighs the other factor is also seen as an enhancement to PAFAS not be influenced by the order of eliminations exposure factors. The various formulas for calculating the PAF described herein are in an Excel spreadsheet available online. To illustrate the application of the PAF is presented an example with real data in order to measure the reduction in low birth weight (LBW) if poor education and high maternal age was eliminated, ie we will measure the reduction in LBW if all mothers had more than 8 years of schooling and children before age 35. The data are for 2425 children born in 2007 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, obtained through SINASC (Information System on the Born Alive).

Keywords: Population attributable fraction; adjusted population attributable fraction

Rev HCPA 2010;30(1):77-85

O crescente interesse na obtenção de modelos de estimação que nos forneça mensurações da proporção de desfechos atribuídos a determinados fatores fez com que, ao longo do tempo, a fração atribuível populacional (FAP) fosse intensamente aperfeiçoada, de maneira que hoje em dia esta estimativa é amplamente aplicada na Saúde Pública (1-3).

Inicialmente, definiu-se uma medida para estudar a influência de um fator, a esta medida deu-se o nome de risco atribuível (RA) (4) cuja estimativa nos informa a incidência do desfecho na população exposta que possa ser atribuída à exposição. Posteriormente, essa definição foi abandonada por diversos epidemiologistas com

a justificativa de que a medida não representaria o risco da doença e que, além disso, o termo era tradicionalmente usado para a diferença de riscos (5). No lugar do RA passou a ser utilizada a terminologia FAP, que representa a proporção do desfecho na população que pode ser atribuída à exposição.

Tendo em vista a crescente substituição no uso das medidas a favor da fração atribuível populacional, cada vez mais este termo foi se consolidando. Em 1974, Miettinen adaptou a fórmula de Levin que utiliza a proporção de expostos entre a população, para estudos de caso-controle, propondo a utilização da proporção de expostos entre casos para cálculo da FAP (6).

1. Unidade de Bioestatística, Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Departamento de Estatística, Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

3. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, UFRGS

Contato: Suzi Camey. E-mail: camey@mat.ufrgs.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

Em 1975, Walter derivou estimações da variância da FAP não ajustada em estudos de caso-controle com exposição dicotômica e controles escolhidos aleatoriamente (7). Trabalho aprimorado por Whittemore (8), que desenvolveu um modelo de estimação ajustado para a FAP, na presença de confundidores, baseado em aproximações de somas ponderadas. Além disso, apresentou também a estimação da variância e dos intervalos de confiança (IC). Já Denman & Schlesselman (9) estenderam o estudo de Walter (7), embora sem ajuste para os confundidores, proporcionando estimativas pontuais e da variância da FAP para um fator de exposição com vários níveis.

Finalmente no ano de 1987, os trabalhos de Greenland (10) e de Kuritz e Landis (11) derivaram estimações da FAP ajustada para os confundidores usando os estimadores da razão de chances (RC) de Mantel-Haenszel, apresentando também seus intervalos de confiança.

Ciente da possibilidade do estudo da influência de vários fatores simultaneamente através de modelos apropriados como a regressão logística e a regressão de Poisson, em 1985 Bruzzi et al.(12) apresentaram estimativas pontuais da fração atribuível populacional baseadas num modelo logístico que pode ser usado se os controles forem selecionados aleatoriamente, por pareamento de frequência ou pareamento individual. Os intervalos de confiança e a estimação da variância para estes modelos foram determinados por Benichou e Gail (13).

Na atual literatura, podemos destacar os estudos de Benichou (1,14), onde há uma extensa revisão de métodos para a obtenção da FAP. Mesmo que voltado especificamente ao tabagismo, outro estudo que nos ratifica o atual interesse na FAP é o apresentado por Corrêa et al. (2), em que nos proporciona uma revisão da literatura para métodos de estimativa da mortalidade atribuível ao tabagismo.

