



Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública
Departamento de Epidemiologia

Interação Modificação de efeito

ANA PAULA SAYURI SATO

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definições “interação” e “modificação de efeito”
- ✓ Estratégias para avaliar a presença de interações
 - ✓ Heterogeneidade de efeito
 - ✓ Efeitos conjuntos observados e esperados
- ✓ Temas adicionais

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definições “interação” e “modificação de efeito”
- ✓ Estratégias para avaliar a presença de interações
 - ✓ Heterogeneidade de efeito
 - ✓ Efeitos conjuntos observados e esperados
- ✓ Temas adicionais

Introdução

Possíveis Problemas Encontrados para a Inferência Causal em Estudos Epidemiológicos:

- Falta de Precisão do Estudo
- Falta de Validade Interna
 - Viés de Seleção
 - Viés de Informação
 - Fator de Confusão

Questão: A Interação deve fazer parte desta lista??

Introdução

- Modificação do Efeito
- Interação



Heterogeneidade do Efeito

Modificação do Efeito:

O “efeito” de uma exposição sobre o desfecho “depende de” ou “é modificado pelo nível” (presença/ausência) de um terceiro fator.

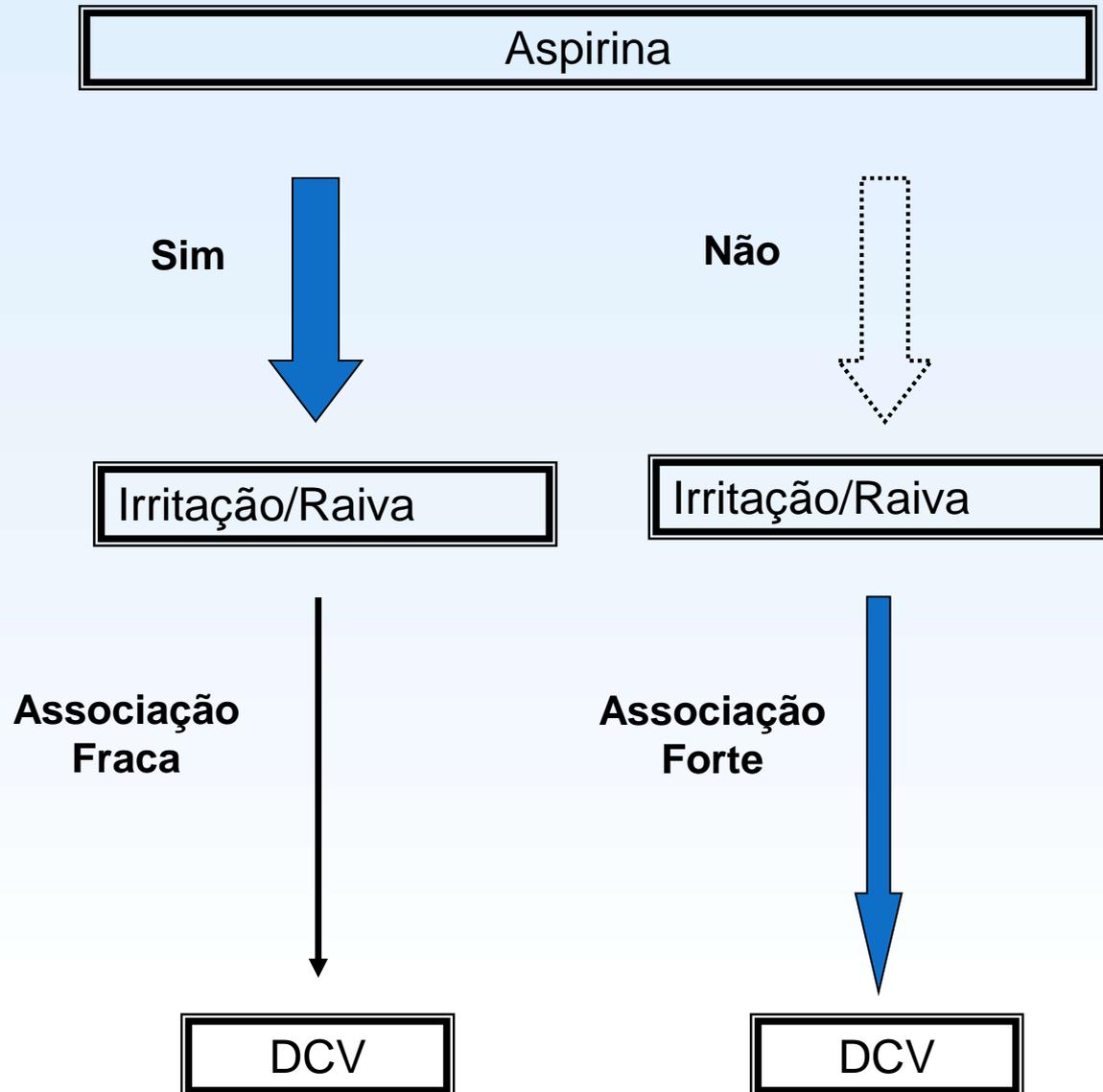
O terceiro fator modifica o efeito da exposição sobre o desfecho.

≠ Confusão

The “effect” of the risk factor -- *anger* – on the outcome – *CHD* -- differs depending on the presence or absence of a third factor (effect modifier) --*aspirin*. The third factor (*aspirin*) *modifies* the effect of the risk factor (*anger*) on the outcome (*CHD*).

Observação: para investigar a presença de interação, é necessário um mínimo de Três variáveis:

- Irritação/Raiva
- DCV
- Aspirina



Introdução

Variáveis dicotômicas: efeito da exposição no desfecho muda na presença de uma terceira variável (modificadora de efeito)

Variáveis contínuas: o efeito da exposição no desfecho depende do **nível** da terceira variável.

- Se aumenta o efeito → SINERGISMO (interação positiva)
- Se diminui → ANTAGONISMO (interação negativa)

3 variáveis são necessárias:

- O principal fator de risco (A)
- Variável de desfecho (Y)
- Potencial modificador de efeito (Z)

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definições “interação” e “modificação de efeito”
- ✓ Estratégias para avaliar a presença de interações
 - ✓ Heterogeneidade de efeito
 - ✓ Efeitos conjuntos observados e esperados
- ✓ Temas adicionais

Definições

Heterogeneidade de efeitos (Modificação de efeitos):

O “efeito” do fator de risco difere dependendo da presença ou ausência de um terceiro fator. Ou seja, a terceira variável modifica o efeito do fator de risco.

Efeitos conjuntos observados e esperados (Interação):

O “efeito” conjunto do fator de risco e do terceiro fator no desfecho resulta no fortalecimento (sinergismo) ou no enfraquecimento (antagonismo) desse “efeito”.

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definições “interação” e “modificação de efeito”
- ✓ Estratégias para avaliar a presença de interações
 - ✓ Heterogeneidade de efeito
 - ✓ Efeitos conjuntos observados e esperados
- ✓ Temas adicionais

Avaliação de interação

Cada uma dessas definições induz a estratégias alternativas (mas equivalentes) de avaliar a presença ou ausência da interação

1- Definição → Modificação do Efeito: Neste caso a estratégia é examinar se o “efeito” do fator de risco é homogêneo ou heterogêneo no estrato onde se suspeita que a modificação do efeito esteja presente.

2- Definição → Interação: Para esta definição a estratégia é avaliar se o efeito conjunto observado dos dois fatores de risco é o mesmo ou difere do esperado, com fundamento nos “efeitos” independentes

Avaliação de interação

Como podemos mensurar o “efeito” em estudos epidemiológicos?

