

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/237604917>

# Risco Relativo, Risco Absoluto e Número Necessário Tratar: Conceitos Básicos (7)

## Article

---

CITATIONS

0

READS

2,613

## 1 author:



[António Vaz Carneiro](#)

University of Lisbon

212 PUBLICATIONS 1,854 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Pediatric Cochrane Corners [View project](#)



Dignity Therapy Research [View project](#)

# Risco Relativo, Risco Absoluto e Número Necessário Tratar: Conceitos Básicos [7]

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (1): 83-87

## RESUMO

Os benefícios das intervenções terapêuticas, sejam elas farmacológicas, cirúrgicas, psicológicas, etc., são habitualmente definidos em ensaios clínicos. O desenho dos ensaios clínicos que testam intervenções farmacológicas envolve a definição de um grupo de controlo (placebo ou substância activa), que se vai comparar a um ou mais grupos experimentais (substâncias activas). A definição dos benefícios ou danos encontrados é obtida pelas chamadas medidas de associação, que habitualmente incluem a redução do risco relativo (RRR), a redução do risco absoluto (RRA) e o número necessário tratar (NNT). Neste primeiro de um grupo de artigos sobre conceitos metodológicos básicos para análise da literatura científica, iremos apresentar - de maneira propositadamente simples - os conceitos de RRR, RRA e NNT, utilizando exemplos de estudos publicados. De posse destes conceitos, poderá o leitor analisar individualmente a literatura médica e tomar decisões baseadas nesta.

### Palavras-Chave

Redução do risco relativo; Redução do risco absoluto; Número necessário tratar; Medidas de associação; Ensaios clínicos; Medicina baseada na evidência.

## ABSTRACT

### Relative risk, absolute risk and number needed to treat: Basic concepts

The benefits of therapeutic interventions, whether pharmacologic, surgical, psychological, or others, are usually determined through clinical trials. The design of such trials involves the definition of a control group (placebo or active agent), which will be compared to one or more experimental groups (active agents). Benefits and/or harms are identified using so-called measures of association, including relative risk reduction (RRR), absolute risk reduction (ARR) and number needed to treat (NNT). This is the first of several papers on basic methodological concepts for analysis of the medical literature. We will present the concepts of RRR, ARR and NNT in a deliberately simple fashion, using published studies. On the basis of this knowledge the reader will be able to analyze the literature and make decisions based on it.

### Key words

Relative risk reduction; Absolute risk reduction; Number needed to treat; Measures of association; Clinical trials; Evidence-based medicine.

## INTRODUÇÃO

A compreensão dos efeitos - benéficos ou prejudiciais - de uma intervenção terapêutica (ou preventiva) através da análise dos resultados de um ensaio clínico, deve basear-se no que tem sido classicamente designado como as medidas de associação. São estas o risco relativo (RR) e o

## INTRODUCTION

Understanding of the effects - beneficial or harmful - of a therapeutic or preventive intervention through analysis of the results of a clinical trial should be based on what are commonly known as measures of association. These include relative risk (RR) and

risco absoluto (RA) - com as suas respectivas reduções - a redução do RR (RRR), a redução do RA (RRA) e o número necessário tratar (NNT)<sup>(1,2)</sup>.

Neste artigo iremos, de maneira muito sintética, apresentar e discutir a interpretação dos resultados de um ensaio clínico relacionados com resultados dicotómicos, isto é, que estão presentes ou ausentes em cada um dos doentes. O leitor interessado em aprofundar estes conceitos poderá consultar alguns textos de referência<sup>(3-13)</sup>.

## MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO EM ENSAIOS CLÍNICOS

As medidas de associação são assim designadas por correlacionarem o tratamento, por exemplo um novo medicamento, com um ou mais *outcomes* (resultados) clínicos, por exemplo a mortalidade global ou a morbilidade (taxas de acidentes vasculares cerebrais, de eventos coronários, etc.)<sup>(3, 7-9, 14, 15)</sup>.

Os cálculos necessários para derivar o RR e o RA, assim como um conjunto de outras variáveis, baseiam-se na construção de uma tabela (chamada de contingência) 2 X 2.

