

Medidas de associação em estudos epidemiológicos: risco relativo e odds ratio

Mário B. Wagner

Doutor em Epidemiologia (Universidade de Londres)
Professor Adjunto, Departamento de Medicina Social,
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Sidia M. Callegari-Jacques

Doutora em Genética (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)
Professora Titular, Departamento de Estatística,
Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Fonte:

Jornal de Pediatria 1998; 74:247-251.

Resumo

Objetivos: Descrever os aspectos essenciais do risco relativo e do odds ratio, incluindo fórmulas para o cálculo de intervalos de confiança. Métodos: Revisão de diversos livros de epidemiologia, bioestatística e artigos selecionados. Resultados: O risco relativo (RR) é uma medida da força da associação entre um fator de risco e o desfecho em um estudo epidemiológico. É definido como sendo a razão entre a incidência entre indivíduos expostos pela incidência entre os não-expostos. É usualmente utilizado em estudos de coorte. O odds ratio é uma estimativa do risco relativo. Possui a mesma interpretação, apesar de ser baseado em uma fórmula diferente. Esta medida é particularmente indicada para estudos de caso-controle. Outras medidas de associação encontradas na literatura epidemiológica e rapidamente definidas neste artigo incluem a razão de prevalências, o risco atribuível, o risco atribuível na população, a fração atribuível na população, a redução do risco relativo e o número necessário a tratar. Conclusão: As medidas de associação baseadas em razões, como o risco relativo e o odds ratio, fornecem dados sobre a força da associação entre o fator em estudo e o desfecho, permitindo que se faça um julgamento sobre uma relação de causalidade. Assim, o risco relativo e o odds ratio são as medidas de escolha para estudarmos os possíveis determinantes das doenças, sendo freqüentemente utilizados em estudos de coorte e de caso-controle, respectivamente. Medidas como a redução do risco relativo e o número necessário a tratar auxiliam na avaliação de estudos de intervenção. Por outro lado, medidas como o risco atribuível e suas frações populacionais são mais úteis em contextos de saúde pública e planejamento de ações de saúde, uma vez que são fundamentais para que se possa avaliar qual o impacto de um fator de risco sobre uma população e quais as possíveis repercussões de sua remoção. Todas estas medidas de associação, com suas características específicas, são instrumentos essenciais para a realização de estudos epidemiológicos analíticos.

Abstract

Objective: To describe the essential aspects of the relative risk and odds ratio, including formulae for confidence intervals. Methods: Review of a number of epidemiology and biostatistics textbooks and selected articles. Results: The relative risk is a measure of the strength of the association between the risk factor and the outcome in an epidemiological study. It is defined as the ratio of the incidence among exposed individuals by the incidence among non-exposed. It is usually calculated in cohort studies. The odds ratio is an estimate of the relative risk. It has the same interpretation, although based in a different formula. This measure of association is particularly suited for case-control studies. Additional measures of association found in the epidemiological literature and defined in this paper include prevalence ratio, attributable risk, population attributable risk, population attributable fraction, relative risk reduction and number needed to treat. Conclusion: Measures of association based on ratios represent the strength of the relationship between the risk factor and the outcome and provide information that can be used to

evaluate causality. Therefore, the relative risk and the odds ratio can be used to study the determinants of disease. These two measures are frequently used in cohort and case-control studies, respectively. Measures such as the relative risk reduction and the number needed to treat are commonly used in intervention trials. On the other hand, attributable risk and its population fractions have an important public health perspective and are essential to evaluate the impact of a risk factor in a population. Measures of association in general are useful tools for analytic epidemiological studies.

Introdução

Em estudos epidemiológicos, é comum se desejar saber se determinadas características pessoais, hábitos ou aspectos do ambiente onde uma pessoa vive estão associados com certa doença, manifestações de uma doença ou outros eventos de interesse do pesquisador. Muitas vezes a pergunta é feita de modo a relacionar as características da pessoa com o **risco** de desenvolver determinado evento¹. Por exemplo, um médico pode querer avaliar se crianças que vivem próximas a linhas de transmissão de alta voltagem têm maior risco de desenvolver distúrbios hematológicos do que crianças que vivem afastadas dessas áreas.

