

### 30. Risco relativo (*relative risk*), razão de chances (*odds ratio*) e razão de riscos (*hazard ratio*)

François Noël, junho 2022  
(revisado por Álvaro Vigo, UFRGS)

Em época de pandemia da COVID-19, quantas vezes tivemos que nos debruçar sobre estudos avaliando a [eficácia ou efetividade](#) de um antiviral ou de uma vacina? Como eram feitas tais avaliações? Quais medidas foram usadas e o que elas significam?

De antemão podemos avisar que existem algumas confusões no uso (ou interpretação) destas medidas de eficácia na literatura internacional (Castro e cols., 2019; George e cols., 2021; Spruance e cols., 2004) sendo ainda pior a situação quando se traduz os termos técnicos para o português, como veremos abaixo. Nota-se que alguns autores brasileiros acham melhor usar os termos ingleses para evitar confusão, enquanto outros recomendam usar os termos em português, mas seguidos da sigla (acrônimo) dos termos ingleses, em parênteses, o que nos parece o mais adequado.

#### 1. Risco relativo (*Relative Risk, Risk Ratio: RR*)

Muitos estudos avaliaram o **risco relativo** (RR) que não é nada mais do que uma razão de probabilidades, ou incidências, como mostramos a seguir.

- Considerando a tabela abaixo onde os números (A e C) de eventos (por exemplo, mortes decorrentes de COVID-19) são observados no grupo tratado (de tamanho  $n_1 = A+B$ ) e no grupo controle ( $n_2 = C+D$ ), o risco relativo (RR) é calculado da seguinte forma:

$$RR = [A/(A+B)] / [C/(C+D)] \quad \text{equação 1}$$

Grupo	Evento	Sem evento
Tratamento	A	B
Controle	C	D

Assim sendo, o risco relativo nos informa a razão entre a probabilidade de um evento ocorrer no grupo de tratamento  $[A/(A+B)]$  e no grupo controle  $[C/(C+D)]$ . O risco relativo é uma ferramenta estatística poderosa e bastante fácil de entender, pois mostra diretamente se um tratamento tem um efeito (George e cols., 2020).

- Como interpretar o risco relativo? Por ser uma razão e expressar quantas vezes mais provável é o desfecho no grupo tratado, um RR de 0,7, por exemplo, significa que "Aqueles que foram tratados tiveram 0,7 vezes o risco de apresentar o desfecho em comparação com aqueles que não foram tratados". Neste caso, é também correto (e mais intuitivo) dizer que a **eficácia relativa**  $[(1-RR) \times 100]$  da intervenção foi de 30% já que "Aqueles que foram tratados tiveram 30% menos risco de apresentar o desfecho em comparação com aqueles que não foram tratados".

### Limitações ao uso e/ou interpretação do risco relativo

- O RR pode ser estimado somente quando as informações sobre o status do desfecho são geradas utilizando delineamentos epidemiológicos que envolvem o acompanhamento de indivíduos ao longo do tempo, aferindo-se a presença ou ausência da doença ao final do período de acompanhamento como nos estudos de coorte, caso-controles e [ensaios clínicos controlados e randomizados](#) (ECCR). Ao contrário dos ECCRs, considerados padrão ouro para estimar efeitos de tratamento, os outros delineamentos são suscetíveis à confusão, razão pela qual análises ajustadas (mais sofisticadas) devem ser utilizadas para estimar o risco relativo nestes casos.

- Quando os tempos de acompanhamento são diferentes entre os indivíduos, devemos utilizar métodos de regressão, como a regressão de Cox que estima uma medida de associação (ou de efeito, no caso de ECCR) chamada de razão de hazards (*Hazard Ratio*, HR – vide item 3).

- Relatar apenas o RR pode exagerar ou minimizar a repercussão clínica do tratamento. De fato, comparem a situação onde um RR de 0,5 é decorrente de riscos muito baixos (ex. risco de 0,05% no grupo tratado vs. 0,1% no grupo controle) com outra situação, na qual o mesmo RR é obtido apesar dos riscos serem bem maiores (ex. risco de 45% no grupo tratado vs. 90% no grupo controle): o impacto do tratamento na saúde pública será muito diferente apesar do tratamento ter a mesma eficácia relativa.

Assim, é importante ressaltar que a eficácia relativa não expressa a magnitude do impacto da intervenção. Uma medida alternativa para avaliar a magnitude do impacto e dos custos da intervenção é o **número necessário a tratar** (NNT), que representa o número de sujeitos que necessitam receber a intervenção para prevenir o desenvolvimento de um caso de doença ou óbito. (Szklo & Nieto, 2019). O NNT é definido pelo inverso da redução absoluta de risco (RAR), em inglês *Absolute Risk Reduction* (ARR), ou seja,

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{RAR}} = \frac{1}{R_{\text{Controle}} - R_{\text{Tratado}}}. \quad \text{equação 2}$$

- Assim, muitos autores enaltecem a importância de relatar o **risco absoluto** dos dois grupos, além do RR, para melhor contextualizar o impacto da doença e do tratamento.

### 2. Razão de chances (ou razão de odds) – Odds ratio (OR)

Por outro lado, muitos estudos clínicos utilizam a razão de chances (*odds ratio*, OR), outra medida de associação também muito amplamente utilizada em epidemiologia (Schmidt & Kohlmann, 2008), apesar de ter uma interpretação bem menos intuitiva do que a eficácia relativa, como mostrado a seguir:

Considerando o caso descrito na tabela acima, temos primeiro que definir uma chance (*odds*) como sendo a probabilidade de ocorrência do evento (ou exposição) dividida pela probabilidade da não ocorrência do mesmo evento:

Chance (*odds*) no grupo tratado =  $[A/(A+B)] / [B/(A+B)]$  *equação 3*

Chance (*odds*) no grupo controle =  $[C/(C+D)] / [D/(C+D)]$  *equação 4*

Assim sendo, a **razão de chances** (OR) é calculada dividindo (3) por (4), o que dá:

$$\text{OR: } (A/B) / (C/D) \quad \textit{equação 5}$$

Os ORs são frequentemente interpretados como se fossem equivalentes a RRs, enquanto eles sempre superestimam os RRs (Schmidt & Kohlmann, 2008).

