

Atividade sexual e risco cardíaco: Associação real ou coincidência?

Uma perspectiva epidemiológica

“Medicina é a arte da incerteza e a ciência da probabilidade.”

William Osler

CLAUDIA CAMINHA ESCOSTEGUY

Chefe do Serviço de Epidemiologia do Hospital dos Servidores do Estado - RJ

REVISÃO DE MÉTODOS DE PESQUISA EPIDEMIOLÓGICA:

A pesquisa epidemiológica é um método científico e, como tal, procura conectar observações e teorias, em um processo através do qual uma hipótese conceitual é reescrita sob a forma de uma hipótese operacional, que possa ser mensurada. O ponto de partida é sempre uma hipótese, que vem a ser uma conjectura com a qual se procura explicar por tentativa os fenômenos. A hipótese resulta da construção de algum quadro teórico; parte, portanto, de uma revisão prévia da literatura, orienta e determina a natureza dos dados e a metodologia da coleta. Validar uma hipótese é verificar a verdade de suas conseqüências através de investigações adequadas.

Clínica e Epidemiologia são campos do conhecimento que se inter-relacionam e tem sido crescente o contato

entre ambos. É freqüente ouvir-se referência à pesquisa clínico-epidemiológica, cujo papel é caracterizar os elementos do processo saúde-doença, elucidando as inter-relações ou associações nele existentes. Os elementos básicos desta pesquisa são o fator em estudo e o efeito clínico (o desfecho). O fator em estudo (ou variável independente) é o agente em investigação que supostamente determina ou está relacionado ao efeito clínico enfocado. O efeito clínico (a variável dependente) é um evento clínico que pode ser uma doença, complicação da doença, efeito terapêutico ou até um método ideal de aferição de uma doença (teste padrão). Por exemplo: em um estudo da associação entre fumo e infarto do miocárdio (IAM), o fator em estudo (ou a exposição) é o fumo e o efeito clínico (o desfecho), o infarto. A pesquisa clínico-epidemiológica pode ter diferentes enfoques: etiológico, prognóstico, diagnóstico ou de intervenção.¹

Em última análise, o pesquisador quer elucidar as possíveis associações existentes entre as variáveis em estudo, procurando as associações diretas ou causais (por exemplo, atividade sexual causa infarto agudo do miocárdio?). Geralmente o termo associação é empregado com o significado de “associação estatística”. O pesquisador deve distinguir os diferentes tipos de associação que podem ocorrer entre as variáveis: ausência de associação (ou independência); associação espúria ou falsa (que pode ocorrer por acaso ou por erro sistemático); associação indireta (termo que pode ser encontrado em referência à presença de elos intermediários entre “causa” e “efeito”, ou quando a associação é devida a confundimento por um terceiro fator).²

A discussão da causalidade propriamente dita é mais complexa. O bioestatístico inglês Hill propôs nove critérios de evidência epidemiológica a serem considerados na distinção entre uma associação causal de uma não-causal: força da associação, consistência, especificidade, temporalidade (ou seqüência temporal), gradiente biológico (ou efeito dose-resposta), plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia. À exceção da temporalidade (a “causa” deve preceder o “efeito”), nenhum deles deve ser exigido como condição *sine qua non* para julgar se uma associação é causal. Portanto, esta abordagem é condicionada a critérios que freqüentemente não são nem necessários nem suficientes. Quando são satisfeitos reforçam a hipótese de causalidade, mas quando isto não ocorre, não a descartam, necessariamente.³

Neste contexto, os desenhos de estudo constituem a metodologia que vai intermediar a transformação da hipótese conceitual em operacional. Esses desenhos variam quanto ao modo de seleção das unidades de observação, à forma que garantem a comparabilidade entre os grupos participantes, o modo como identificam e mensuram os fatores de risco ou prognóstico e as variáveis de desfecho ou resultado. Existem várias propostas de classificação do estudo, que partem de diferentes eixos de delineamento, como observacional vs intervencional, controlado vs não controlado, individual vs ecológico ou populacional, longitudinal vs transversal, prospectivo vs retrospectivo, analítico vs descritivo, sem falar nos desenhos híbridos.²