Para estudar uma situação como a exemplificada acima, devemos estar familiarizados com alguns termos básicos utilizados na investigação epidemiológica, como “desfecho” e “fator de risco”. *Desfecho* é o nome usado para designar o evento de interesse em uma pesquisa. O desfecho pode ser o surgimento de uma doença, de um determinado sintoma, o óbito ou outro evento qualquer que acontece no processo de saúde-doença. No exemplo acima, o desfecho é “distúrbios hematológicos”. Já o *fator de risco* (também conhecido como “fator em estudo”) é a denominação usada em Epidemiologia para designar uma variável que se supõe possa estar associada ao desfecho. Muitas vezes, os indivíduos que apresentam o suposto fator de risco são ditos “expostos”. No exemplo citado, o fator de risco é “viver próximo a linhas de transmissão de alta voltagem”. Finalmente, pode-se de modo simplificado considerar *risco* como sendo a probabilidade de um indivíduo apresentar o desfecho (probabilidade de desenvolver distúrbios hematológicos) em um determinado período de tempo. O risco é usualmente avaliado em estudos epidemiológicos através da incidência cumulativa.

Existem algumas medidas de associação que foram desenvolvidas com o objetivo de avaliar a relação entre o fator de risco e o desfecho^{2,3}. Entre essas medidas salientamos o risco relativo (RR) e o *odds ratio* (OR). Apesar de terem um objetivo comum (avaliar associação entre as variáveis “fator de risco” e “desfecho” em estudos epidemiológicos), essas medidas de associação possuem características próprias e devem ser utilizadas de acordo com o delineamento de pesquisa empregado. Existem diversas classificações de delineamentos de pesquisa propostas na literatura que podem ser consultadas para maiores detalhes^{2,4}. Neste artigo será focado o cálculo de estimativas não ajustadas (isto é, que não consideram potenciais fatores de confusão) para RR e OR com seus intervalos de confiança, indicando em que tipo de delineamento cada uma destas medidas é mais utilizada.

Risco Relativo

O risco relativo (RR) estima a magnitude da associação entre a exposição ao fator de risco e o desfecho, indicando quantas vezes a ocorrência do desfecho nos expostos é maior do que aquela entre os não-expostos. O RR é definido como sendo a razão entre a incidência do desfecho nos expostos e a incidência do desfecho nos não-expostos.

Exemplo 1: Barros e colaboradores⁵ estudaram todos os 7392 nascimentos ocorridos em hospitais de Pelotas em 1982. O hábito tabágico da mãe durante a gravidez foi estudado como um potencial fator de risco para o baixo peso ao nascer entre 7226 recém-nascidos. Os dados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Incidência de baixo peso ao nascer em recém-nascidos de Pelotas, RS, segundo o hábito tabágico da mãe durante a gravidez, 1982.

Classificação da mãe	Baixo peso ao nascer			Probabilidade de baixo peso
	Sim	Não	Total	
Fumante	275 (a)	2144 (b)	2419	0,114
Não-fumante	311 (c)	4496 (d)	4807	0,065
Total	586	6640	7226	0,081

Para investigar uma suposta associação entre fator de risco (fumo durante a gravidez) e desfecho (baixo peso ao nascer) Barros e colaboradores realizaram um estudo de coorte. De modo resumido, podemos considerar o estudo de coorte como sendo um delineamento no qual o pesquisador inicialmente seleciona um determinado número de indivíduos a serem acompanhados durante um certo tempo, avaliando-se neles a exposição ao potencial fator de risco e a ocorrência do desfecho (novos indivíduos podem ser incluídos durante o estudo). Em um estudo de coorte pode-se avaliar o risco medindo a incidência cumulativa de um desfecho, através do número de casos (novos) ocorridos durante o tempo de estudo dividido pelo tamanho da população (ou amostra) estudada.