A fração atribuível populacional pode ser calculada tanto no contexto bivariável (um único fator de exposição) quanto multivariável (dois ou mais fatores de exposição). No contexto multivariável há diversas formas de estimá-la, a grande maioria baseada em modelos de regressão (logística, Poisson ou dos riscos proporcionais de Cox) (14-17) de maneira que apresentaremos neste trabalho as seguintes definições (18): fração atribuível populacional agregada (FAPA), fração atribuível populacional por componentes (FAPC), fração atribuível populacional ajustada por estratificação (FAPAE), fração atribuível populacional ajustada sequencial (FAPAS) e fração atribuível populacional ajustada média (FAPAM). Dentre as citadas acima, destaque para a FAPAS e para a FAPAM, pois nos fornecem medidas mutuamente exclusivas da FAP para cada fator de risco.

Neste trabalho tratamos apenas os casos com um ou dois fatores de exposição dicotômicos.

MÉTODOS

Fração Atribuível Populacional para um Fator de Exposição

Dentre as diversas possibilidades de aplicação de análises estatísticas, certamente podemos citar uma de fundamental importância, principalmente em estudos na área da saúde: a tabela de contingência. Isto porque mesmo não se tratando de uma técnica estatística complexa, podemos considerar sua utilização como um primeiro passo para a análise da associação de determinado fator de exposição ao desfecho.

Na área da saúde, o processo de montagem da tabela de contingência é usualmente definido de maneira que sua primeira coluna represente indivíduos que apresentam o desfecho, ao passo que sua segunda coluna represente indivíduos que não apresentam o desfecho. Além disso, a primeira linha da tabela deve representar pessoas expostas a um fator, enquanto que a segunda linha deve representar pessoas não expostas a ele.

Abaixo, podemos verificar o modelo da tabela de contingência, a qual é utilizada em estudos que contém apenas um fator de exposição dicotômico, para a análise da associação.

Tabela 1 – Distribuição dos desfechos de acordo com a exposição ao Fator.

Fator	Desfecho		Total
	Sim (1)	Não (0)	
Expostos (1)	n_{11}	n_{10}	$n_{1.}$
Não-expostos (0)	n_{01}	n_{00}	$n_{0.}$
Total	$n_{.1}$	$n_{.0}$	n

As caselas da tabela representam:

n_{ij} = número de indivíduos com Fator = i e Desfecho = j , $i \in \{0,1\}$; $j \in \{0,1\}$;

$n_{i.}$ = total de indivíduos com Fator = i ; $n_{.j}$ = total de indivíduos com Desfecho = j ; n = total de indivíduos.

A partir dessa tabela de contingência, pode-se calcular uma diversidade de medidas de associação, sendo comum nos depararmos com situações em que elas são erroneamente definidas e interpretadas. Portanto, a fim de obtermos melhor esclarecimento da medida fração atribuível, a conceituaremos juntamente a outros termos igualmente importantes na área da Saúde, tais como a razão de chances e o risco relativo. Antes da definição de tais medidas precisamos definir o tipo de estudo em que cada uma delas se aplica.

Tipos de Estudos

Estudos de Coorte: são estudos observacionais e longitudinais onde os indivíduos são classificados (ou selecionados) ao longo do tempo segundo o status de exposição, sendo seguidos para avaliar a incidência de doença. Neste tipo de estudo podemos obter estimativas para os riscos relativos.

Estudos Transversais: a estrutura de um estudo transversal é semelhante à de um estudo de coorte, no entanto, nos estudos transversais todas as medições são feitas num único momento, não existindo, portanto, período de seguimento dos indivíduos. Este tipo de estudo nos proporciona estimativas para as razões de prevalência.

Estudos de Caso-controle: estudo epidemiológico em que um grupo de indivíduos que apresentam o desfecho, chamado de casos, é comparado, quanto à exposição a um ou mais fatores, a um grupo de indivíduos semelhante ao grupo de casos, chamado de controle (sem a doença). Neste tipo de estudo não há como estimar o risco ou a incidência diretamente; nele obtemos apenas estimativas para a razão de chances.

Medidas de Associação

Razão de Chances (RC): é definida pela razão de chance de um evento ocorrer em um grupo (exposto), pela chance deste evento ocorrer em outro grupo (não-exposto) e dada por:

$$RC = \frac{\frac{n_{11}}{n_{10}}}{\frac{n_{01}}{n_{00}}} = \frac{n_{11} \times n_{00}}{n_{01} \times n_{10}} \quad (1)$$

Risco Relativo (RR): é definido pelo quociente da incidência nos indivíduos expostos ao fator pela incidência nos não-expostos, e dado por:

$$RR = \frac{\frac{n_{11}}{n_{1.}}}{\frac{n_{01}}{n_{0.}}} = \frac{n_{11} \times n_{0.}}{n_{01} \times n_{1.}} \quad (2)$$

Em estudos transversais, o risco relativo passa a ser chamado como razão de prevalências (RP). Assim, estimamos o quociente da prevalência nos expostos ao fator pela prevalência nos não-expostos.