A figura 1 apresenta um resumo do espectro dos principais tipos de desenho, observando-se uma gradação desde a ausência de controle e desenhos eminentemente descritivos até os desenhos ditos analíticos e com o máximo de controle possível em pesquisa com seres humanos (que seria alcançado no ensaio clínico randomizado). O estudo ecológico

difere dos demais pelo fato de que a unidade de observação é um grupo de indivíduos, não se conhecendo a informação de cada um. No estudo transversal, os estados de exposição e de doença são aferidos simultaneamente em indivíduos de uma população bem definida. No estudo de caso-controle, o pesquisador parte da seleção de um grupo de casos com a doença de interesse e um grupo controle sem a mesma, para depois investigar a história da exposição. Em contrapartida, no estudo de coorte, os grupos são selecionados a partir da exposição ou não ao fator de interesse, para então se investigar o aparecimento do efeito clínico. Já o ensaio clínico randomizado é um estudo de intervenção, no qual o fator em estudo - a intervenção -, é distribuído de forma aleatória entre os participantes.^{1,2,4}

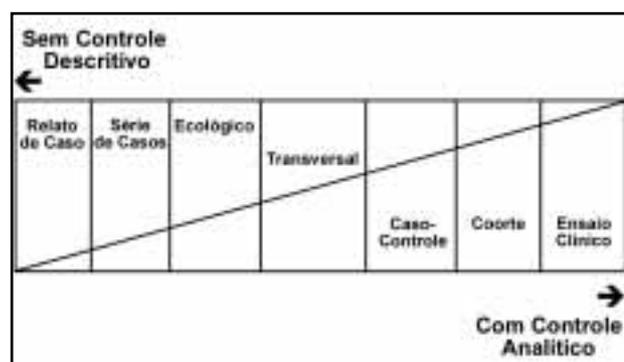


Figura 1
Espectro dos Estudos Epidemiológicos

A população do estudo ou amostra vem a ser o grupo de indivíduos sobre os quais se fazem as observações e coletam-se os dados; a população alvo é o grupo de indivíduos para os quais se deseja fazer a inferência causal. Inferência é o processo através do qual se passa de observações e axiomas à generalização; na pesquisa clínico-epidemiológica o que se faz são inferências sobre a “verdade” da população alvo a partir dos resultados do estudo. Em estatística, a generalização dos resultados de uma amostra é geralmente calculada com graus de incerteza.⁵

VALIDADE DOS ESTUDOS:

Outro aspecto fundamental diz respeito à validade do estudo, que deve ser analisada do ponto de vista de validade interna e externa. A **validade interna** é avaliada através da análise do estudo como um todo e principalmente dos seus erros. Há dois tipos básicos de erros: os sistemáticos e o aleatório.

Erros sistemáticos são distorções que ocorrem não

por acaso, mas por arbitrariedades na amostragem ou na aferição das variáveis. O **viés** (ou *bias*) pode ser definido como qualquer erro sistemático num estudo epidemiológico, que resulta numa estimativa incorreta da associação entre exposição e risco de doença. Surge de várias fontes que incluem o modo como os indivíduos são selecionados e o modo como a informação é obtida, descrita ou interpretada. Avaliar o papel do viés como uma explicação alternativa para uma associação observada é uma etapa necessária na interpretação do resultado do estudo.¹⁻³

De uma forma simplificada, os erros sistemáticos podem ser divididos em vieses de seleção, vieses de aferição e confundimento. **Vieses de seleção** são erros que distorcem os resultados pelo modo como os participantes são recrutados para o estudo; surgem no processo de identificação das populações em estudo, quando critérios não comparáveis são usados nesse processo. **Vieses de aferição** (também ditos de informação, observação ou medida) ocorrem quando as variáveis referentes à exposição ou ao desfecho são medidas erroneamente, ou quando a medida de aferição é sistematicamente diferente nos dois grupos em comparação.