Quando se deseja comparar, em um estudo de coorte como o de Barros e colaboradores, a incidência de um desfecho entre mães expostas (fumantes) com aquela obtida entre mães não-expostas (não-fumantes), usualmente calcula-se o risco relativo (RR). O RR pode ser utilizado tanto para comparar incidências cumulativas como para comparar densidades de incidência. No caso deste exemplo, foram consideradas incidências cumulativas e o RR é calculado do seguinte modo:

$$RR = \frac{\text{risco do desfecho nos indivíduos expostos}}{\text{risco do desfecho nos indivíduos não expostos}} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

Assim, no Exemplo 1 (Tabela 1) o risco relativo é:

$$RR = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)} = \frac{275 / 2419}{311 / 4807} = \frac{0,114}{0,065} = 1,75$$

A variabilidade amostral deste achado pode ser avaliada através de testes de significância ou via intervalos de confiança. Neste artigo daremos preferência à segunda abordagem. Assim, desejando saber se um $RR = 1,75$ representa um efeito presente na população e não apenas na amostra estudada, pode-se calcular um intervalo de confiança para esta estimativa. Para um dado nível de significância, por exemplo $\alpha = 0,05$, o intervalo de confiança representa o intervalo onde deve se encontrar o parâmetro, ou seja, o risco relativo verdadeiro. Se o valor 1 (referente à nulidade de associação) não estiver contido no intervalo, temos uma confiança de $1 - \alpha$ que na

população de onde nossa amostra foi extraída o RR é diferente de 1, sendo, portanto, significativo o achado da amostra.

Para a demonstração do cálculo do intervalo de 95% de confiança do RR, utilizaremos o método da transformação logarítmica descrito por Gardner & Altman, 1989. Este método parte do pressuposto que a distribuição amostral de valores de RR possui uma forma assimétrica do tipo log-normal. Assim, através de uma transformação logarítmica, obtém-se uma curva com forma aproximadamente normal. Utilizando fórmulas análogas às utilizadas para o cálculo do intervalo de confiança para variáveis com distribuição normal, pode-se construir intervalos de confiança para o logaritmo do RR, $\ln RR$ (no caso específico das medidas de associação utilizam-se os logaritmos naturais). Para expressar o intervalo de confiança na escala original do RR, basta obter o anti-logaritmo dos limites encontrados. O anti-logaritmo é escrito na forma $\exp[\ln RR]$ ou $e^{\ln RR}$.

Segundo o método da transformação logarítmica, a fórmula para o cálculo do intervalo de confiança (IC) do RR é

$$IC_{RR} = \exp[\ln(RR) \pm Z_{\alpha} \cdot EP_{\ln(RR)}]$$

onde,

$$EP_{\ln(RR)} = \sqrt{\left[\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} \right] + \left[\frac{1}{c} - \frac{1}{c+d} \right]}$$

e

Z_{α} = limite crítico bi-caudal para distribuição normal.

Substituindo os dados da Tabela 1 na fórmula, temos que

$$\ln(RR) = \ln(1,75) = 0,560$$

$$EP_{\ln(RR)} = \sqrt{\left[\frac{1}{275} - \frac{1}{2419} \right] + \left[\frac{1}{311} - \frac{1}{4807} \right]} = 0,079$$

$$\text{Limite inferior} = \exp[0,560 - 1,96 \cdot 0,079] = \exp[0,405] = 1,50$$

$$\text{Limite superior} = \exp[0,560 + 1,96 \cdot 0,079] = \exp[0,715] = 2,04$$

Desta forma, o risco relativo para a Tabela 1 (e seu intervalo de 95% de confiança) pode ser expresso como

$$RR = 1,75 \text{ (IC95\%: } 1,50 - 2,04\text{)}.$$

A interpretação deste achado é a de que o RR é significativo (o intervalo não contém o valor 1, que indica nulidade de associação), ou seja, a amostra estudada reflete um efeito real do fator de risco na população. Assim, pode-se dizer que o risco de baixo peso para um recém-nascido é aproximadamente 1,8 vezes maior se sua mãe fumar durante a gravidez do que se ela não fumar, sendo que se estima com 95% de confiança que o RR verdadeiro seja um valor entre 1,5 e 2,0. Em outras palavras, como a incidência de baixo peso entre recém-nascidos de mães fumantes é maior do que a incidência de baixo peso entre aqueles filhos de não-fumantes ($RR > 1$), pode-se dizer que há associação entre fumo e baixo peso ao nascer. Isto, naturalmente, sem levar em consideração o efeito de outros potenciais fatores de risco.

