

# Princípios de Bioestatística

## Medidas de efeito: Risco Relativo e Razão de Chances

Enrico A. Colosimo/UFMG

<http://www.est.ufmg.br/~enricoc/>

Depto. Estatística - ICEx - UFMG

## Medidas de Efeito

- Resposta/Desfecho: Quantitativo
  - Diferença de Médias e seu respectivo Intervalo de Confiança.
  - Já foi apresentado nas aulas anteriores.
- Resposta/Desfecho: Binário
  - Estudos Transversais: razão de prevalências ou razão de chances e os respectivos intervalos de confiança.
  - Estudos Longitudinais: usualmente risco relativo ou razão de chances e os respectivos intervalos de confiança.
  - Diferença de proporções (menos utilizado).
  - Razões de taxas de incidências podem ser utilizadas em estudos longitudinais na presença de diferentes acompanhamentos.

## Risco Relativo - RR

- O **Risco Relativo** ( $RR$ ) é a probabilidade que um indivíduo do grupo exposto desenvolver a doença relativa à probabilidade de um indivíduo do grupo não-exposto desenvolver a mesma doença.

$$RR = \frac{P(\text{doença}|\text{exposto})}{P(\text{doença}|\text{não-exposto})}$$

- Medida assimétrica.

## Odds Ratio - RC

- Se um evento ocorre com probabilidade  $p$ , a *chance* em favor deste evento é  $\frac{p}{1-p}$  para 1.
- Desta forma, se  $p = 1/2$ , a chance é 1 para 1;  $p = 2/3$ , a *chance* é 2 para 1.
- A **Razão de Chances (odds ratio) (RC)** é a *chance* de doença (do evento “desenvolver a doença”) entre indivíduos expostos dividido pela *chance* de doença entre não-expostos.

$$RC = \frac{P(\text{doença}|\text{exposto})/(1 - P(\text{doença}|\text{exposto}))}{P(\text{doença}|\text{não-exposto})/(1 - P(\text{doença}|\text{não-exposto}))}$$

## Exemplo: Risco Relativo e Razão de Chances

| Exposição | Desfecho |     | Total |
|-----------|----------|-----|-------|
|           | Sim      | Não |       |
| Sim       | 40       | 60  | 100   |
| Não       | 10       | 90  | 100   |
| Total     | 50       | 150 | 200   |

- $\widehat{RR}(\text{desfecho}=\text{sim}) = \frac{40/100}{10/100} = 4.$
- $\widehat{RR}(\text{desfecho}=\text{não}) = \frac{60/100}{90/100} = 2/3.$
- $\widehat{RC}(\text{desfecho}=\text{sim}) = \frac{40/60}{10/90} = 6$
- $\widehat{RC}(\text{desfecho}=\text{não}) = \frac{60/40}{90/10} = 1/6$

## Risco Relativo e *Razão de Chances*

- $RR(RC) \approx 1 \Rightarrow$  associação entre exposição e doença improvável de existir.
- $RR(RC) \gg 1 \Rightarrow$  **aumenta** o risco (chance) de doença entre aqueles que foram expostos.
- $RR(RC) \ll 1 \Rightarrow$  **diminue** o risco (chance) de doença entre aqueles que foram expostos.

## Risco Relativo e *Razão de Chances*

- **Exemplo:** Fischl et al. (1987) publicaram o primeiro relato de um ensaio clínico que comprovou a eficácia de zidovudina (AZT) para prolongar a vida de pacientes com AIDS. Os dados centrais do trabalho, com acompanhamento de 24 semanas, estão na Tabela a seguir:

| Grupo   | Situação |      | Total |
|---------|----------|------|-------|
|         | Morto    | Vivo |       |
| Placebo | 16       | 121  | 137   |
| AZT     | 1        | 144  | 145   |
| Total   | 17       | 265  | 282   |

Teste qui-quadrado: valor- $p < 0,001$ .

