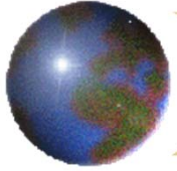


# *RISCO*

*em epidemiologia e ciências da saúde*



## *Factor de risco*

Um factor (ou “exposição”) que se suspeita estar associado a uma doença, no sentido em que a sua presença aumenta a probabilidade de doença

Pode ser:

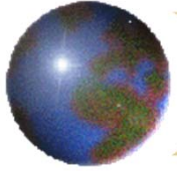
Comportamental

Genético

Ambiental

Social

Etc.



# *Lógica epidemiológica-clínica*

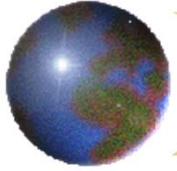
1. Suspeita de que a exposição a um factor pode influenciar a ocorrência de uma doença, devido a...
  - Observações da prática clínica
  - Observação da distribuição da incidência no espaço/tempo
  - Especulação teórica
2. Formulação de uma hipótese
3. Condução de estudos analíticos  
Testa-se hipótese sobre a associação entre factor e doença

#### 4. Progressão do estudo:

*Existe ou não associação ?*

*Medir a associação*

*Testar se é (estatisticamente) significativa.*



# *Risco*

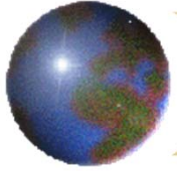
Risco é uma probabilidade e está, portanto, contido no intervalo  $[0, 1]$

*Mais concretamente...*

**Risco** é a probabilidade de ocorrência de um acontecimento considerado indesejável, num intervalo de tempo e/ou num contexto específico

Em Ciências da Saúde,

“acontecimento indesejável”  $\cong$  ser infectado e/ou desenvolver doença.  
contexto  $\cong$  exposição a um factor de risco.



## Como medir o risco ?



ILL, SICK

### Exemplo

60% dos participantes que comeram marisco num jantar contraíram salmonelose

Significa isto que:

- 1 - A probabilidade de comer marisco no jantar e contrair salmonelose é 0.6 ?
- 2 – Comer marisco é um factor de risco para a salmonelose ?

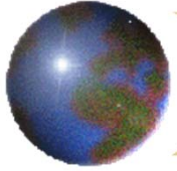
1 – Sim

se uma pessoa inquirida aleatoriamente nos disser que comeu marisco, a probabilidade de ter contraído salmonelose é 0.6

$$\text{Risco} = (\text{número dos expostos que adoeceu}) / (\text{número exposto ao factor de risco}) = 0.6$$

2 – Não necessariamente.

Suponhamos que 60% dos que NÃO comeram marisco também contraíram salmonelose ... Comer marisco já não parece tão arriscado !



## *Risco relativo (RR)*

### **Conclusão:**

É necessário comparar o risco dos que comeram marisco com o risco dos que não comeram

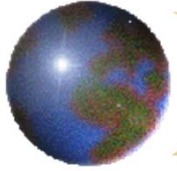
$$\text{Risco relativo (RR)} = \text{risco}_{\text{expostos}} / \text{risco}_{\text{n\~{a}o-expostos}}$$

Quociente entre o risco dos que foram expostos ao (potencial) factor de risco e o risco dos que não foram expostos

Se  $RR > 1$  o factor aumenta o risco

Se  $RR < 1$  o factor tem efeito “protector” (diminui o risco)

Se  $RR = 1$  o factor é indiferente



## Organização dos cálculos

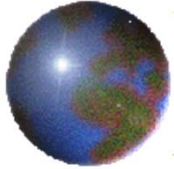
<i>Factor de risco</i>	Estado de doença		<i>Total</i>
	<i>Doente</i>	<i>não doente</i>	
Exposto	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
não exposto	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
Total	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>n</i>

Total da amostra

Tabela de Contingência bidimensional, 2 x 2

Bidimensional porque tem 2 variáveis ditas categóricas  
(Ser exposto ou não; adoecer ou não)

2 x 2 - Porque cada variável tem duas classes ou categorias



## Cálculos

	<i>Doente</i>	<i>não Doente</i>	<i>Total</i>
Exposto	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
não Exposto	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
Total	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>n</i>