Risco Atribuível (RA): estima o excesso absoluto de risco atribuível a uma dada exposição, ou seja, é a diferença entre a incidência no grupo de expostos em relação ao grupo não-

exposto. A incidência no grupo de não-expostos estaria representando o risco de apresentar o desfecho por outras causas que não a exposição em questão. O RA pode ser definido pela seguinte equação:

$$RA = \frac{n_{11}}{n_{1.}} - \frac{n_{01}}{n_{0.}} \quad (3)$$

Fração Atribuível (FA): proporciona-nos uma medida da proporção das incidências do desfecho atribuída à sua exposição a um determinado fator dentro do grupo dos expostos.

A fração do desfecho atribuída a determinado fator pode ser expressa como:

$$FA = \frac{\frac{n_{11}}{n_{1.}} - \frac{n_{01}}{n_{0.}}}{\frac{n_{11}}{n_{1.}}} = \frac{RR - 1}{RR} \quad (4)$$

Tendo em vista que o foco deste artigo está direcionado à fração atribuível populacional, a seguir definiremos mais detalhadamente esta medida. Dessa forma, ressaltamos que ao longo do trabalho serão definidos extensões e ajustes para a FAP.

Fração Atribuível Populacional (FAP): informa-nos uma medida da proporção da incidência do desfecho na população, atribuída à exposição de um determinado fator. Portanto, a FA não nos informa apenas uma fração do que cada fator pode explicar do desfecho, mas também nos indica a proporção do desfecho que esperamos eliminar ao ser eliminado o fator de exposição. Dessa forma, sua importância se deve ao fato de nos permitir quantificar o efeito de uma estratégia preventiva na saúde pública. A FAP pode ser expressa como (18):

$$FAP = \frac{\frac{n_{1.}}{n} - \frac{n_{01}}{n_{0.}}}{\frac{n_{1.}}{n}} = \frac{n_{11}}{n_{1.}} \times \frac{RR - 1}{RR} \quad (5)$$

Como podemos ver a fração atribuível pode ser calculada como uma função do risco relativo ou razão de prevalências (em estudos transversais, conforme visto anteriormente).

Portanto, é importante ressaltar que, em estudos de caso-controle, poderemos obter a FAP como uma função da razão de chances (1,6,7,12,17). Devemos lembrar que, em estudos transversais ou longitudinais, essa aproximação somente deve ser feita quando o desfecho é raro (usualmente definimos como raro quando a incidência do desfecho representar

menos de 10% da população em estudo). Além disso, em estudos longitudinais é importante que se considerem os dados censurados por morte ao longo da coorte e o impacto de modificação do fator de risco na estimativa de FAP para a incidência de uma doença (16) e também diferenciar quando o evento de interesse é o tempo até o desfecho (19).

Dois ou Mais Fatores de Exposição

Freqüentemente nos deparamos com estudos onde há necessidade de se analisar o efeito de mais do que um fator de exposição sobre um determinado desfecho. Para o caso de dois fatores de exposição teríamos uma FAP para cada

fator de exposição, porém as informações proporcionadas por estas medidas, obtidas separadamente, não serão de grande valia, uma vez que o principal objetivo nesses estudos é a estimação de medidas que considerem as relações entre os fatores de exposição e seus confundidores. Assim, em estudos de dois ou mais fatores de exposição evidencia-se a necessidade da estimação de outros tipos de FAP.

As definições dos diferentes tipos de FAP serão descritas para o caso de dois fatores de exposição.

Para o cálculo da fração atribuível populacional por componentes e da fração atribuível populacional agregada serão utilizados os dados da tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição dos desfechos de acordo com a exposição aos Fatores A e B.