Interação aditiva: “efeito” é mensurado em escala absoluta (risco atribuível) → Avalia-se a estimativa do risco atribuível baseada na diferença absoluta entre incidências/taxas

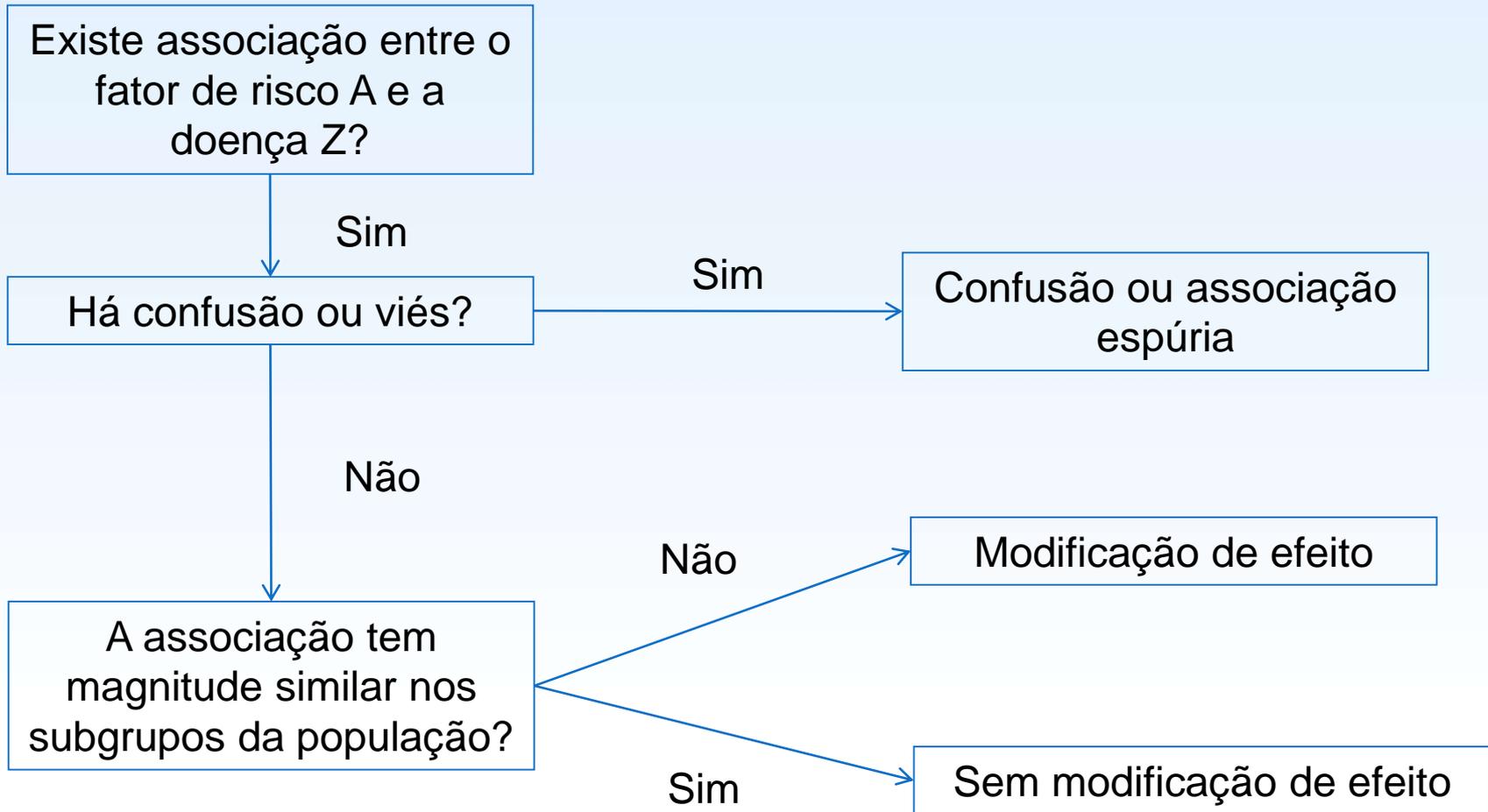
Interação multiplicativa: “efeito” é mensurado numa escala relativa (razão), ou seja, por meio do risco relativo, odds ratio, etc.

Observação: Neste roteiro de aula, em termos práticos, usaremos o termo “efeito” para associações estatísticas, causais ou não.

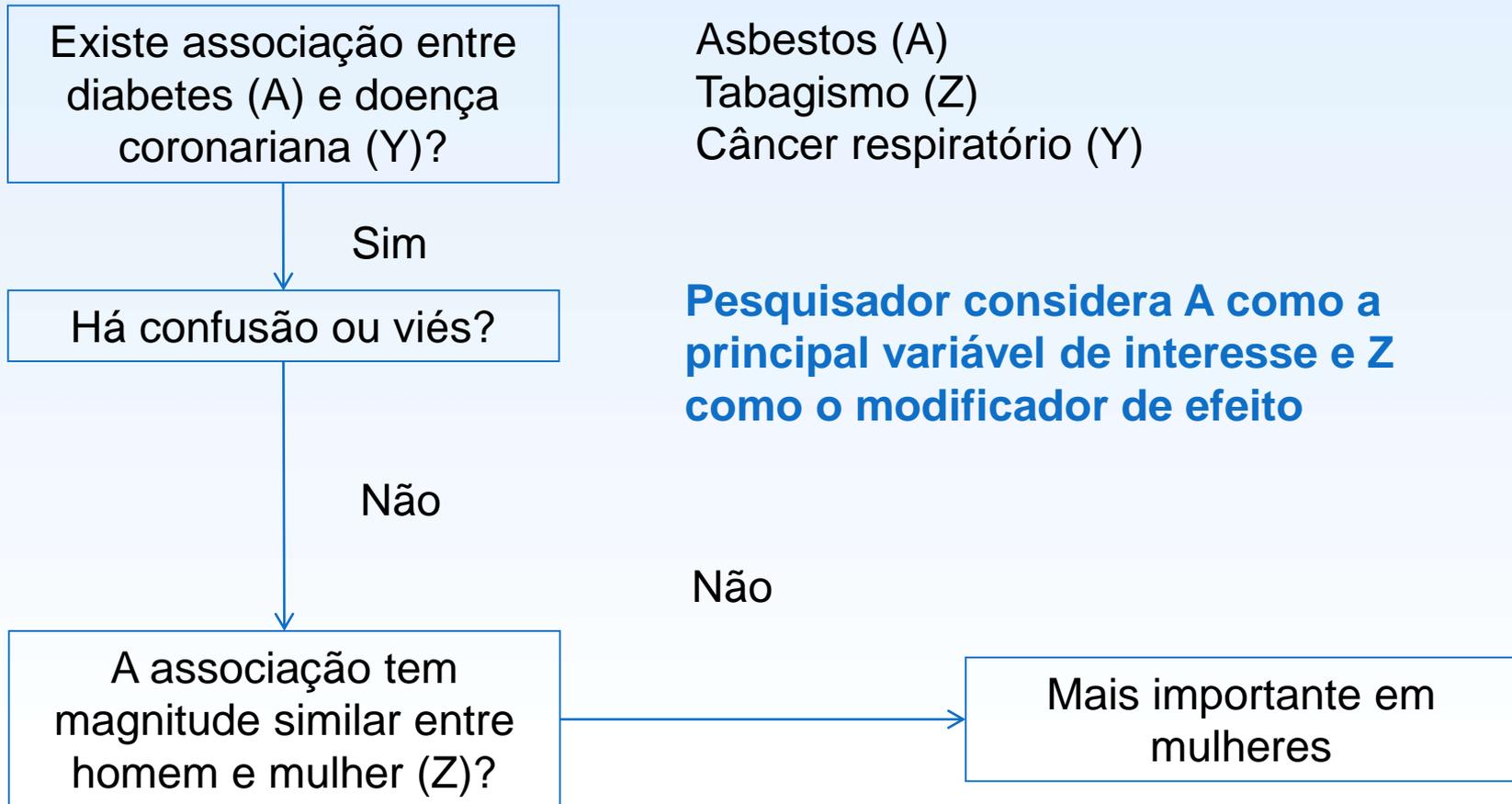
Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definições “interação” e “modificação de efeito”
- ✓ Estratégias para avaliar a presença de interações
 - ✓ Heterogeneidade de efeito
 - ✓ Efeitos conjuntos observados e esperados
- ✓ Temas adicionais