O fenômeno do **confundimento** (*confounding*) ocorre por variáveis outras que não o fator em estudo que produzem o mesmo efeito clínico de interesse. Se distribuídas desigualmente nos dois grupos em comparação, podem levar à conclusão errônea de que o fator em estudo é que produziu o efeito. Por exemplo: um estudo foi feito para determinar se o exercício regular diminui o risco de doença coronariana. Ofereceu-se um programa de exercícios para os funcionários de uma empresa e observou-se a taxa de eventos coronarianos entre os que se voluntariaram para fazer o programa, comparando-se com a taxa nos demais. O grupo voluntário realmente teve menor risco, porém, além do exercício, também fumou menos, o que constitui um fator de confundimento. O risco foi menor pelo exercício ou pelo grau menor de tabagismo?

O confundimento envolve a possibilidade de que a associação observada seja devida, totalmente ou em parte, aos efeitos de diferenças entre os grupos em estudo outras que a exposição sob estudo, diferenças essas que poderiam afetar o risco de desenvolvimento do evento final de interesse. É uma função de inter-relações complexas entre várias exposições e a doença. Em termos gerais, para uma variável ser confundidora (*confounder*), deve estar associada com ambas a exposição e a doença.¹⁻⁵

Um clássico exemplo de confundimento ocorre nos

estudos que comparam o prognóstico pós-IAM entre os sexos, nos quais a mortalidade não ajustada é sempre desfavorável para o sexo feminino. Entretanto, quando o risco de morrer é ajustado para outros fatores como faixa etária mais alta e presença de comorbidades, e até diferenças de tratamento, pelo menos parte do excesso de risco feminino desaparece.

Já o **erro aleatório** ocorre ao acaso, dependendo da amostra. Sua estimativa dá uma medida da segurança de que o achado representa a realidade do estudo; é expresso em termos probabilísticos. Os testes estatísticos comumente usados estimam a probabilidade de que a associação encontrada não tenha ocorrido apenas pelo acaso. Quando é remota a probabilidade da associação ser devida ao acaso, diz-se que há significância estatística; usualmente aceita-se um valor de p menor ou igual a 0,05 como indicativo de significância estatística.¹⁻⁴

Entretanto não é suficiente analisar apenas a significância estatística do estudo; é fundamental avaliar a presença de erros sistemáticos, que podem invalidar mesmo um resultado estatisticamente significativo. Outro aspecto a ser considerado é que mesmo um estudo com validade interna adequada pode não ter significância clínico-epidemiológica; esta é avaliada pelo impacto que os resultados produziram se aplicados na prática.

Finalmente, é necessário avaliar ainda a **validade externa** do estudo, implicando a possibilidade de generalizar-se os resultados da amostra estudada para outras amostras além da população alvo do estudo, envolvendo variações etno-culturais, considerações de custo x benefício, risco, infra-estrutura, entre outras. Só se justifica tal consideração após constatação da validade interna.

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO:

Na pesquisa epidemiológica, o cálculo de medidas apropriadas de frequência das doenças é a base para a comparação entre populações e, dessa forma, para a identificação dos determinantes da doença. A expressão básica do risco é a incidência. Para a comparação de riscos, usam-se as chamadas medidas de associação ou medidas de efeito, que traduzem a associação entre exposição e doença; teoricamente, esses indicadores medem a força de uma associação entre variáveis epidemiológicas.