Exposição	Desfecho		Total
	Sim	Não	
Expostos a ambos os Fatores	n_{111}	n_{110}	$n_{111} + n_{110}$
Expostos apenas ao Fator A	n_{101}	n_{100}	$n_{101} + n_{100}$
Expostos apenas ao Fator B	n_{011}	n_{010}	$n_{011} + n_{010}$
Não-expostos	n_{001}	n_{000}	$n_{001} + n_{000}$
Total	$n_{111} + n_{101} + n_{011} + n_{001}$	$n_{110} + n_{100} + n_{010} + n_{000}$	n

n_{ijk} = número de indivíduos com Fator A = i, Fator B = j e Desfecho = k; $i \in \{0,1\}$, $j \in \{0,1\}$, $k \in \{0,1\}$.

Fração Atribuível Populacional por Componentes (FAPC): Determina a proporção total da incidência do desfecho na população, atribuída à cada componente de exposição. Para dois fatores temos 3 componentes e, portanto, 3 FAPC: fração atribuível populacional da componente exposição simultânea aos Fatores A e B ($FAPC_{AB}$); fração atribuível populacional da componente exposição apenas ao Fator A ($FAPC_A$) e fração atribuível populacional para a componente exposição apenas ao Fator B ($FAPC_B$). A partir da tabela 2, definimos cada FAPC são por:

$$FAPC_{AB} = \frac{n_{111}}{n_{111} + n_{101} + n_{011} + n_{001}} \times \frac{RR_{AB} - 1}{RR_{AB}} \quad (6)$$

$$FAPC_A = \frac{n_{101}}{n_{111} + n_{101} + n_{011} + n_{001}} \times \frac{RR_A - 1}{RR_A} \quad (7)$$

e

$$FAPC_B = \frac{n_{011}}{n_{111} + n_{101} + n_{011} + n_{001}} \times \frac{RR_B - 1}{RR_B} \quad (8)$$

com cada RR calculado conforme equação (2).

Fração Atribuível Populacional Agregada (FAPA): Determina a proporção total da incidência do desfecho na população, atribuída à combinação de diversos fatores de exposição. Assim, a fração atribuível populacional agregada é dada por:

$$FAPA = \frac{n_{111} + n_{101} + n_{011}}{n_{111} + n_{101} + n_{011} + n_{001}} \times \frac{RR_{Ag} - 1}{RR_{Ag}} = FAPC_{AB} + FAPC_A + FAPC_B, \quad (9)$$

$$\text{com } RR_{Ag} = \frac{\frac{n_{111} + n_{101} + n_{011}}{n - n_{001} - n_{000}}}{\frac{n_{001}}{n_{001} + n_{000}}}. \quad (10)$$

Embora a soma das FAPC resulte na FAPA, elas não proporcionam medidas mutuamente exclusivas da fração atribuível populacional para cada fator de exposição, pois um indivíduo pode estar exposto a ambos os fatores.

Nas situações em que os fatores de risco são relacionados, as frações atribuíveis populacionais definidas até o momento apresentam as seguintes limitações: Não nos permitem quantificar o efeito de cada fator isoladamente; Não nos possibilitam determinar o quanto o efeito de um fator aumentaria ou diminuiria a FAP do outro fator.

A seguir definiremos as frações atribuíveis populacionais ajustadas que estimam o efeito de um fator controlando para a presença de outros fatores.

Fração Atribuível Populacional Ajustada Estratificação (FAPAE): proporciona a mensuração da fração atribuível populacional de um fator controlando o outro fator. Para calcular a FAPAE, construímos a tabela 3. Vale ressaltar que a tabela 3 é um rearranjo da tabela 2.

Tabela 3 – Distribuição dos desfechos de acordo com a exposição ao Fator A, estratificado para o Fator B.