Odds Ratio

Em estudos de caso-controle os pacientes são incluídos de acordo com a presença ou não do desfecho. Geralmente são definidos um grupo de casos (com o desfecho) e outro de controles (sem o desfecho) e avalia-se a exposição (no passado) a potenciais fatores de risco nestes grupos.

Devido ao fato de que a montagem deste tipo de estudo baseia-se no próprio desfecho, não se pode estimar diretamente a incidência do desfecho de acordo com a presença ou ausência da exposição, como é usual em estudos de coorte. Isto se deve ao fato de que a proporção casos/controles ou desfecho/não-desfecho é determinada pelo próprio investigador. Assim, a ocorrência de desfechos no grupo total estudado não é regida pela história natural da doença e depende de quantos casos e controles o pesquisador selecionou. Por exemplo, um médico conduz um estudo de caso-controle com 200 crianças moradoras de Porto Alegre: 100 epiléticas e 100 controles. Se tentarmos estimar a ocorrência da doença na população dividindo o número de casos (100) pelo tamanho total do grupo estudado (200), teremos $100/200 = 0,5$. Esta fração certamente não corresponde a incidência ou mesmo prevalência da epilepsia em nosso meio.

Apesar de não se poder estimar diretamente as incidências da doença (desfecho) entre expostos e não-expostos em estudos de caso-controle, é possível, entretanto, estimar a razão destas incidências, ou seja, o RR. Para isto, a fórmula utilizada para calcular o RR em um estudo de coorte deve ser adaptada para ser aplicada em um estudo de caso-controle. Isto se deve ao fato de que se o desfecho for suficientemente raro na população (aproximadamente 10% ou menos), o RR pode ser estimado em estudos de caso-controle através da razão dos “odds” de exposição entre casos e controles. Esta quantidade é freqüentemente denominada *odds ratio*.

A expressão “odds” não possui equivalente em português. Desta forma, alguns epidemiologistas referem-se ao *odds ratio* como “razão de chances”, “razão de produtos cruzados” ou ainda “razão de odds”. Em vista disso, optamos por ficar com o termo original.

A fórmula do odds ratio (OR) segue abaixo:

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Substituindo com os valores da Tabela 1 temos que

$$OR = \frac{275/311}{2144/4496} = \frac{275 \times 4496}{2144 \times 311} = 1,85$$

Utilizando-se um mesmo grupo de dados, o valor obtido para a medida de associação pela fórmula do OR é geralmente maior do que aquele que se obtém através da fórmula tradicional do RR. No entanto, pode-se dizer que para os dados da Tabela 1, o $OR = 1,85$ é uma aproximação razoável para $RR = 1,75$. À medida que o evento mensurado é mais raro esta aproximação torna-se progressivamente mais acurada.

De modo semelhante ao RR, avalia-se a variabilidade amostral do OR através do cálculo de intervalos de confiança. Assim, também aceita-se que valores amostrais de OR apresentem uma distribuição log-normal, que é normalizada com a transformação logarítmica. Segundo o método de Woolf⁶, a fórmula proposta para o OR é:

$$IC_{OR} = \exp[\ln(OR) \pm Z_{\alpha} \cdot EP_{\ln(OR)}]$$

onde,

$$EP_{\ln(OR)} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

e

Z_{α} = limite crítico bi-caudal para distribuição normal.

Substituindo os dados da Tabela 1 na fórmula temos que

$$\ln(OR) = \ln(1,85) = 0,615$$

$$EP_{\ln(OR)} = \sqrt{\frac{1}{275} + \frac{1}{2144} + \frac{1}{311} + \frac{1}{4496}} = 0,087$$

$$\text{Limite inferior} = \exp[0,615 - 1,96 \cdot 0,087] = \exp[0,444] = 1,56$$

$$\text{Limite superior} = \exp[0,615 + 1,96 \cdot 0,087] = \exp[0,786] = 2,19$$

Desta forma, o odds ratio para a Tabela 1 pode ser expresso como

$$OR = 1,85 \text{ (IC95\%: 1,56 - 2,19),}$$

onde a interpretação do OR é a mesma que para o RR.