A figura 2 representa uma tabela 2x2 (tabela de contingência), através da qual os dados epidemiológicos frequentemente são apresentados. A

FIGURA 2
TABELA DE CONTINGÊNCIA (2 X 2), ESTIMATIVA DE RISCO RELATIVO (RR) E RISCO ATRIBUÍVEL (RA)

		DOENÇA		Total
		Presente	Ausente	
EXPOSIÇÃO	POS	a	b	a+b
	NEG	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

$$RR = \frac{\text{Incidência nos expostos}}{\text{Incidência não expostos}} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

$$RA = \text{Incid. expostos} - \text{incid não expostos} = a / (a+b) - c / (c+d)$$

partir dela, podem ser estimadas as seguintes medidas de associação:^{2,4,5}

a) Risco Relativo (RR):

indica a probabilidade de desenvolver doença nos expostos a um fator qualquer em relação aos não-expostos ao mesmo fator. É muito útil nos estudos de etiologia e de prognóstico; é calculado diretamente nos estudos de coorte.

$$RR = \frac{\text{Incidência nos expostos}}{\text{Incidência nos não expostos}} = \frac{a}{a+b} : \frac{c}{c+d}$$

b) Razão de Produtos Cruzados, Razão de Chances ou Odds Ratio (OR):

é uma medida de associação muito utilizada para análise de estudos de caso-controle. Trata-se de uma razão entre os produtos cruzados da distribuição das células de tabelas de contingência, que tem a propriedade matematicamente demonstrável de aproximar-se do valor do risco relativo quanto mais rara for uma doença.

$$OR = \frac{a.d}{b.c}$$

c) Risco Atribuível:

é a diferença entre a incidência da doença nos expostos e não expostos. Define a parte do risco que é atribuível exclusivamente ao fator de exposição estudado, ou seja, o excesso de risco nos expostos em comparação aos não expostos. É útil na avaliação do impacto da exposição e planejamento de programas de controle.

$$RA = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

Há também o **Risco Atribuível à População (RAP)**, que vem a ser o risco atribuível x prevalência da exposição (P_{exp}) na população. Expressa o excesso de

doença na população que está relacionado à exposição.^{2,4}

$$RAP = RA \times P_{exp}$$

A tabela 1 exemplifica o uso dessas medidas, em relação a uma mesma exposição, o tabagismo, e dois eventos, o câncer (CA) de pulmão e a doença arterial coronariana (DAC). Observa-se que, apesar de o risco relativo entre fumantes e não fumantes ser muito maior no câncer de pulmão do que na doença coronariana, como esta última é mais comum, o tabagismo influencia muito mais a mortalidade na população por doença coronariana. Assim, um programa eficaz contra fumo evitaria mais mortes por doença coronariana do que por câncer de pulmão.

TABELA 1:
MORTALIDADE EM RELAÇÃO AO TABAGISMO

Exposição*	CA pulmão	DAC
Fumantes*	70	599
Não fumantes*	7	422
Pop. total*	38,5	510,5
Medidas de risco		
RR = $I_{exp} / I_{\bar{n} exp}$	70 / 7 = 10	599 / 422 = 1,4
RA* = $I_{exp} - I_{\bar{n} exp}$	70 - 7 = 63	599 - 422 = 177
RAP* = RA x p	63 x 0,5 = 31,5	177 x 0,5 = 88,5

* Coeficiente anual / 100.000

I_{exp} = Incidência nos expostos. $I_{\bar{n} exp}$ = Incidência nos não expostos
 p = Prevalência da exposição = 50%

(Modificado de Pereira, 1995)

ATIVIDADE SEXUAL E RISCO CARDÍACO:

A relação entre atividade sexual e risco de IAM é de grande interesse para os pacientes sob risco e seus médicos. Entretanto a avaliação deste tema requer uma compreensão sobre as complexas relações entre risco relativo, risco absoluto e risco atribuível, sobre confundimento e sobre as limitações dos desenhos