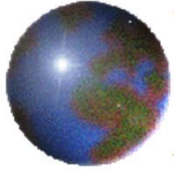
Risco para os expostos =  $a/(a+b)$

Risco para os não expostos =  $c/(c+d)$

**Risco relativo**

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$





# Exemplo

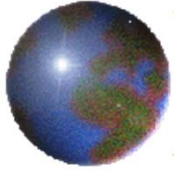


	<i>Doente</i>	<i>não doente</i>	<i>Total</i>
Comeu	60	40	100
não comeu	20	35	55
TOTAL	80	75	155

Risco para os expostos :  $60/100 = 0.6$   
Risco para os não expostos :  $20/55 = 0.36$

$$RR = 0.6/0.364 = 1.65$$

Quem comeu tem uma probabilidade 1.65 vezes maior de adoecer que quem não comeu  
Quem comeu tem um risco 1.65 maior de adoecer



## Cálculos

	<i>Doente</i>	<i>não Doente</i>	<i>Total</i>
Exposto	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
não Exposto	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
Total	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>n</i>

Risco para os expostos =  $a/(a+b)$

Risco para os não expostos =  $c/(c+d)$

**Risco relativo**

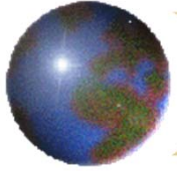
$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)} \quad [1]$$

Se  $n$  for uma amostra, [1] é uma **estimativa** do verdadeiro valor de RR na população

Quão maior que 1 tem a estimativa de ser para ser considerada “significativa “ ?

Já agora,  $a/(a+b)$  também é uma **estimativa** do verdadeiro risco dos expostos

$c/(c+d)$  também é uma **estimativa** do verdadeiro risco dos não expostos



## *Intervalo de confiança para o risco*

Construir um **Intervalo de Confiança (IC)** dentro do qual deve estar o verdadeiro risco com elevada probabilidade (em geral adopta-se 95%)

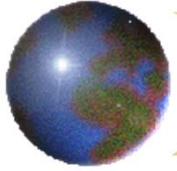
Um IC a 95% para o risco ( $r$ ) é dado por,

$$r \pm 1.96 \sqrt{\frac{r(1-r)}{n}}$$

↓

1.96 é o quantil da Normal que delimita dos dois lados da curva a área  $\alpha = 5\%$

Este procedimento pode ser feito para  $r_{\text{expostos}}$  e  $r_{\text{não expostos}}$



## *Intervalo de confiança para o RR*

O IC para o RR é um pouco mais complicado

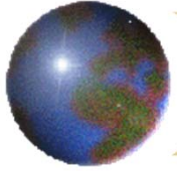
$$\hat{e}(\ln \hat{RR}) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$$

o IC para RR:

$$LI = e^{\ln \hat{RR} - 1.96 \hat{e}(\ln \hat{RR})} \quad \text{Limite inferior}$$

$$LS = e^{\ln \hat{RR} + 1.96 \hat{e}(\ln \hat{RR})} \quad \text{Limite superior}$$

Se o IC **não** incluir 1, há 95% probabilidade de o factor ser mesmo de risco (ou de protecção)



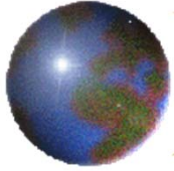
## *Associação estatisticamente significativa*



IC do RR  $> 1$  indica associação estatisticamente significativa entre factor de risco e doença, mas...

NÃO implica que o factor de risco seja a **causa** da doença

associação, correlação  $\neq$  causalidade

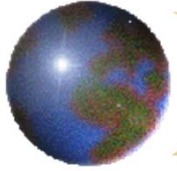


# Exercício

Numa aldeia sem água canalizada, surgem em poucas semanas vários casos de cólera que despertam a atenção das autoridades. Um investigador enviado ao local, suspeita que a origem da doença está na água de um poço e escolhe *aleatoriamente* 40 pessoas, às quais pergunta se usaram ou não o poço recentemente e se adoeceram ou não. Os resultados resumem-se na seguinte tabela,

<i>Factor de risco</i>	<i>Estado de doença</i>		<i>Total</i>
	<i>Doente</i>	<i>não doente</i>	
Usou o poço	8	10	18
não usou o poço	2	20	22
Total	10	30	40

- Qual é o risco de adoecer nesta aldeia ? Construa um IC a 95% para este risco.
- Qual é o risco de usar o poço e adoecer ?
- Qual é o RR e o OR de quem usou o poço adoecer ?
- Construa IC's a 95% para o RR e o OR
- Existe associação entre beber do poço e adoecer ? A água do poço é a causa da doença ?