Exposição	Desfecho	
	Sim	Não
Fator B = Expostos		
Fator A		
Expostos	n_{11}^{A1}	n_{10}^{A1}
Não-expostos	n_{01}^{A1}	n_{00}^{A1}
Fator B = Não-expostos		
Fator A		
Expostos	n_{11}^{A2}	n_{10}^{A2}
Não-expostos	n_{01}^{A2}	n_{00}^{A2}

Usando a tabela 3, podemos definir a $FAPAE_A$ por:

$$FAPAE_A = FAP(\text{fatorA} | \text{fatorB} = \text{SIM}) + FAP(\text{fatorA} | \text{fatorB} = \text{NÃO}) \quad (11)$$

com

$$FAP(\text{fatorA} | \text{fatorB} = \text{SIM}) = \frac{n_{11}^{A1}}{n_{11}^{A1} + n_{01}^{A1} + n_{11}^{A2} + n_{01}^{A2}} \times \frac{RR_{A1} - 1}{RR_{A1}} \quad (12)$$

$$FAP(\text{fatorA} | \text{fatorB} = \text{NÃO}) = \frac{n_{11}^{A2}}{n_{11}^{A1} + n_{01}^{A1} + n_{11}^{A2} + n_{01}^{A2}} \times \frac{RR_{A2} - 1}{RR_{A2}} \quad (13)$$

e RR_{Ai} é calculado conforme equação (2) para o *i*-ésimo Fator.

Analogamente, podemos calcular a $FAPAE_B$ e a partir das duas definimos a fração atribuível populacional da combinação dos dois fatores por:

$$FAPAE = FAPAE_A + FAPAE_B. \quad (14)$$

Pela equação (14) podemos notar que a $FAPAE_A$ é a soma das FAP do Fator A em cada estrato do Fator B.

Embora as FAPAE nos proporcionem mensurações mutuamente exclusivas da FAP de cada fator de exposição, temos que a FAPAE da combinação dos dois fatores é maior que a fração atribuível populacional agregada. Isto ocorre devido ao fato de que as estimativas das FAPAE, ao invés de estimarem os efeitos dos ajustes controlando os outros fatores, elas sobrepõem os efeitos dos fatores, desse modo:

$$FAPAE \geq FAPA. \quad (15)$$

Além dessa limitação, ele nos fornece estimativas que não incorporam a sequência de eliminação dos fatores de risco assumindo, assim, que eles sempre são eliminados simultaneamente.

Portanto, a fração atribuível populacional ajustada pode ser aperfeiçoada quando é calculada levando-se em conta a sequência de eliminação dos fatores de risco da análise, já que há a possibilidade de um fator de risco poder interagir com o fator subsequente aumentando ou diminuindo seu efeito.

Fração Atribuível Populacional Ajustada Sequencial (FAPAS): proporciona a mensuração da fração atribuível populacional considerando a possibilidade de uma determinada ordem para a eliminação dos fatores de risco. Para estudos onde existem dois fatores de exposição há duas sequências possíveis para calcular as FAPAS:

- 1) Primeiro eliminar o Fator A, controlando para o Fator B, e posteriormente eliminar o Fator B;
- 2) Primeiro eliminar o Fator B, controlando para o Fator A, e posteriormente eliminar o Fator A.

Assim, a FAPAS da eliminação do Fator A, controlando para o Fator B (FAPAS(A|B)), decorre da equação (15), isto é:

$$FAPAS(A | B) = FAPAE_A \quad (16)$$

A FAPAS da eliminação do Fator B, depois do Fator A já ter sido eliminado (FAPAS(B|A=eliminado)) é a diferença entre as equações (9) e (16), ou seja:

$$FAPAS(B | A = \text{eliminado}) = FAPA - FAPAE_A \quad (17)$$

Analogamente, para o Fator B, temos que:

$$FAPAS(B | A) = FAPAE_B \quad (18)$$

e

$$FAPAS(A | B = \text{eliminado}) = FAPA - FAPAE_B. \quad (19)$$

Note que, para cada sequência, há duas frações atribuíveis populacionais ajustadas sequenciais. Além disso, por definição, em ambas as sequências possíveis a somas das FAPAS resultam na fração atribuível agregada.

Embora as FAPAS, para cada sequência, resultem na FAPA, elas ainda não nos proporcionam um resumo comparativo do impacto dos fatores A e B independentemente da ordem em que eles são eliminados. A questão que fica é: independentemente da ordem de eliminação dos fatores, qual seria o impacto de eliminar o fator A ou o fator B?

Para tentar responder essa pergunta é que definimos a fração atribuível ajustada média.