TABELA 2
ESTUDOS SOBRE EFEITOS CARDIOVASCULARES E MORTALIDADE A LONGO PRAZO RELACIONADOS À ATIVIDADE SEXUAL

População do estudo	Desenho	Desfecho	Resultados
Mulheres, 40–60 anos n=100 casos, 100 controles (Abramov, 1976)	Caso–controle	IAM	Frigidez associada a aumento da chance de IAM; 62% dos casos de frigidez devido a problemas do marido.
Homens e mulheres casados, 70 anos, n=219 (Persson, 1981)	Coorte prospectivo, 5 anos	Mortalidade por todas as causas	Atividade sexual regular associada a maior sobrevivência em 5 anos, apenas nos homens.
Homens e mulheres, 60–94 anos, n=270 (Palmore 1982)	Coorte prospectivo, 25 anos	Mortalidade por todas as causas	Maior frequência de relação sexual associada a maior longevidade nos homens (análise univariada); passado de maior satisfação na relação sexual associado a maior longevidade nas mulheres (análise uni e multivariada).
Padres católicos romanos n=10.026 (Kaplan, 1988)	Coorte retrospectivo, 29 anos	Mortalidade por causa	Padres com voto celibatário com maior mortalidade por doença aterosclerótica do coração do que a média da população masculina branca.
Homens, 45–59 anos n = 918 (Davey et al, 1997)	Coorte prospectivo, 10 anos	Mortalidade por todas as causas e coronariana	Aumento significativo da mortalidade por todas as causas, associado a menor frequência de orgasmo; tendência similar para mortalidade coronariana.

Adaptado de Kimmel ⁶

de estudo disponíveis como fonte de evidências.

Os efeitos da atividade sexual sobre a saúde têm motivado debates há séculos. Há relatos anedóticos de casos de IAM desencadeado pelo ato sexual; por outro lado há relatos sobre efeitos negativos relacionados à abstinência.⁶ A revisão de literatura mostrou cinco estudos (resumidos na tabela 2) que sugeriram benefícios cardiovasculares relacionados à atividade sexual regular, que apresentavam, entretanto, problemas metodológicos que limitavam a sua validade. Dois desses problemas eram a possibilidade de confundimento e de causalidade reversa, que não puderam ser adequadamente controlados nesses estudos. O confundimento estava ligado ao fato de que as pessoas recrutadas, que apresentavam maior atividade física regular, tendiam a ter maior atividade sexual por um lado, mas também a um menor risco de morrer, podendo levar a uma falsa associação inversa entre atividade sexual e morte. A causalidade reversa ocorre quando o desenvolvimento da doença (no caso, doença coronariana), que leva ao desfecho de interesse (por exemplo, morte), precede a exposição a ser medida (no caso, atividade sexual). Por exemplo, o desenvolvimento da doença coronariana pode levar à diminuição/cessação da atividade sexual e, eventualmente, à morte. Se a associação entre doença e cessação da atividade sexual não for controlada, poderá ocorrer uma falsa associação positiva entre

cessação da atividade sexual e morte.⁶

Por outro lado, embora a ocorrência de IAM após atividade sexual seja um evento dramático que tem sido relatado, a frequência de infartos desencadeados após o ato sexual não é conhecida, existindo um estudo que se propõe a dar conta da estimativa desse risco, como parte de um grande estudo multicêntrico norte-americano, o *Determinants of Myocardial Infarction Onset Study*.⁷

Dentro de uma perspectiva epidemiológica, é importante entender que a operacionalização de uma hipótese conceitual do tipo “o ato sexual aumenta a chance de desenvolver IAM” não é simples, por várias razões. Em primeiro lugar, existe um gradiente de risco basal de IAM na população que deve ser controlado nos estudos que pretendem analisar a associação entre atividade sexual e IAM; o número de fatores confundidores é grande, sobretudo porque pessoas sexualmente ativas podem diferir muito das inativas ou menos ativas. Em segundo lugar, há um grande potencial de viés na própria aferição da exposição, qual seja, a relação sexual, que tem variações e nuances, inclusive de ordem psicológica de difícil mensuração. Analisar este risco a partir de um estudo de coorte não seria tarefa simples: como definir um grupo de expostos à atividade sexual e um grupo controle de não expostos, comparável ao primeiro?