Heterogeneidade de efeito



Heterogeneidade de efeito



Avaliação de interação

(Baseado no conceito de “modificador de efeito” ou “heterogeneidade”)

Avaliando a interação aditiva

Exemplo hipotético de ausência de interação aditiva

Z	A	Incidência	RA _A (%)
Não	Não	10,0	0
	Sim	20,0	10,0 20-10
Sim	Não	30,0	0
	Sim	40,0	10,0 40-30

Conclusão: O risco atribuível (A) não foi modificado pela exposição a Z, portanto, não há interação aditiva

Avaliação de interação

(Baseado no conceito de “modificador de efeito” ou “heterogeneidade”)

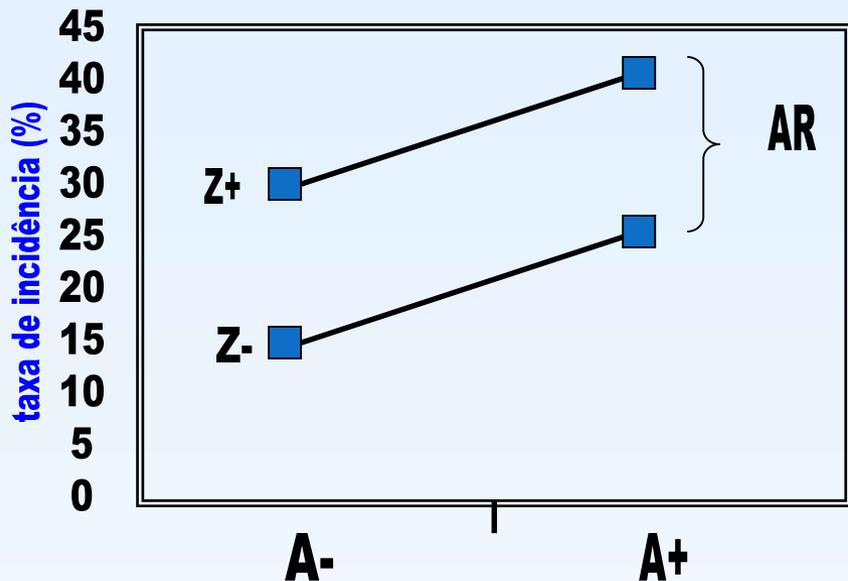
Avaliando a interação aditiva

Exemplo hipotético de presença de interação aditiva

Z	A	Incidência	RA _A (%)
Não	Não	5,0	0
	Sim	10,0	5,0 10-5
Sim	Não	10,0	0
	Sim	30,0	20,0 30-10

Conclusão: O risco atribuível (A) foi modificado pela exposição a Z, portanto há interação aditiva

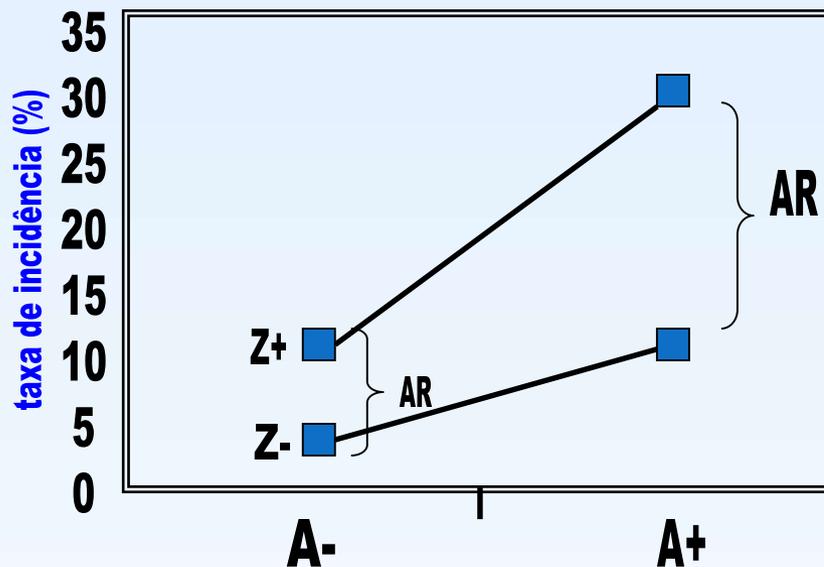
Exemplo1



Conclusão:

- O efeito da estratificação é homogêneo
- Z não modifica o efeito de A
- Não há interação (aditiva)

Exemplo2



Conclusão:

- O efeito da estratificação é heterogêneo
- Z modifica o efeito de A
- Existe interação (aditiva)

Avaliação de interação

(Baseado no conceito de “modificador de efeito” ou “heterogeneidade”)

Avaliando a interação multiplicativa

Z	A	Incidência	RR _A
Não	Não	10,0	1
	Sim	20,0	2,0 20/10
Sim	Não	25,0	1
	Sim	50,0	2,0 50/25

Conclusão: Dado o RR não é modificado pela exposição a Z, não há interação multiplicativa

Avaliação de interação

(Baseado no conceito de “modificador de efeito” ou “heterogeneidade”)

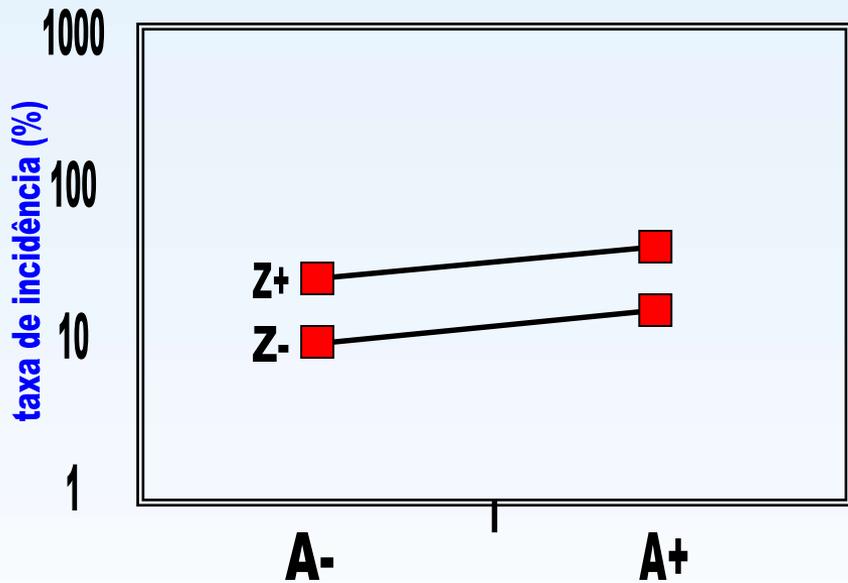
Avaliando a interação multiplicativa

Z	A	Incidência	RR _A
Não	Não	10,0	1
	Sim	20,0	2,0 20/10
Sim	Não	25,0	1
	Sim	125,0	5,0 125/25

Conclusão: Dado que o RR é modificado pela exposição a Z, a interação multiplicativa está presente

Neste caso, é recomendável o uso de escala logarítmica:

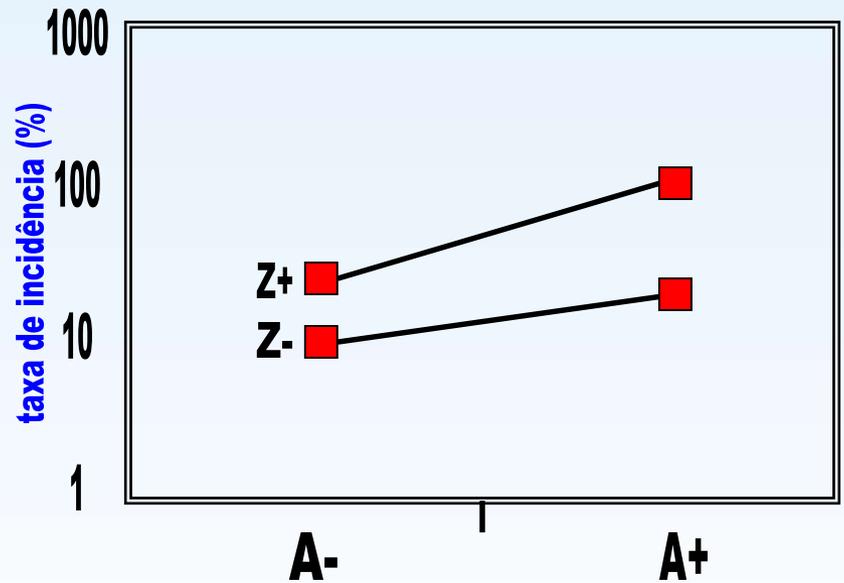
Exemplo1



Conclusão:

- O efeito (RR) é homogêneo
- Z não modifica o efeito de A
- Não há interação multiplicativa

Exemplo2



Conclusão:

- O efeito (RR) é heterogêneo
- Z modifica o efeito de A
- Existe interação multiplicativa

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definições “interação” e “modificação de efeito”
- ✓ Estratégias para avaliar a presença de interações
 - ✓ Heterogeneidade de efeito
 - ✓ Efeitos conjuntos observados e esperados
- ✓ Temas adicionais

Efeitos conjuntos observados e esperados

Efeitos individuais



Efeito conjunto esperado



Efeito conjunto observado



Sem interação

Efeito conjunto observado



Sinergismo

Efeito conjunto observado



Antagonismo

Avaliação de interação

(baseada no cálculo do “efeito conjunto”)

Avaliando a interação aditiva

RA individual

Fator Z	Fator A	Incidência (%)	RA _A Estratificado	RA _{vs} Observado
Não	Não	10,0	10,0	Referência
	Sim	20,0 A		10,0
Sim	Não	30,0 Z	10,0	20,0
	Sim	40,0 A e Z		30,0

Note que o RA conjunto (30%) é exatamente o esperado segundo a soma dos RA's individuais $[(20-10)+(30-10)]$

Dado que o RA conjunto observado é o mesmo que o esperado pela soma dos RA's individuais, não há interação aditiva (isto é, a mesma conclusão quando verificam-se os RA's estratificados)

Avaliação de interação

(baseada no cálculo do “efeito conjunto”)

Avaliando a interação aditiva

Fator Z	Fator A	Incidência (%)	RA _A Estratificado	RA _{vs} Observado
Não	Não	5,0	5,0	Referência
	Sim	10,0		5,0
Sim	Não	10,0	20,0	5,0
	Sim	30,0		25,0

Note que o RA conjunto (25%) não é o mesmo esperado segundo a soma dos RA's individuais $[(10-5)+(10-5)]$

10,0

Dado que o RA conjunto observado é diferente da soma dos RA's individuais, há interação aditiva (isto é, a mesma conclusão quando verificam-se os RA's estratificados)

Avaliação de interação

(baseada no cálculo do “efeito conjunto”)

Avaliando a interação multiplicativa

Fator Z	Fator A	Incidência (%)	RR _A Estratificado	RR _{VS}
Não	Não	10,0	2,0	Referência
	Sim	20,0		2.0
Sim	Não	25,0	2,0	2.5
	Sim	50,0		5.0



Note que o RR conjunto (5.0) é exatamente o mesmo obtido pela multiplicação dos RR's individuais [2.5 x 2.0]

Dado que o RR conjunto observado é o mesmo que a multiplicação dos RR's individuais, não há interação multiplicativa (isto é, a mesma conclusão quando verificam-se os RR's estratificados)

Avaliação de interação

(baseada no cálculo do “efeito conjunto”)

Avaliando a interação multiplicativa

Fator Z	Fator A	Incidência (%)	RR _A Estratificado	RR _{vs}
Não	Não	10,0	2,0	Referência
	Sim	20,0		2.0
Sim	Não	25,0	5,0	2.5
	Sim	125,0		12.5

Note que o RR conjunto (12,5) não é mesmo obtido pela multiplicação dos RR's individuais [2,5 x 2,0]

Dado que o RR conjunto observado é diferente da multiplicação dos RR's individuais, há interação multiplicativa (isto é, a mesma conclusão quando verificam-se os RR's estratificados)

Avaliação de interação – Caso-controle

Como podemos avaliar a interação em estudos caso-controle ?

Estratégia 1 (modificação do efeito, heterogeneidade de efeitos):

- * Não pode ser usada para avaliar interação aditiva porque a incidência não pode ser estimada
- * Pode ser usada para detectar interação multiplicativa (ex: heterogeneidade de OR's para o fator A de acordo com a estratificação para o fator Z)

Estratégia 2 (avaliando efeito conjunto observado/esperado):

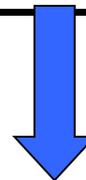
- * Pode ser usada para avaliar tanto a interação aditiva como a multiplicativa

Estudo caso-control

Primeira estratégia para avaliar interação:
(baseada na “modificação do efeito” ou conceito de heterogeneidade)

Esquema de tabela para avaliar interação multiplicativa

Fator Z	Fator A	Casos	Controles	OR _A Estratificado	O que isto significa?
Não	Não				Efeito de A na ausência de Z
	Sim				
Sim	Não				Efeito de A na presença de Z
	Sim				



Avalia se OR estratificado é homogêneo ou não

Exemplo: Estudo caso controle de câncer de mama em relação aos níveis de hormônio estimulador da tireoide (TSH) e escolaridade

Morabia A: Dissertação de Doutorado, Departamento de Epidemiologia, JHU-SPH 1989

Escolaridade	TSH elevado	Casos	Controles	OR _A Estratificado	O que isto significa?
baixa	Não	11	13	0,79	Efeito de >TSH em baixa escolar.
	Sim	12	18		
alta	Não	15	7	0,70	Efeito de >TSH em escolar. alta
	Sim	9	6		

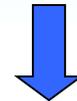
Conclusão: Desde que o OR estratificado seja semelhante (homogêneo), não existe interação multiplicativa

Estudo caso-control

Segunda estratégia para avaliar interação:
(Comparando o efeito conjunto esperado e observado)

Esquema de tabela para avaliar interação multiplicativa e aditiva

Z	Fator A	Casos	Controles	OR _{vs}	O que isso significa ?
Não	Não			1,0	Referencia
	Sim			OR _{+.}	Efeito isolado de A
Sim	Não			OR _{-.}	Efeito isolado de Z
	Sim			OR ₊₊	Efeito combinado



Segundo modelo aditivo:

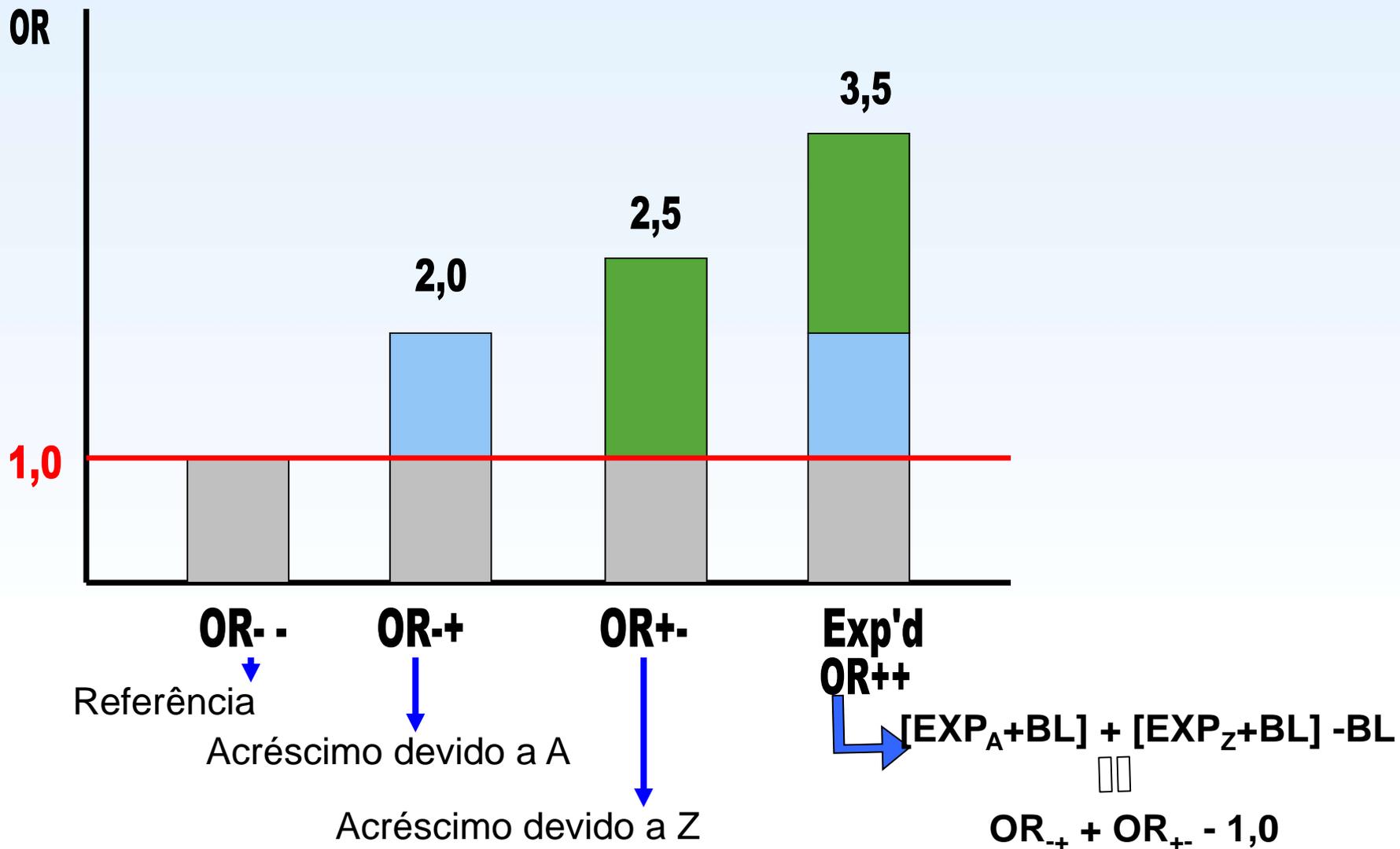
$$\text{Exp'd OR}_{++} = \text{OR}_{+.-} + \text{OR}_{-.} - 1.0$$

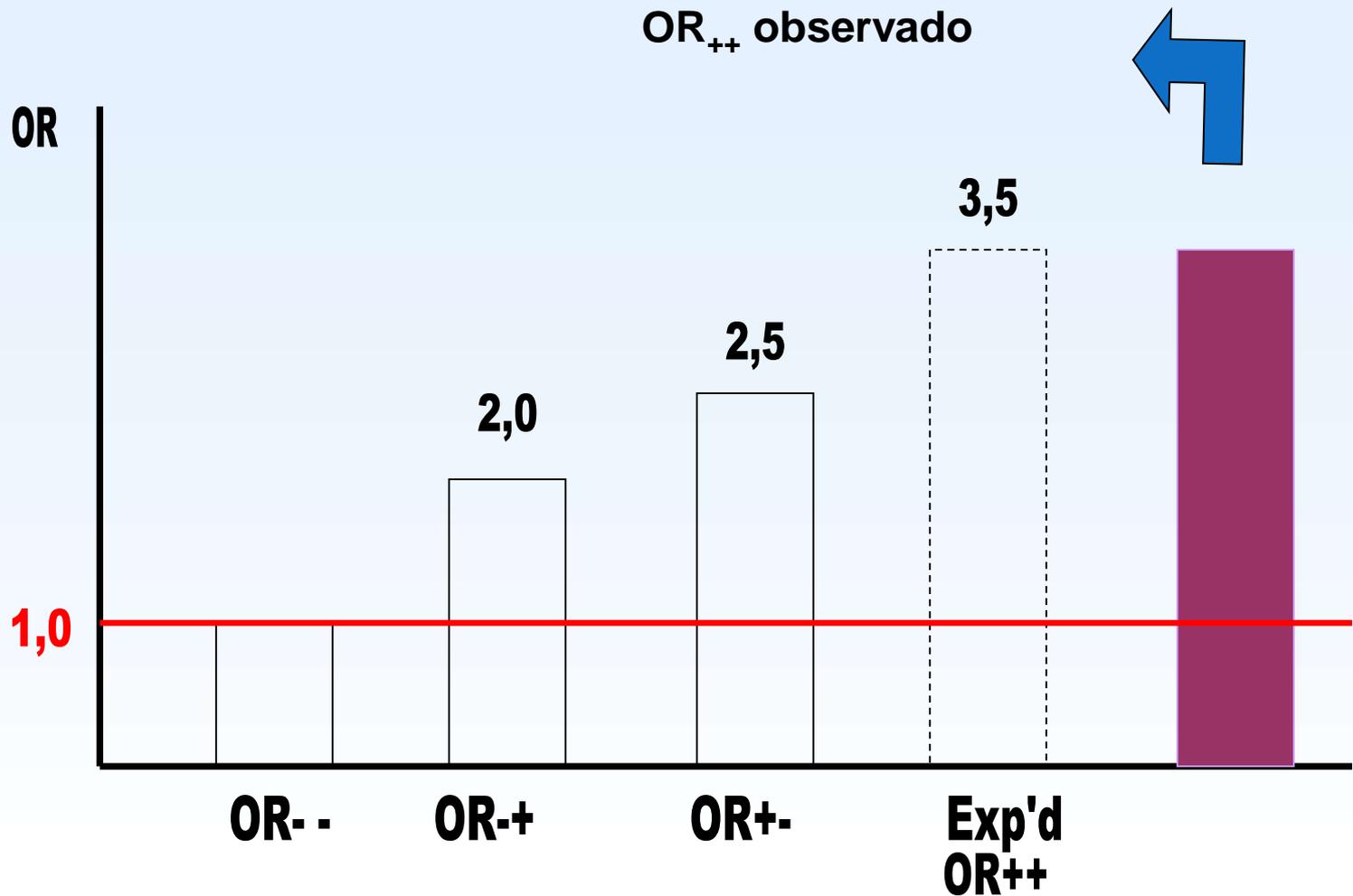
Segundo modelo multiplicativo: $\text{Exp'd OR}_{++} = \text{OR}_{+.-} \times \text{OR}_{-.}$

Derivação da fórmula:

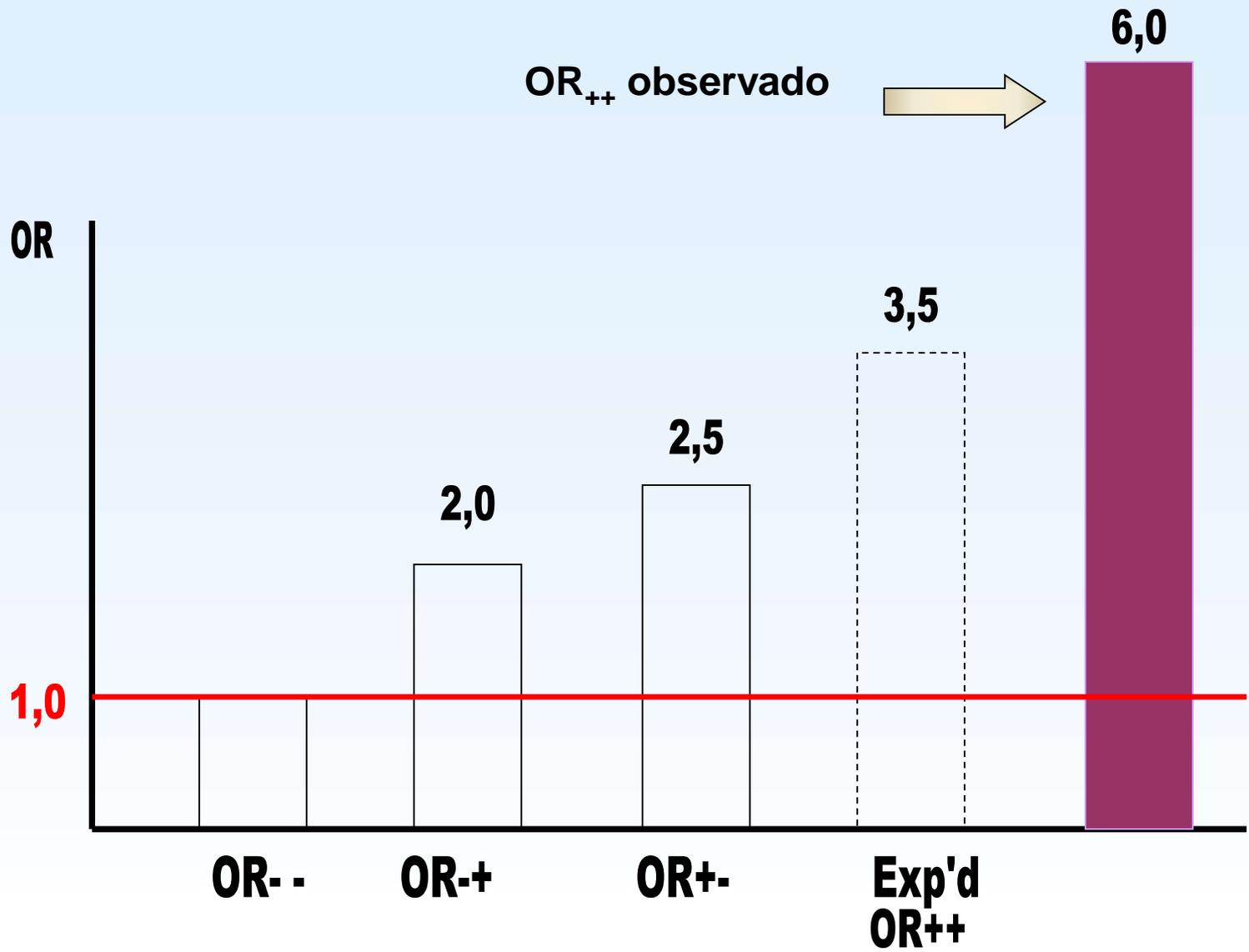
$$\text{Exp'd OR}_{++} = \text{OR}_{+-} + \text{OR}_{-+} - 1,0$$

Derivação gráfica:





Conclusão: se o OR conjunto observado é o mesmo que o esperado segundo o modelo aditivo, não há interação aditiva



Conclusão: se o OR conjunto observado é diferente que o esperado segundo o modelo aditivo, existe interação aditiva

Relembrando alguns conceitos:



Sinergismo: o efeito combinado observado é maior do que os efeitos individuais esperados

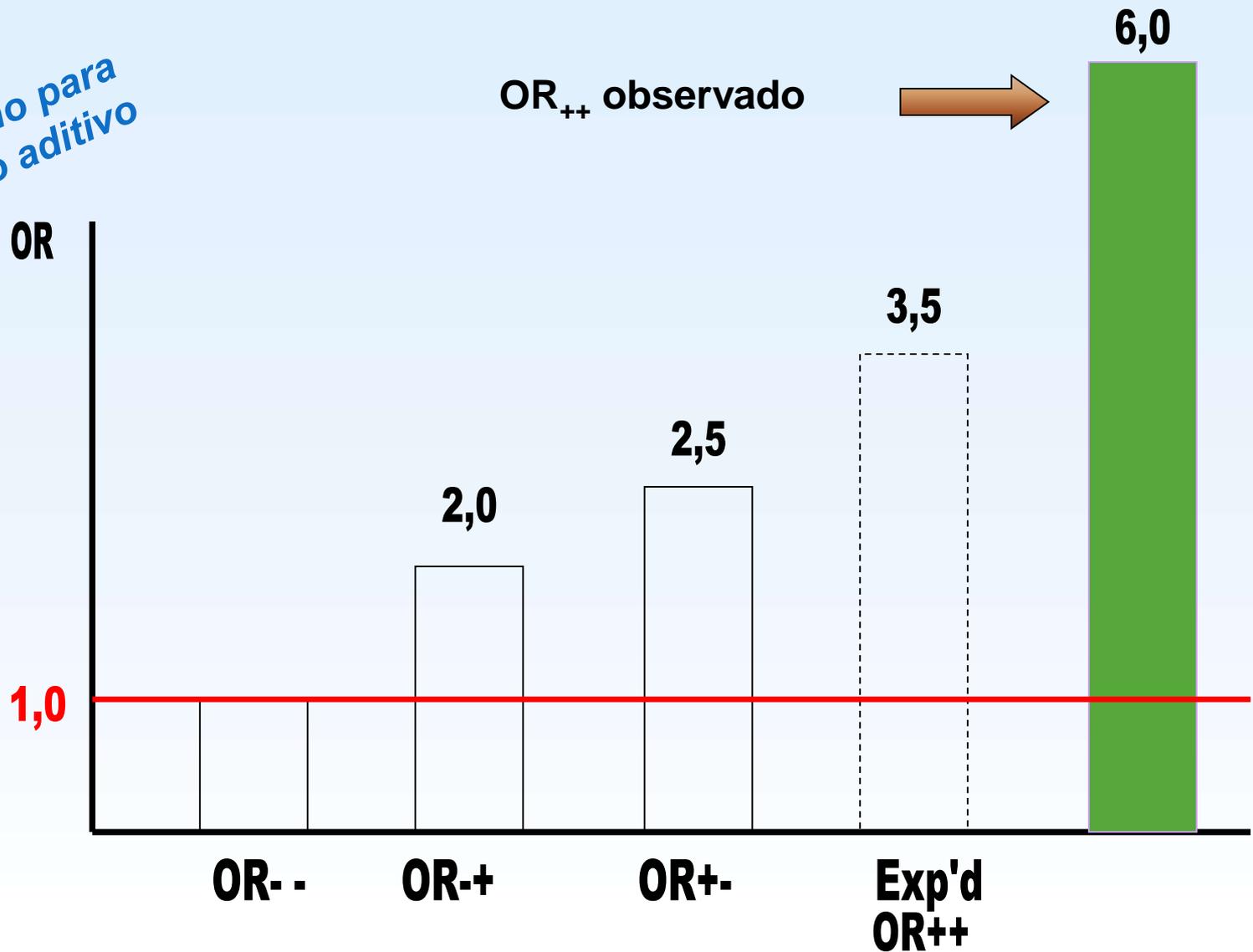
Observe que o efeito de A na presença de Z é mais forte que o efeito de A quando Z está ausente.



Antagonismo: o efeito combinado observado é menor do que os efeitos individuais esperados

Observe que o efeito de A na presença de Z é mais fraco que o efeito de A quando Z está ausente.