Fração Atribuível Populacional Ajustada Média (FAPAM): informa a mensuração da fração atribuível populacional resumindo todas as possíveis sequências para a eliminação dos fatores de risco. Dessa forma, a FAPAM_A é a média entre a FAPAS de eliminação do Fator A primeiro, controlando para o Fator B, e a FAPAS de eliminar o Fator A depois de já eliminado o Fator B. Assim, através das equações (16) e (19) obtemos a FAPAM_A que pode ser expressa como:

$$FAPAM_A = \frac{FAPAE_A + [FAPA - FAPAE_B]}{2}. \quad (20)$$

De forma análoga, definimos a FAPAM_B por:

$$FAPAM_B = \frac{FAPAE_B + [FAPA - FAPAE_A]}{2}. \quad (21)$$

As frações atribuíveis populacionais ajustadas médias para cada fator são mutuamente exclusivas e, além disso, suas somas resultam na FAPA. Tendo isso em vista, a FAPAM nos proporciona medidas mais realistas do que a FAPAE (conforme visto anteriormente, as estimativas obtidas por este ajuste são superestimadas) e pode ser vista como um aperfeiçoamento da FAPAS devido ao fato de calcular a FAP independentemente da ordem na eliminação dos fatores.

Este artigo apresenta somente estimações para as FAP focadas em estudos com dois fatores de exposição. Entretanto, devemos salientar que as dificuldades na obtenção da FAPAS crescem consideravelmente na medida em que aumenta o número de fatores, pois o número de sequências possíveis cresce rapidamente, sendo este número dado por $k!$, onde k é o número de fatores em estudo. Isso quer dizer que com 5 fatores teríamos 120 sequências de eliminação.

APLICAÇÃO

Nesta seção apresentaremos uma aplicação para a estimação das frações atribuíveis populacionais definidas ao longo do artigo. Consideramos como desfecho o baixo peso ao nascer (BPN, peso <2.500g) e como exposições: (a) escolaridade materna (baixa: < 8 ou alta: ≥ 8 anos de estudo) e (b) idade materna (<35 ou ≥35 anos). Serão utilizados dados provenientes do SINASC (Sistema de Informação sobre o Nascido Vivo), desenvolvido através de informações da Declaração de Nascimento (DN) e fornecidos pela secretaria municipal de saúde de Porto Alegre. Os dados são referentes a 2.425

crianças nascidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2007 (20).

As FAP serão estimadas de acordo com idade materna e/ou escolaridade materna, considerando como desfecho o BPN, com o objetivo de mensurar a redução no BPN se eliminássemos a baixa escolaridade e alta idade materna, ou seja, iremos mensurar a redução no BPN se todas as mães estudassem mais de 8 anos e tivessem filhos antes dos 35 anos.

Lembramos que o cálculo da fração atribuível deve ser utilizado apenas em fatores modificáveis. A escolha das variáveis escolaridade e idade materna, nesse sentido, foi feita pensando em possíveis campanhas para aumentar a escolaridade das mulheres e que elas tenham filhos antes dos 35 anos.

Num primeiro momento foi construída a tabela de contingência dos fatores de risco associados ao BPN (ver tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição de BPN de acordo com escolaridade e idade materna, em crianças nascidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2007.

Exposição	BPN		% BPN
	Sim (n=214)	Não (n=2211)	
Escolaridade materna (fator A)			
< 8 anos	84	766	9,9%
≥ 8 anos	130	1445	8,3%
Idade materna (fator B)			
≥ 35 anos	30	177	14,5%
< 35 anos	184	2034	8,3%

Os riscos relativos - ver equação (2) - obtidos para baixa escolaridade materna e idade materna superior a 34 anos foram 1,20 (IC95%: 0,92; 1,56) e 1,77 (IC95%: 1,22; 2,50), respectivamente. Com base na equação (5) calculamos as FAP para cada fator:

$$FAP(A) = \frac{84}{214} \times \frac{1,2 - 1}{1,2} = 6,5\%$$

e

$$FAP(B) = \frac{30}{214} \times \frac{1,77 - 1}{1,77} = 6,0\%$$

Se todas as mulheres estudassem mais de 8 anos, o BPN se reduziria em 6,5%. Analogamente, se todas as mulheres tivessem filhos antes dos 35 anos, diminuiríamos o BPN em 6,0%.