## Risco Relativo

- **Exemplo:**

$$\begin{aligned}\widehat{RR}(\text{morte}) &= \frac{P(\text{morte}|\text{placebo})}{P(\text{morte}|\text{AZT})} \\ &= \frac{16/137}{1/145} \approx 17\end{aligned}$$

- O risco de morte para os pacientes com AIDS do grupo placebo é cerca de 17 vezes o risco daqueles do grupo AZT.



$$\widehat{RR}(\text{sobrevivência}) = \frac{121/137}{144/145} = 0,89.$$

- O risco de sobrevivência para os pacientes com AIDS do grupo placebo é cerca de 0,90 vezes o risco daqueles do grupo AZT.



## Razão de Chances

- **Exemplo:**

$$\begin{aligned}\widehat{RC} &= \frac{P(\text{morte}|\text{placebo})/(1 - P(\text{morte}|\text{placebo}))}{P(\text{morte}|AZT)/(1 - P(\text{morte}|AZT))} \\ \widehat{RC} &= \frac{P(\text{morte}|\text{placebo})/P(\text{sobreviver}|\text{placebo})}{P(\text{morte}|AZT)/P(\text{sobreviver}|AZT)} \\ &= \frac{16/121}{1/144} \\ &= 19,04\end{aligned}$$

- A chance de morte para os pacientes com AIDS do grupo placebo é cerca de 19 vezes a chance daqueles do grupo AZT.
- A chance de sobrevivência para os pacientes com AIDS do grupo placebo é cerca de 1/19 vezes a chance daqueles do grupo AZT.

## Risco Relativo e *Razão de Chances*

- O risco relativo e a razão de chances são duas medidas de efeito ou associação diferentes.
- O risco relativo é mais intuitivo enquanto a razão de chances tem outras propriedades desejáveis.
- A razão de chances pode ser estimada a partir de estudos de coorte, ensaios clínicos, estudos transversais e tipo caso-controle (neste último tipo de estudo, o risco relativo não pode ser estimado).
- A distribuição amostral de  $\hat{RC}$  é mais simples que  $\hat{RR}$ .
- Para doenças raras (eventos raros), a razão de chances é uma boa aproximação para o risco relativo. Ou seja, quando a probabilidade de doença é baixa ( $< 10\%$ ), tanto no grupo exposto quanto no grupo não-exposto,  $RC \approx RR$ .

## Tabela de duas entradas

| Exposição | Doença |     | Total |
|-----------|--------|-----|-------|
|           | +      | -   |       |
| +         | A      | B   | A+B   |
| -         | C      | D   | C+D   |
| Total     | A+C    | B+D | n     |

## IC para RR em Coorte (Totais da exposição fixos)

- Para construirmos um intervalo de confiança para o RR precisamos do desvio-padrão do estimador  $\hat{RR}$ . Por razões teóricas, é mais fácil obter a variância de  $\log[\hat{RR}]$ . Vale o seguinte resultado:

$$\hat{Var}(\log[\hat{RR}]) = \frac{1}{A} - \frac{1}{A+B} + \frac{1}{C} - \frac{1}{C+D}$$

e um intervalo de confiança de 95% para o RR é obtido por

$$\exp\left(\log[\hat{RR}] \pm 1,96 \times \sqrt{\hat{Var}(\log[\hat{RR}])}\right).$$

## IC para o Risco Relativo

- No **exemplo** do AZT, temos  $\hat{RR} \approx 17$ , logo

$$\log [\hat{RR}] = \log [17] = 2,83$$

e

$$\hat{Var}(\log [\hat{RR}]) = \frac{1}{16} - \frac{1}{137} + \frac{1}{1} - \frac{1}{145} = 1,048.$$