- Se esta medida é pouco intuitiva, porque será então que ela é bastante usada em pesquisa clínica? Há três razões para isso: 1. Não sofre das limitações que existem para medição de risco relativo como, por exemplo, no caso de estudos de caso-controle, ou seja, pode ser estimada com dados gerados por qualquer delineamento epidemiológico (George e cols., 2020); 2. Muitos softwares estatísticos usados em pesquisa clínica ofereciam apenas esta opção de medida de associação (Schmidt & Kohlmann, 2008). Com o amplo desenvolvimento de procedimentos computacionais nos anos recentes, naturalmente essa justificativa não é mais válida. 3. Em estudos observacionais, análises ajustadas são necessárias para obter estimativas de associação não viesadas, o que é geralmente feito através do modelo de regressão logística, mesmo com a limitação de estimar razão de chances em vez de risco relativo.

### **3. Razão de riscos (instantâneos) ou razão de hazards (*Hazard ratio*, HR)**

O risco instantâneo (hazard) é uma medida de risco baseada em velocidade, em um ponto da curva temporal (por isso, seria importante sempre usar o adjetivo “instantâneo”, o que infelizmente é pouco usado na prática). O risco no tempo  $t$  é definido como o limite da seguinte expressão, quando o intervalo de tempo ( $\Delta t$ ) tende a zero e, portanto, traz uma informação sobre a taxa/velocidade com a qual aparece o evento em um determinado intervalo de tempo:

$$\text{Probabilidade de um evento no intervalo } [t, t+\Delta t) / \Delta t \quad \textit{equação 6}$$

Assim sendo, a razão de riscos instantâneos (HR) descreve a razão das taxas de risco do evento (desfecho) em um determinado momento, definidas em cada um dos grupos sendo comparados (tratamento vs. controle). O HR pode ser estimado pelo modelo de regressão de Cox que tem a vantagem de usar todas as informações disponíveis, incluindo pacientes que não completam o estudo (Spruance e cols., 2004).

O HR é muito utilizado em curvas de sobrevivência que mostram a progressão temporal de algum evento dentro de um grupo, como a morte quando se avalia a eficácia de um tratamento, ou a contração de uma doença quando se avalia a eficácia de uma vacina. O HR é também usado em ensaios terapêuticos onde a questão é de saber até que ponto o tratamento pode encurtar a duração da doença (ou de hospitalização por causa da COVID-19, por exemplo) (Spruance e cols., 2004). Constata-se que hoje em dia o uso de HR virou um padrão como medida de

eficácia/efetividade e é usualmente interpretado de forma similar ao risco relativo, apesar das suas diferenças intrínsecas. De fato, o HR pode ser enganoso se usado para avaliar a quantidade de benefício do tratamento já que um HR relativamente grande pode corresponder a um pequeno efeito do tratamento (Spruance e cols., 2004).

### **Conclusão: uso e diferenças entre RR, OR e HR**

Para concluir é importante frisar que a métrica a ser utilizada depende do delineamento do estudo e da análise estatística empregada (Castro e cols., 2019). A razão de riscos instantâneos (HR) difere do risco relativo (RR) e da razão de chances (OR) em que RR e OR são cumulativos ao longo de um estudo inteiro enquanto o HR diz respeito à taxa de mudança (George e cols., 2021). A tabela abaixo resume didaticamente algumas características e diferenças entre as três métricas discutidas nesta matéria (George e cols., 2021).

	<b>RR</b>	<b>OR</b>	<b>HR</b>
<b>Uso</b>	Informa como uma intervenção muda um risco (causalidade ou associação)	Diz se existe uma associação entre uma intervenção e um desfecho (associação)	Informa como uma intervenção altera a taxa de ocorrência de um evento
<b>Limitações</b>	O desenho do estudo deve representar bem a população. - Não pode ser usado em estudos de caso-controlado, nem em estudos transversais	Pode ser aplicado em todos os casos, mas nem sempre é uma estatística útil em si - Superestima os riscos relativos	Para ser útil, a taxa de mudança nos dois grupos deve ser relativamente consistente
<b>Linha do tempo</b>	Estático: não considera taxas - Resume um estudo geral	Estático: não considera taxas - Resume um estudo geral	Baseado em taxas - Fornece informações sobre a forma como um estudo progride no tempo

### **Referências**

- Castro S.M.J., Mancuso A.C.B., Leotti V.B., Hirakata V.N., Camey S.A. Bioestatística e epidemiologia: perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem. *Clin. Biomed. Res.* 39(3): 258-265, 2019.
- George A., Stead T.S., Ganti L. What's the Risk: Differentiating Risk Ratios, Odds Ratios, and Hazard Ratios? *Cureus* 12(8): e10047, 2020.
- Schmidt C.O. & Kohlmann T. When to use the odds ratio or the relative risk? *Int. J. Public Health* 53: 165–167, 2008.
- Szklo M. & Nieto J. *Epidemiology Beyond the Basics*. Fourth Edition. Jones & Bartlett Learning, Burlington, MA, 2019.
- Spruance S.L., Reid J.E., Grace M., Samore M. Hazard Ratio in Clinical Trials. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48(8): 2787-2792, 2004.