## *Outra medida de associação: odds*

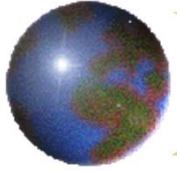
Por vezes os investigadores expressam a ocorrência de doenças em termos de *odds*

Risco = N<sup>o</sup> de ocorrências “favoráveis” / Total de ocorrências

Explo: N<sup>o</sup> que comeu marisco e adoeceu / N<sup>o</sup> total que comeu marisco

*Odds* = N<sup>o</sup> ocorrências “favoráveis” / N<sup>o</sup> ocorrências “desfavoráveis”

Explo: N<sup>o</sup> que comeu marisco e adoeceu / N<sup>o</sup> que comeu marisco e não adoeceu



## *Exemplos*

Nesta disciplina há 20 alunos inscritos

Se eu escolher um aluno aleatoriamente, qual a probabilidade de seres tu ?

$$\text{Risco (probabilidade)} = 1/20 = 0.05$$

$$\text{Odds} = 1/19 = 0.053$$

Em 100 alunos da UAlg , 60 tiveram gripe em 2010

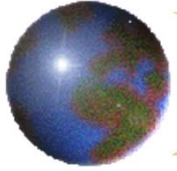
Qual o risco e o odds de ter gripe ?

$$\text{Risco (probabilidade)} = 60/100 = 0.6$$

$$\text{Odds} = 60/40 = 1.5$$

*Não é uma probabilidade*





## “Odds”, “Odds Ratio” (*“excedências”, “razão de excedências”*)

	<i>Doente</i>	<i>não Doente</i>	<i>Total</i>
Exposto	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
não Exposto	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
Total	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>n</i>

$$\text{Odds} = \frac{\text{número de vezes que acontecimento ocorre}}{\text{número de vezes que não ocorre}}$$

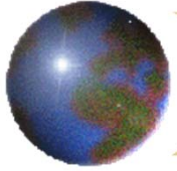
$$\begin{aligned}\text{Odds para os expostos} &= a/b \\ \text{Odds para os não expostos} &= c/d\end{aligned}$$

**Odds ratio (OR)**

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

Se  $OR > 1$  o factor aumenta mesmo o risco

Se  $OR < 1$  o factor tem efeito “protector” (diminui o risco)



## *Intervalo de confiança para o OR*

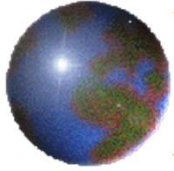
$$\hat{e}(\ln OR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Um IC a 95% para o OR é dado por,

$$LI = e^{\ln OR - 1.96 \hat{e}(\ln OR)}$$

$$LS = e^{\ln OR + 1.96 \hat{e}(\ln OR)}$$

Se o IC **não** incluir 1, há 95% probabilidade de o factor ser mesmo de risco (ou de protecção)



## RR ou OR ?

	Doente	não Doente	Total
Exposto	$a$	$b$	$a+b$
não Exposto	$c$	$d$	$c+d$
Total	$a+c$	$b+d$	$n$

Risco é uma probabilidade

Odds não é uma probabilidade

$$a/(a+b) \in [0,1]$$

$$a/b \in [0, +\infty[$$

**Damos preferência ao risco, mas...**

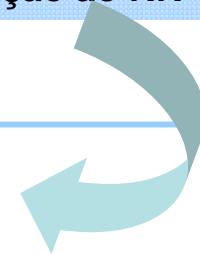
Nos estudos caso-controlo não se pode usar RR