Um intervalo de confiança de 95% para  $RC$  é obtido por

$$\exp \left( 2,83 - 1,96 \times \sqrt{1,048}; 2,83 + 1,96 \times \sqrt{1,048} \right).$$

$$IC(RR, 95\%) = (2,3; 126).$$

## IC para a RC

- Para construirmos um intervalo de confiança precisamos da variância de nosso estimador  $\hat{RC}$ . Por razões teóricas, é mais fácil obter a variância de  $\log[\hat{RC}]$ . Vale o seguinte resultado:

$$\hat{V}ar(\log[\hat{RC}]) = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}$$

e um intervalo de confiança de 95% para a RC é obtido por

$$\exp\left(\log[\hat{RC}] \pm 1,96 \times \sqrt{\hat{V}ar(\log[\hat{RC}])}\right).$$

## Risco Relativo e Odds Ratio

- No **exemplo** do AZT, temos  $\hat{RC} \approx 19$ , logo

$$\log [\hat{RC}] = \log [19] = 2,94$$

e

$$\hat{Var}(\log [\hat{RC}]) = \frac{1}{144} + \frac{1}{1} + \frac{1}{121} + \frac{1}{16} = 1,078.$$

Um intervalo de confiança de 95% para  $\ln [RC]$  é obtido por

$$\exp \left( 2,94 - 1,96 \times \sqrt{1,078}; 2,94 + 1,96 \times \sqrt{1,078} \right).$$

$$IC(RC, 95\%) = (2,5; 145).$$

## Exemplo: Razão de Chances

- Para verificar se o fato de ter amamentado é um fator de proteção para o câncer de mama em mulheres, Freudenheim et al. (1994) realizaram estudo do tipo **caso-controle** nos condados de Erie e Niágara situados na parte oeste do estado de Nova York (EUA).
- Os dados obtidos são apresentados a seguir:

| Amamentação | Grupo |          | Total |
|-------------|-------|----------|-------|
|             | Caso  | Controle |       |
| Sim         | 353   | 449      | 802   |
| Não         | 175   | 153      | 328   |
| Total       | 528   | 602      | 1130  |



## Razão de Chances

- Neste caso (estudo tipo **caso-controle**) não podemos estimar o risco relativo.
- Podemos estimar a razão de chances, pois

$$\begin{aligned} RC &= \frac{P(\text{caso}|\text{amamentou})/(1 - P(\text{caso}|\text{amamentou}))}{P(\text{caso}|\text{não amamentou})/(1 - P(\text{caso}|\text{não amamentou}))} \\ &= \frac{P(\text{amamentou}|\text{caso})/(1 - P(\text{amamentou}|\text{caso}))}{P(\text{amamentou}|\text{controle})/(1 - P(\text{amamentou}|\text{controle}))} \\ &= \frac{A \times D}{B \times C} = \frac{353 \times 153}{449 \times 175} = 0,69. \end{aligned}$$

## Razão de Chances

- Assim, a chance de desenvolver câncer de mama entre mulheres que amamentaram é  $\hat{RC} = 0,69$  vezes a chance daquelas que não amamentaram.
- Ou em outras palavras, a chance de câncer de mama entre as que não amamentaram é cerca de  $(1/0,69)1,45$  vezes a chance que amamentaram.
- Temos que

$$\log [\hat{RC}] = \log [0,69] = -0,37.$$

$$\hat{Var}(\log [\hat{RC}]) = \frac{1}{353} + \frac{1}{449} + \frac{1}{175} + \frac{1}{153} = 0,02.$$

O intervalo de confiança de 95% para  $RC$  é

$$\exp \left( -0,37 - 1,96 \times \sqrt{0,02}; -0,37 + 1,96 \times \sqrt{0,02} \right).$$

$$IC(RC, 95\%) = (0,53; 0,90).$$

## Risco Relativo e *Odds Ratio*

- O intervalo de confiança de 95% para  $RC$  é

$$IC(RC, 95\%) = (\exp\{-0,64\}; \exp\{-0,10\}) = (0,53; 0,90).$$

- Este intervalo indica uma associação significativa entre ter amamentado e câncer de mama.
- Esse resultado deve ser interpretado com cuidado, uma vez que não foram ajustados por fatores importantes, como história familiar e idade na primeira gestação, entre outros.