A seguir, apresentaremos a tabela de contingência para a estimação das FAP no contexto multivariável (tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição de BPN de acordo com escolaridade e idade maternas, em crianças nascidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2007.

Exposição	BPN		% BPN
	Sim	Não	
Escolaridade materna <8 anos e Idade materna ≥35 anos	15	66	18,5%
Escolaridade materna <8 anos	69	700	9,0%
Idade materna ≥35 anos	15	111	11,9%
Escolaridade materna ≥8 anos e Idade materna <35 anos	115	1334	7,9%
Total	214	2211	8,8%

Inserindo os dados da tabela 5 na rotina para Excel implementada neste trabalho (disponível em: www.mat.ufrgs.br/~camey/HCPA/FAP), determinamos as FAP definidas neste artigo (tabela 6).

As FAP obtidas na tabela 6 podem ser interpretadas da seguinte maneira:

- Através do valor da FAPA, verificamos que se todas as mulheres estudassem mais de 8 anos e tivessem filhos antes dos 35 anos, diminuiríamos 10,1% das crianças com BPN.
- Analisando as frações atribuíveis por componentes verificamos que se não houvesse parturientes com idade superior a 35 anos e baixa, diminuiríamos 4,0% do BPN. Já se considerássemos apenas mães com alta escolaridade, mas jovens (ou seja, se “eliminássemos” aquelas com baixa escolaridade), diminuiríamos 3,7% das crianças com BPN. Se considerarmos apenas a exclusão de parturientes com idade superior ou igual a 35 anos e alta escolaridade, diminuiríamos 2,3% do BPN.
- Através das frações atribuíveis ajustadas por estratificação concluímos que se todas as parturientes tivessem alta escolaridade, controlando para idade materna, diminuiríamos 6,2% do BPN. E se todas as mães fossem mais jovens, controlando para escolaridade, diminuiríamos 5,9% do BPN.
- Considerando as FAPAS, vemos que se todas as parturientes fossem jovens dado que já não existem parturientes com baixa escolaridade, diminuiríamos 3,8% do BPN. Já se todas as parturientes possuísem alta escolaridade dado que já não existem mães com idade igual ou superior a 35 anos, diminuiríamos 4,1% do BPN.
- Através das frações atribuíveis ajustadas por média, verificamos que se todas as parturientes possuísem mais de 8 anos de estudo, independentemente da ausência de mães com idade igual ou superior a 35 anos, diminuiríamos 5,2% do BPN. Por outro lado, todas as mães fossem jovens, independentemente da ausência de parturientes com baixa escolaridade, diminuiríamos 4,9% do BPN.

Tabela 6 - Estimativas das frações atribuíveis populacionais e dos respectivos riscos relativos (RR).

FAP	Estimativa da FAP	RR	Estimativa do RR
FAP _A	6,5%	RR _A	1,20
FAP _B	6,0%	RR _B	1,75
FAPA	10,1%	RR _{Ag}	1,28
FAPC _{AB}	4,0%	RR _{AB}	2,33
FAPC _A	3,7%	RR* _A	1,13
FAPC _B	2,3%	RR* _B	1,50
FAPAE _A	6,2%		
FAPAE _B	5,9%		
FAPAS(B A foi eliminado)	3,8%		
FAPAS(A B foi eliminado)	4,1%		
FAPAM _A	5,2%		
FAPAM _B	4,9%		

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vimos ao longo do trabalho as definições das diferentes frações atribuíveis populacionais tendo como base para essas estimações as tabelas de contingências, pois a partir delas calculamos os RR. Porém, outra importante forma de obtermos as frações atribuíveis populacionais ajustadas é através da estimação do RR por modelos de ajustes apropriados.

As diversas definições apresentadas neste trabalho nos fornecem medidas de mensuração das frações atribuíveis populacionais,

com foco em estudos que possuem dois fatores de exposição. Como ao longo do tempo as estimações do risco atribuível foram sendo aperfeiçoadas, atualmente a FAPAM pode ser considerada o ajuste mais completo dentre as FAP aqui definidas, tendo em vista que não especifica o ordenamento das sequências de eliminação dos fatores.