O mesmo para modelo aditivo



Conclusão: se o OR combinado observado é maior que o esperado segundo o modelo aditivo, há sinergismo (em uma escala aditiva)

Estudo caso-controle

Segunda estratégia para avaliar interação:
(Comparando o efeito combinado esperado e observado)

Esquema de tabela para avaliar interação multiplicativa e aditiva

Z	Fator A	Casos	Controles	OR _{vs}	O que isso significa ?
Não	Não			1,0	Referencia
	Sim			OR ₊	Efeito isolado de A
Sim	Não			OR ₋	Efeito isolado de Z
	Sim			OR ₊₊	Efeito combinado



Segundo modelo aditivo:

$$\text{Exp'd OR}_{++} = \text{OR}_{+-} + \text{OR}_{-+} - 1,0$$

Segundo modelo multiplicativo:

$$\text{Exp'd OR}_{++} = \text{OR}_{+-} \times \text{OR}_{-+}$$

Exemplo de Antagonismo

Taxa de mortalidade neonatal por 1000 nascidos vivos segundo tabagismo materno e escolaridade do pai, Washington Co, MD, 1953-63

Comstock & Lundin: AM J Obstet Gynecol 1967;98:708-18

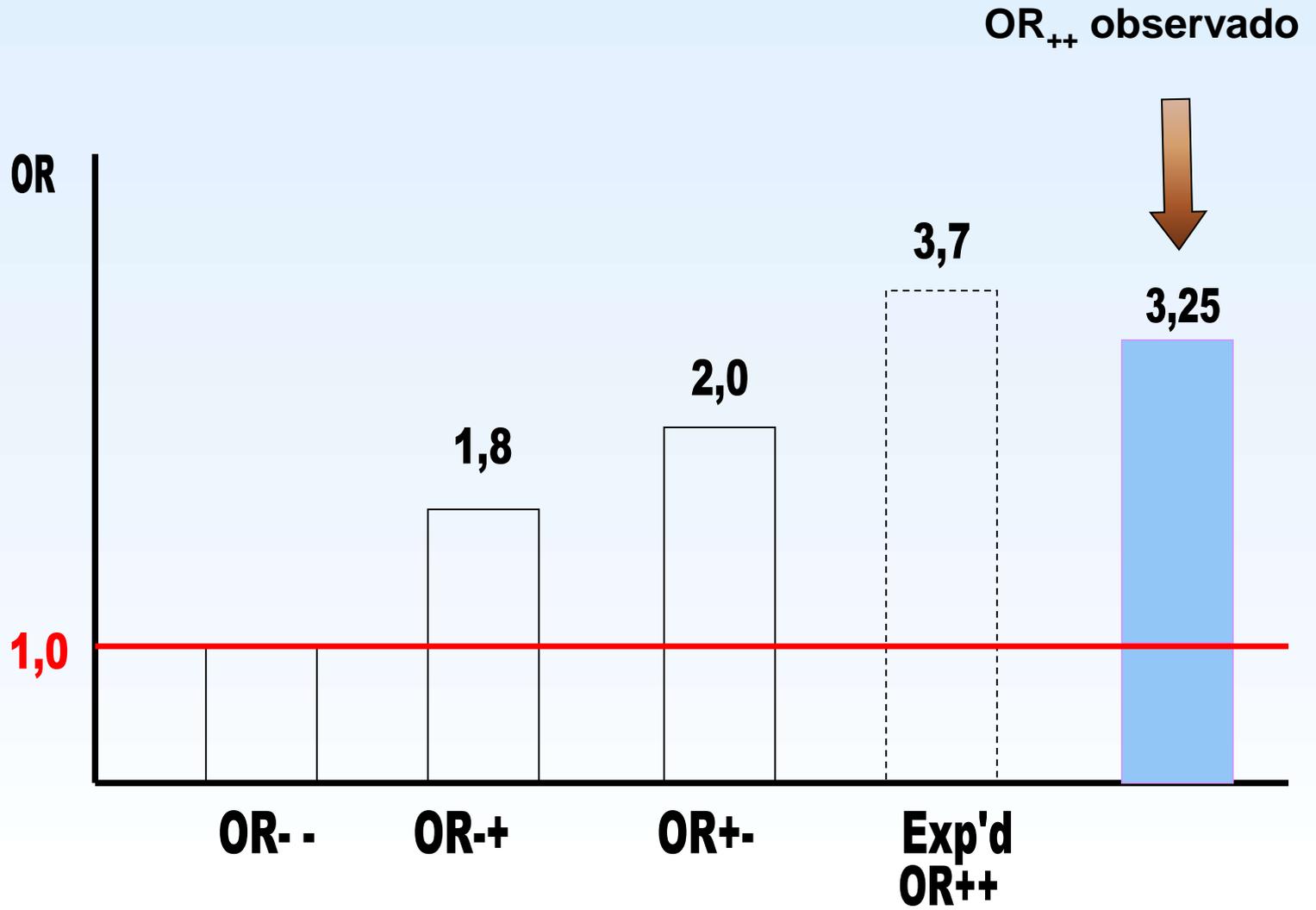
Escolaridade paterna	Tabagismo materno	Taxa (por 1000 NV)	RR _{MS} Estratificado	RR _{VS}
≥9 graus	Não	6,1	1,82	Referencia
	Sim	11,1		1,82
<9 graus	Não	12,3	1,61	2,02
	Sim	19,8		3,25

Efeito (RR) de tabagismo materno enfraquecido quando a baixa escolaridade do pai está presente

ANTAGONISMO
(em uma escala multiplicativa)

Efeito combinado observado menor que o esperado segundo o modelo multiplicativo

3,68



Conclusão: se o OR combinado observado é menor que o esperado segundo o modelo aditivo, há antagonismo (em uma escala aditiva)

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definições “interação” e “modificação de efeito”
- ✓ Estratégias para avaliar a presença de interações
 - ✓ Heterogeneidade de efeito
 - ✓ Efeitos conjuntos observados e esperados
- ✓ **Temas adicionais**

Temas adicionais

- * Interação qualitativa vs quantitativa
- * Reciprocidade da Interação
- * Interpretação e usos da interação
 - Interação aditiva como “interação em Saúde Pública”
 - Interação estatística e biológica

- * Agrupamento e interação
- * Temas estatísticos:
 - Teste de homogeneidade
 - Regressão múltipla para avaliar interação
 - Interação de variáveis contínuas

Temas adicionais

Interação quantitativa:

O efeito de A no resultado é diferente de acordo com Z, mas as direções das associações entre A e o resultado são as mesmas em ambas estratificações.

Ex: a heterogeneidade é meramente quantitativa

Temas adicionais

Interação qualitativa:

O efeito de A no resultado ocorre em diferentes direções, dependendo da presença ou ausência de Z