Quando o RR é menor do que 1

Em algumas situações o RR (ou OR) pode apresentar um valor menor do que 1 e a interpretação deste fato deve ser diferente daquela exposta anteriormente. Suponha que um investigador testou a eficácia de uma vacina em 400 crianças. Entre as 200 crianças que receberam a vacina, 3 (1,5%) manifestaram a doença, enquanto que nas 200 que receberam placebo, 13 (6,5%) tiveram a doença. O RR resultante da comparação entre estes dois grupos foi de 0,23 (IC95%: 0,07 - 0,80).

Este achado mostra que crianças vacinadas apresentaram um risco que corresponde a 23% do risco calculado para as crianças que receberam placebo, indicando que a vacinação é um fator de proteção para a ocorrência do desfecho. Como o intervalo de confiança não envolve o valor 1 (que indica não-associação) este achado é significativo e sugere um efeito protetor real da vacina na população.

Outras medidas de associação

Abaixo são mencionadas algumas outras medidas de associação que podem ser encontradas em estudos epidemiológicos.

a) Razão de prevalências (RP): Em estudos onde se mede prevalência ao invés de incidência (como no caso de estudos transversais), pode-se usar a razão de prevalências (RP) como medida de associação. A RP possui fórmula semelhante ao RR e seus intervalos de confiança são calculados do mesmo modo.

b) Risco atribuível (RA): O RA mede o excesso da ocorrência de desfecho entre os expostos em comparação com os não-expostos ($RA = I_{EXPOSTOS} - I_{NÃO-EXPOSTOS}$, sendo I=incidência). Adicionalmente, o risco atribuível na população ($RAp = RA \times$ prevalência de pessoas expostas ao fator de risco na população) e a fração atribuível na população ($FAp = RAp /$ incidência da doença na população) são utilizados para avaliar o impacto de fatores de risco na ocorrência do desfecho em populações².

c) Redução de risco relativo (RRR) e número necessário a tratar (NNT): São medidas muito utilizadas em estudos terapêuticos. O RRR determina, em termos percentuais, que redução o tratamento provoca na ocorrência do desfecho no grupo tratado quando comparado com o grupo controle. Já o número necessário a tratar, que é definido como $NNT=1/(I_{CONTROLES} - I_{TRATADOS})$, informa quantos indivíduos devem ser tratados para que se possa evitar a ocorrência de um evento. Assim, quanto melhor o tratamento, menor o NNT⁷.

Considerações finais

As medidas de associação baseadas em razões (RR e OR) fornecem dados sobre a força da associação entre o fator em estudo e o desfecho, permitindo que se faça um julgamento sobre uma relação de causalidade. Assim, RR e OR são as medidas de escolha para estudarmos os possíveis determinantes das doenças, sendo freqüentemente utilizados em estudos de coorte e de caso-controle, respectivamente. Medidas como a RRR e o NNT auxiliam na avaliação de estudos de intervenção. Por outro lado, medidas como o risco atribuível e suas frações populacionais possuem uma perspectiva de saúde pública e planejamento de ações de saúde, uma vez que são fundamentais para que se possa avaliar qual o impacto de um fator de risco sobre uma população e quais as possíveis repercussões de sua remoção. Enfim, estas medidas de associação com suas características específicas são instrumentos essenciais para a realização de estudos epidemiológicos analíticos.

Referências

1. Armitage P & Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford: Blackwell Scientific, 1987.
2. Hennekens C & Buring J. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown, and Co, 1987.
3. Kahn HA & Sempos CT. *Statistical Methods in Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1989.
4. Kramer M. *Clinical Epidemiology and Biostatistics: A Primer for Clinical Investigators and Decision-Makers*. London: Springer-Verlag, 1988.
5. Barros F, Victora CG, Grazoto JA, Vaughan JP, Lemos Jr AV. Saúde perinatal em Pelotas, RS, Brasil: Fatores sociais e biológicos. *Rev Saúde Pública* 1984; **18**: 301-312.
6. Gardner M & Altman D. *Statistics with Confidence: Confidence Intervals and Guidelines*. London: British Medical Journal Publications, 1989.
7. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.