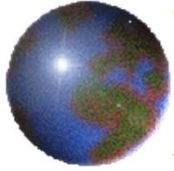
Contudo,

**O OR é frequentemente uma boa aproximação ao RR**

Se a doença for rara,  $a$  e  $c$  são muito pequenos

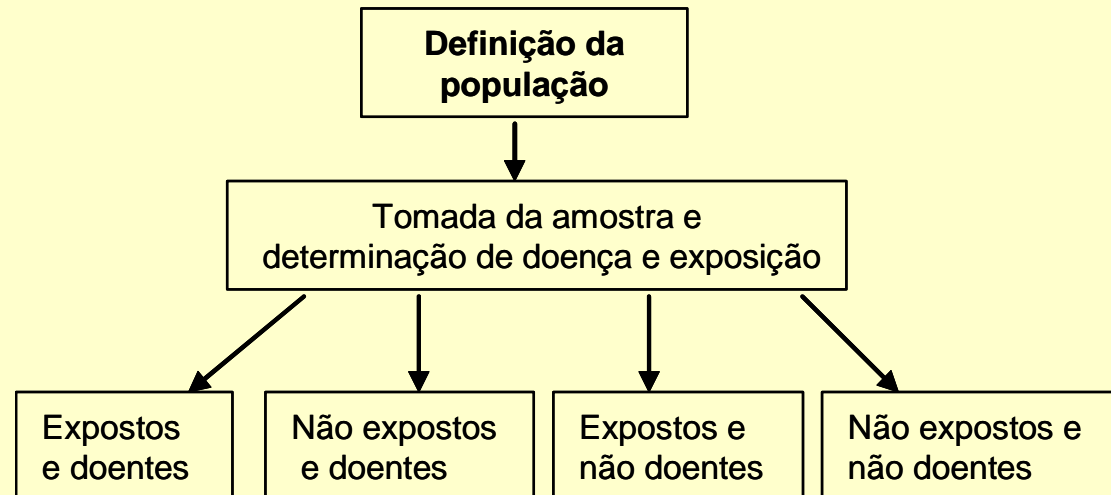
$$\frac{a/b}{c/d} \approx \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

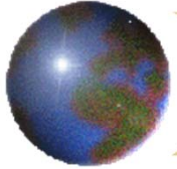




## *Estudos transversais (cross-sectional)*

- Uma única amostra tomada na população
- Durante espaço de tempo relativamente curto
- Mede-se simultaneamente – prevalência da doença e exposição ao factor risco





## Exercício

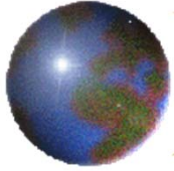
Um estudo clássico de Doll and Peto (1976) sobre os médicos britânicos masculinos, determinou que as taxas de mortalidade por cancro do pulmão e por doença coronária eram, respectivamente, 150 por 100 mil e 1082 por 100 mil. Os autores estimaram a proporção de fumadores e de não fumadores entre os mortos, para as duas causas de morte. A tabela abaixo resume os resultados,

	Taxa de mortalidade (por 100 mil)	
	cancro pulmão	doença coronária
fumadores	140	669
não fumadores	10	413
	150	1082

de Doll and Peto. 1976. *Br Med J* 2:1525-1536

Tome a taxa de mortalidade como uma medida de risco e responda,

- Qual é o RR dos fumadores, relativamente aos não fumadores, para o cancro do pulmão ? e para a doença coronária ?
- Qual é o risco atribuível para cada uma das doenças ?
- Compare o RR e o risco atribuível devido ao tabaco entre as duas doenças e suponha que um dia, por pura magia, conseguia que os médicos deixassem de fumar. Espera com isso evitar mais mortes por cancro do pulmão ou por doença coronária ? porquê ?



# *Confundimento*

## Variável de confundimento

Uma variável externa, não tida em consideração no estudo e que se distribui de forma diferente entre expostos e não-expostos. Provoca diferente ocorrência de doença entre expostos e não-expostos, (independentemente do efeito do factor de risco sob estudo).

Pode promover associação onde esta não existe, ou pode mascarar a associação onde esta existe.





## Confundimento: exemplo

Factor de risco	Estado de doença		Risco
	Doente	não doente	
Exposto	81	29	0,736
não exposto	28	182	0,133
RR			5,52

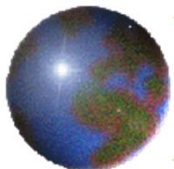
Quando a variável C é ignorada, existe forte associação doença-factor (RR=5.52)

Factor de risco	Tem C			Não tem C		
	Doente	não doente	Risco	Doente	não doente	Risco
Exposto	1	9	0,100	80	20	0,800
não exposto	20	180	0,100	8	2	0,800
RR	1,000			1,000		

Mas veja-se o que acontece quando C é tida em atenção !

Os indivíduos com C são mais comuns entre os não expostos

Os indivíduos sem C são mais comuns entre os expostos



## Associação doença-variável C

Factor de risco	Tem C			Não tem C		
	Doente	não doente	Risco	Doente	não doente	Risco
Exposto	1	9	0,100	80	20	0,800
não exposto	20	180	0,100	8	2	0,800
RR			1,000			1,000

Factor de risco	Doente	não doente	Risco
Tem C	21	189	0,100
não tem C	88	22	0,800

A associação era entre C e a doença

Como obter uma estimativa global de RR na tabela completa ?

- Método de Mantel-Haenszel -