As ideias aqui discutidas podem ser entendidas para o contexto de 3 ou mais fatores de exposição, mas alertamos que o grau de complexidade e o tamanho da amostra crescem exponencialmente com o aumento número de

fatores. Além disso, se pensarmos em termos práticos, isto é, utilizando a FAP como uma medida de possível redução de um desfecho na população é difícil imaginarmos situações em que é possível eliminarmos da população 3 ou mais fatores de risco simultaneamente. Portanto, as opções aqui apresentadas cobrem a maior parte dos casos em que há interesse de aplicar a FAP.

O objetivo desse trabalho foi ilustrar diferentes definições de FAP e suas aplicações, mas alertamos que existem muitas outras maneiras de se calcular a FAP, bem como outras definições e aplicações em estudos que não sejam de base populacional (1,6,14,16).

REFERÊNCIAS

1. Benichou J. A review of adjusted estimators of attributable risk. *Stat Methods Med Res.* 2001 Jun 1;10(3):195-216.
2. Correa PCR, Barreto SM, Passos VMDA. Métodos de estimativa da mortalidade atribuível ao tabagismo: uma revisão da literatura. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2008 Mar;17(1):43-57.
3. Hanley JA. A heuristic approach to the formulas for population attributable fraction. *J Epidemiol Community Health.* 2001 7;55(7):508-14.
4. Levin M. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Int Contra Cancrum.* 1953;9(3):531-41.
5. Greenland S, Drescher K. Maximum likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics.* 1993 Set;49(3):865-72.
6. Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am. J. Epidemiol.* 1974 Maio 1;99(5):325-32.
7. Walter SD. The distribution of Levin's measure of attributable risk. *Biometrika.* 1975;62(2):371-2.
8. Whittemore AS. Statistical methods for estimating attributable risk from retrospective data. *Statist. Med.* 1982;1(3):229-43.
9. Daniel W, Denman, III, James J, Schlesselman. Interval Estimation of the Attributable Risk for Multiple Exposure Levels in Case-Control Studies. *Biometrics.* 1983 Mar;39(1):185-92.
10. Greenland S. Variance estimators for attributable fraction estimates consistent in both large strata and sparse data. *Statist. Med.* 1987 9;6(6):701-8.
11. Kuritz SJ, Landis JR. Attributable Risk Ratio Estimation from Matched-Pairs Case-Control Data. *Am. J. Epidemiol.* 1987 Fev 1;125(2):324-8.
12. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am. J. Epidemiol.* 1985 Nov 1;122(5):904-14.
13. Benichou J, Gail MH. Variance calculations and confidence intervals for estimates of the attributable risk based on logistic models. *Biometrics.* 1990 Dez;46(4):991-1003.
14. Benichou J. Biostatistics and epidemiology: measuring the risk attributable to an environmental or genetic factor. *Comptes Rendus Biologies.* 2007 4;330(4):281-98.
15. Ruckinger S, von Kries R, Toschke A. An illustration of and programs estimating attributable fractions in large scale surveys considering multiple risk factors. *BMC Medical Research Methodology.* 2009;9(1):7.
16. Laaksonen MA, Härkänen T, Knekt P, Virtala E, Oja H. Estimation of population attributable fraction (PAF) for disease occurrence in a cohort study design. *Statist. Med.* 2010 3;29(7-8):860-74.
17. Mezzetti M. Software for Attributable Risk and Confidence Interval Estimation in Case-Control Studies. *Computers and Biomedical Research.* 1996 2;29(1):63-75.
18. Rosenberg D, Mason CA, Rankin K, Acuña J. The Population Attributable Fraction (PAF) for Public Health Assessment: Epidemiologic Issues, Multi-variable Approaches, and Relevance for Decision-Making. [Internet]. [citado 2010 Abr 4]; Available from: http://webcast.hrsa.gov/conferences/mchb/cdc/mc-hepi2005/ppt/D6_%20Rankin.ppt
19. Chen YQ, Hu C. Attributable risk function in the proportional hazards model for censored time-to-event. *Biostatistics.* 2006 2;7(4):515-29.
20. Homrich DSC, Hernandez A, Silva R, Corrêa T, Agranonik M, Goldani M. Fecundidade e baixo peso ao nascer: gestação na adolescência é ainda um problema no Brasil? *Revista de Saúde Pública* (submetido).

Recebido: 15/03/10

Aceito: 02/04/10