Considerando todos esses aspectos, um grupo de pesquisadores do já referido *Determinants of Myocardial Infarction Onset Study* desenvolveu um novo desenho de estudo para avaliar a mudança no risco de um evento agudo (no caso, IAM), durante um breve período considerado como de risco (*hazard period*), subsequente à exposição a um fator desencadeante em potencial. Este método, chamado desenho de caso-*crossover*, foi usado para avaliar o risco relativo de IAM pós-atividade sexual, pós-esforço físico vigoroso e pós-episódios de raiva; sua principal característica é o fato de que cada participante serve como seu próprio controle.^{7,8}

No caso da atividade sexual, o estudo analisou o risco de IAM após o ato sexual em relação ao risco em outros momentos. Foi estimado um risco relativo para ocorrência de IAM igual a 2,5 (IC95%=1,7-3,7), transitório, presente apenas nas duas horas após atividade sexual. Entretanto, a figura 3 mostra que este RR se modificava de acordo com o relato de exercício físico regular, diminuindo de acordo com o aumento da frequência semanal de exercício equivalente ou maior que 6 METs.⁷

Para a estimativa desse risco relativo, foi definido um período de risco englobando as duas horas imediatamente precedentes ao início do quadro de IAM, que foi comparado a dois tipos de dados de controle obtidos dos pacientes: 1) a frequência usual de atividade sexual durante o ano prévio; 2) a atividade sexual realizada em um período comparável de duas horas no dia anterior ao IAM, na mesma hora do dia (ou seja, 24 horas antes do período de risco).⁷ O desenho resolveu, assim a dificuldade de obter um grupo controle; como cada caso serviu como seu controle, o confundimento por outros fatores de risco crônicos estaria controlado (exceto se os fatores variassem com o tempo). Na análise do estudo foram controladas a variação circadiana do risco e outras exposições como atividade física e períodos de raiva/estresse emocional. Entretanto algumas limitações devem ser consideradas. Não foram coletados dados sobre parceiro habitual vs outros, tipo de relação, posição, etc. A possibilidade de viés de memória (que constitui um tipo de viés de aferição) não pode ser afastada, uma vez que é possível que a lembrança da atividade sexual imediatamente anterior ao IAM seja mais precisa do que a lembrança de atividade sexual mais antiga. De um modo geral, a aferição da exposição à atividade sexual pode gerar viés, assim como a aferição de outras exposições que foram controladas na análise do estudo, principalmente o grau de atividade física e o estresse emocional.

Outro aspecto é o fato de que entre os 1.774 pacientes

com IAM recrutados e entrevistados nesse estudo, apenas os 858 indivíduos sexualmente ativos no ano anterior ao infarto contribuíram com informações para a estimativa do risco relativo de desencadeamento de IAM pós-atividade sexual. O estudo não pode estimar diretamente, em termos absolutos, o risco atribuível, isto é, o excesso de risco absoluto associado à atividade sexual, uma vez que o risco basal de IAM da população estudada não pode ser medido. Entretanto o risco atribuível pode ser estimado (em termos percentuais) a partir da fórmula $(RR-1)/RR$.^{4,7} Aplicando o risco relativo obtido, chega-se a $(2,5-1)/2,5=0,60$. Isto significa que, no estudo, 60% dos casos de IAM pós-relação sexual são atribuídos a esta exposição sexual.