Ex: A heterogeneidade é qualitativa

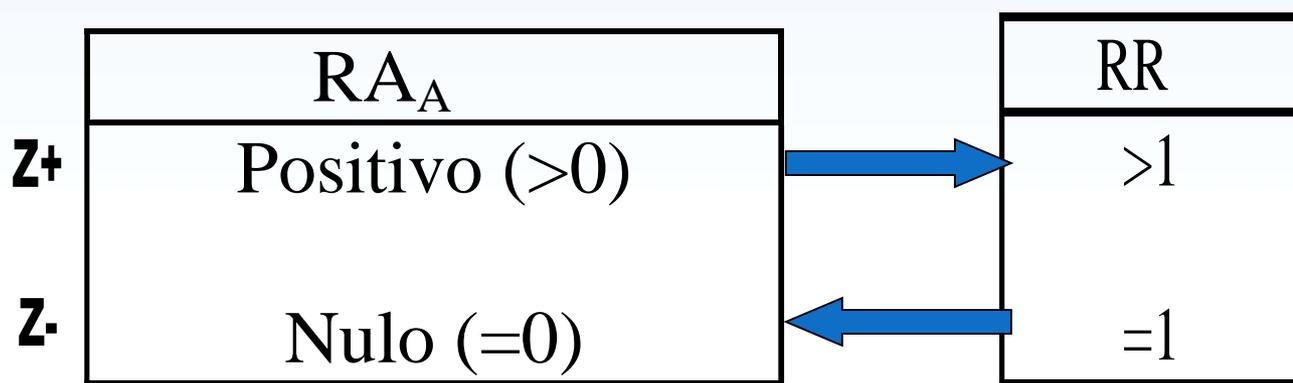
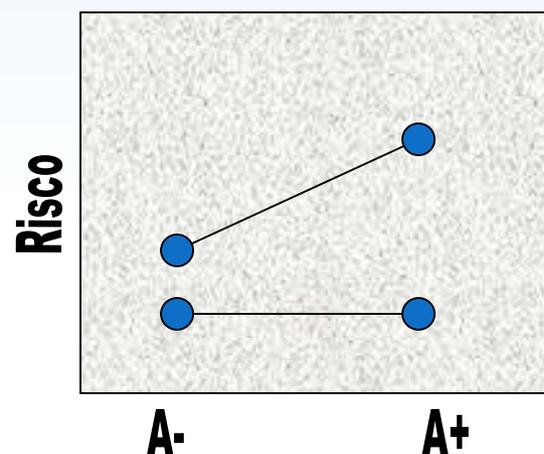
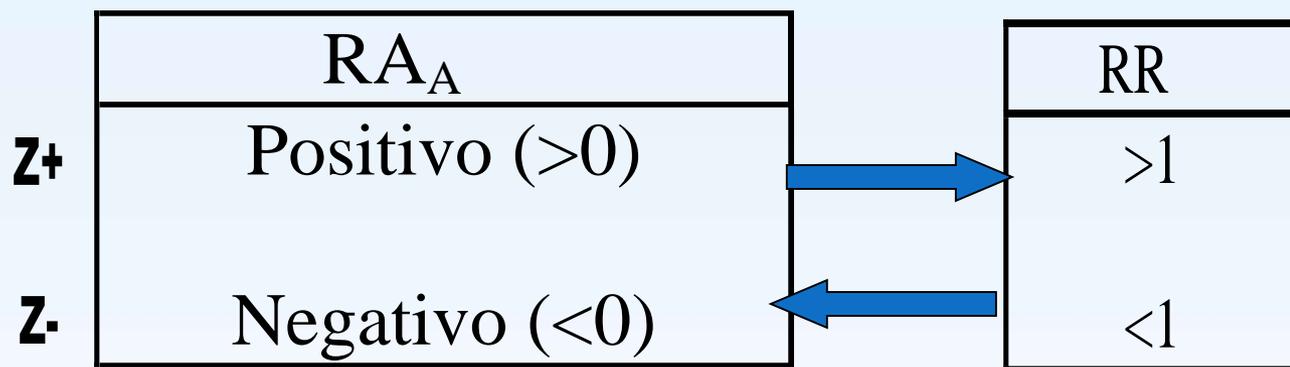
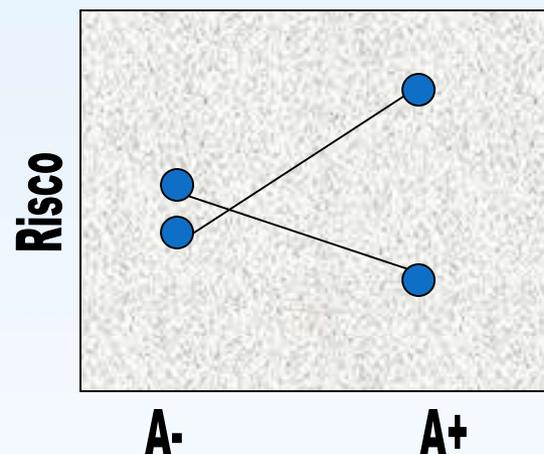
A é um fator de risco se Z está presente, mas é fator de proteção se Z está ausente.

Temas adicionais

Interação qualitativa:

Consumo de cafeína (mg/dia)	Mulheres não fumantes			Mulheres fumantes		
	N	Atraso concepção	RR	N	Atraso concepção	RR
0	575	47	1,0	76	15	1,0
1-150	975	69	0,9	233	33	0,7
151-300	290	26	1,1	166	18	0,5
>=300	89	17	2,3	83	11	0,7

Quando há **interação qualitativa** em uma escala (aditiva ou multiplicativa) aquela precisa também estar presente na outra



Reciprocidade da Interação

A definição da variável principal e do modificador do efeito é arbitrária uma vez que, se A modifica o efeito de Z, então Z modifica o efeito de A

Fator Z	Fator A	Incidência (%)	RR _A estratificado	RR _{VS}
Não	Não	10,0	2,0	Referência
	Sim	20,0		2,0
Sim	Não	25,0	5,0	2,5
	Sim	125,0		12,5



Z modifica o efeito de A

Fator A	Fator Z	Incidência (%)	RR _Z estratificado	RR _{VS}
Não	Não	10,0	2,5	Referência
	Sim	25,0		2,5
Sim	Não	20,0	6,25	2,0
	Sim	125,0		12,5



A modifica o efeito de Z

Interpretação e usos da interação

Interação aditiva como “interação em saúde pública”

Incidência da doença “Y” segundo tabagismo e histórico familiar de “Y”

Antec. familiar	fumante	Incidência por 100	AR _{smk} estratificado	RR _{smk} estratificado
não	Não	5,0	5,0	2,0
	Sim	10,0		
sim	Não	20,0	20,0	2,0
	Sim	40,0		

Desta maneira, se existem indivíduos suficientes que são positivos para ambas variáveis e se os recursos são limitados, fumantes com antecedentes familiares da doença podem ser qualificados como o alvo principal de medidas preventivas

Interpretação e usos da interação

Interação aditiva como “interação em saúde pública”

Incidência da doença “Y” segundo tabagismo e histórico familiar de “Y”

Antec. familiar	fumante	Incidência por 100	AR _{smk} estratificado	RR _{smk} estratificado
não	Não	10,0	30,0	4,0
	Sim	40,0		
sim	Não	40,0	60,0	2,5
	Sim	100,0		

Desta maneira, se existem indivíduos suficientes que são positivos para ambas variáveis e se os recursos são limitados, fumantes com antecedentes familiares da doença podem ser qualificados como o alvo principal de medidas preventivas

Interpretação e usos da interação

* **Interação aditiva como “interação em saúde pública”**

* **Interação estatística e biológica**

Possíveis causas de uma interação (estatística) observada

-Erros aleatórios

-Fatores de confusão em uma única estratificação

-Medidas de erro em um único estrato

-A dose (nível de exposição) pode ser maior em um estrato do que em outro

-Interação biológica:

Compatível com os mecanismos fisiopatológicos conhecidos

Condizente com mecanismos postulados

Novos achados que podem fornecer indícios importantes para mecanismos causais desconhecidos

Problemas estatísticos

- Teste estatístico de homogeneidade

Provas para avaliar se OR estratificado (ou qualquer outra medida de associação) é homogêneo. No entanto, a significância estatística da interação não prova ou refuta automaticamente sua presença, já que isso depende da magnitude da diferença e do tamanho da amostra

- A presença da interação também pode ser verificada (e estatisticamente provada) técnicas de regressão múltipla.

- Também pode ser usado para avaliar a interação entre variáveis contínuas

Conclusão

Se a heterogeneidade está presente... Há interação?

- Qual a magnitude da diferença ? (p-valor?)
- Ela é qualitativa ou quantitativa ?
- Possui plausibilidade biológica?

Se concluirmos que há interação, o que poderemos fazer?

- NADA !!!
- Notificar as medidas estratificadas do efeito.. A interação pode ser o achado mais importante do estudo !

Conclusão

A Modificação do Efeito não é algo a ser eliminado

- Vieses e fatores de confusão distorcem verdadeiras associações causais

Estratégias diante de vieses e fatores de confusão:

- Evitar
- Eliminar
- Reduzir
- Controlar

Conclusão

A Modificação do Efeito não é algo a ser eliminado

A identificação da modificação do efeito nos oferece novas abordagens a respeito da natureza da relação biológica entre a exposição e o efeito.

Portanto.....

Pode ser o resultado mais importante do estudo
.....e.....

E deve ser relatado e compreendido

Referências

- ✓ Gordis L. Epidemiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2009.
- ✓ Szklo M e Javier Nieto F. Epidemiology: Beyond the basics. Gaithersburg, Aspen Publishers, Inc.; 2007.
- ✓ EA Waldman. Material didático da disciplina de Epidemiologia. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo; 2013.