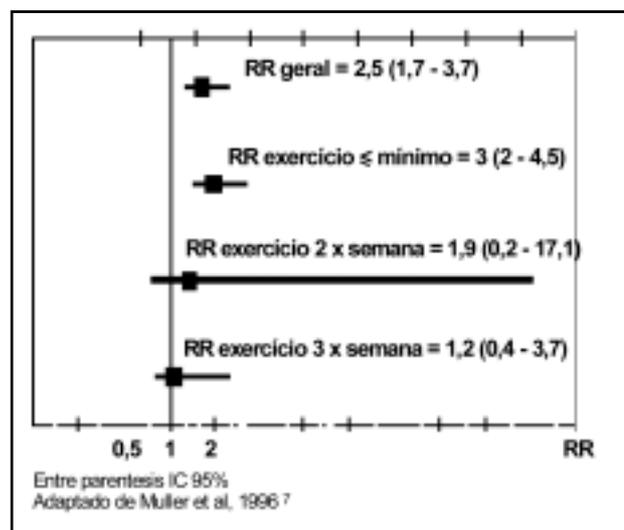


Figura 3
Modificação do RR de IAM pós-atividade sexual pelo exercício físico

Ainda nesse estudo, 27 (1,5%) dos 1.774 pacientes inicialmente entrevistados relataram atividade sexual nas duas horas anteriores ao IAM. Considerando a estimativa acima do risco atribuível (em termos percentuais) de 0,60, aproximadamente 0,9% dos casos de IAM do estudo poderiam ser atribuídos à atividade sexual. Em outras palavras, 16 casos de IAM não teriam sido deflagrados naquele momento se não tivesse ocorrido atividade sexual.

É possível combinar estimativas de riscos absolutos obtidos a partir do Framingham *Heart Study* com o risco relativo do *Onset Study*, para estimar o excesso de risco absoluto devido à atividade sexual.^{6,7} Segundo dados do Framingham, um homem de 50 anos, não fumante e não diabético, tem um risco de IAM de aproximadamente 1% ao ano, ou seja, uma chance em um milhão por hora. Considerando-se que a atividade sexual semanal dobraria o risco de IAM, a chance seria de

duas em um milhão por hora ou 1,01% ao ano e apenas durante um período de duas horas após a atividade.

Considerando-se um homem com um risco basal aumentado em 10%, ainda assim a atividade sexual implicaria em um aumento reduzido, elevando o risco para 10,1% ao ano e restrito ao período de duas horas.

ATIVIDADE SEXUAL REGULAR AUMENTA O RISCO OU TRAZ BENEFÍCIO CARDIOVASCULAR?

Retomando a pergunta inicial, se a atividade sexual regular aumenta o risco ou traz benefício cardiovascular, verificamos que a resposta não é tão óbvia nem tão imediata. Vimos que alguns estudos que sugeriram benefício apresentavam limitações, principalmente confundimento.⁶ Vimos também que, para operacionalizar a investigação da hipótese de que a atividade sexual aumentaria o risco de IAM, todo um delineamento com técnicas estatísticas complexas foi proposto para analisar o risco de efeitos transitórios de eventos agudos.⁷ Segundo o *Determinants of Myocardial Infarction Onset Study*, pelo menos parte da associação é real. Embora seja um estudo bem delineado e atento as suas limitações, os próprios autores, na discussão, reconhecem a complexidade do tema e enfatizam que, apesar de terem encontrado um risco relativo de 2,5, o risco absoluto era pequeno. Enfatizam, sobretudo, o achado de que o exercício regular reduziu significativamente o risco, sugerindo efeito protetor. Discutem, também, a importância de entender como esse aumento de risco seria alterado por outros fatores, no sentido de uma maior compreensão sobre a patofisiologia do desencadeamento do IAM. Entretanto comentam que os resultados do estudo têm significância limitada para

o comportamento individual, uma vez que o risco absoluto produzido por este potencial fator desencadeante é muito pequeno para ter significância prática. Os autores terminam o artigo dizendo que os médicos deveriam fortemente encorajar pacientes com doença coronariana conhecida a participar de programas de reabilitação e fazer exercício físico regular. O próprio título resume, de certa forma, o “estado atual da arte” quanto a este tema: *Triggering Myocardial Infarction by Sexual Activity: Low Absolute Risk and Prevention by Regular Physical Exertion*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fletcher, RH; Fletcher, SW; Wagner, EH.. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. 3ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996
2. Pereira, MG.. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
3. Rothman, KJ e Greenland, S. *Modern Epidemiology*, Second Edition, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.
4. Hennekens C, Buring J. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown and Co, 1987.
5. Last, JM. *A Dictionary of Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1995.
6. Kimmel, SE. Sex and myocardial infarction: an epidemiologic perspective. *Am J Cardiol* 2000; 86 (suplem): 10F-13F.
7. Muller, JE; Mittleman, MA; Maclure, M; Sherwood, JB; Tofler, GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275(18): 1405-9.
8. Maclure, M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991; 133(2): 144-53.