### A tabela 2 X 2

Classicamente, uma tabela de 2 X 2 de estudos de intervenções compara a exposição (tratamento) e o resultado (*outcome*) da seguinte forma:

Como exemplo prático, utilizaremos o ensaio CIBIS II, que estudou o benefício do bisoprolol na

**Quadro I.** Medidas de associação em ensaios clínicos com *outcomes* dicotómicos

**Table I.** Measures of association in clinical trials with dichotomous outcomes

		Resultado ( <i>outcome</i> ) / Outcome	
Exposição	Exposure	Presente (sim) Present (yes)	Ausente (não) Absent (no)
Sim	Yes	a	b
Não	No	c	d

Definições (caso em que a intervenção é benéfica)  
 RA ou taxa de eventos no grupo de controlo (TEC) =  $c / (c + d)$   
 RA ou taxa de eventos no grupo experimental (TEE) =  $a / (a + b)$   
 $RRA = [c / (c + d)] - [a / (a + b)]$   
 Número necessário tratar =  $1 / RRA$   
 $RR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)] = TEE / TEC$   
 $RRR = [c / (c + d)] - [a / (a + b)] / [c / (c + d)] = (TEC - TEE) / TEC$

Definitions (assuming the intervention is beneficial)  
 AR or control event rate (CER) =  $c / (c + d)$   
 AR or experimental event rate (EER) =  $a / (a + b)$   
 $ARR = [c / (c + d)] - [a / (a + b)]$   
 Number needed to treat =  $1 / RRA$   
 $RR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)] = EER / CER$   
 $RRR = [c / (c + d)] - [a / (a + b)] / [c / (c + d)] = (CER - EER) / CER$

absolute risk (AR), relative risk reduction (RRR), absolute risk reduction (ARR), and number needed to treat (NNT)<sup>(1,2)</sup>.

In this paper we will briefly present and discuss how to interpret a clinical trial with dichotomous outcomes, i.e. those that are either present or absent in each patient. Readers interested in pursuing the subject in more detail can consult standard reference works<sup>(3-13)</sup>.

## MEASURES OF ASSOCIATION IN CLINICAL TRIALS

Measures of association are so called because they assess the correlation between a treatment, such as a new drug, with one or more clinical outcomes, such as overall mortality or morbidity (rates of stroke, coronary events, etc.)<sup>(3, 7-9, 14, 15)</sup>.

The calculations used to derive RR and AR, as well as a series of other variables, are based on the construction of a 2x2 table known as a contingency table.

### The 2x2 table

Traditionally, a 2x2 table of the results of an intervention compares exposure (treatment) and outcome as follows:

Let us use the practical example of the CIBIS-II trial<sup>(16)</sup>, which examined the effect of bisoprolol on all-cause mortality in patients with heart

**Quadro II.** Resultados de um ensaio clínico comparando bisoprolol com placebo na ICC

**Table II.** Results of a clinical trial comparing bisoprolol with placebo in HF

		Resultado ( <i>outcome</i> ) / Outcome	
Exposição	Exposure	Presente (sim) Present (yes)	Ausente (não) Absent (no)
Sim	Yes	156	825
Não	No	228	692

RA ou taxa de eventos no grupo de controlo (TEC) =  $228 / (228 + 692) = 25\%$   
 RA ou taxa de eventos no grupo experimental (TEE) =  $156 / (156 + 825) = 16\%$   
 $RRA = [c / (c + d)] - [a / (a + b)] = 25\% - 16\% = 9\%$   
 Número necessário tratar =  $1 / RRA = 1/16 = 11$   
 $RR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)] = TEE / TEC = 16/25 = 64\%$   
 $RRR = [c / (c + d)] - [a / (a + b)] / [c / (c + d)] = (TEC - TEE) / TEC = (25-16)/25 = 36\%$

AR or control event rate (CER) =  $228 / (228 + 692) = 25\%$   
 AR or experimental event rate (EER) =  $156 / (156 + 825) = 16\%$   
 $ARR = [c / (c + d)] - [a / (a + b)] = 25\% - 16\% = 9\%$   
 Number needed to treat =  $1 / RRA = 1/16 = 11$   
 $RR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)] = EER / CER = 16/25 = 64\%$   
 $RRR = [c / (c + d)] - [a / (a + b)] / [c / (c + d)] = (CER - EER) / CER = (25-16)/25 = 36\%$

mortalidade global de doentes com insuficiência cardíaca (ICC) por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (classes III e IV da NYHA), durante um período de 1,3 anos (*Tabela II*)<sup>(16)</sup>.

### Risco absoluto e redução do risco absoluto

O RA é a medida mais fácil de interpretar: trata-se do risco de base da amostra de doentes no início do estudo ou, por outras palavras, a prevalência do *outcome* antes da intervenção que se vai estudar. É o risco que se mantém constante no grupo de controlo (TEC) e que irá ser modificado pelo tratamento (TEE)<sup>(2)</sup>.

No caso do CIBIS II, o risco de morte no grupo de controlo foi de 25% [228 / (228 + 692)] e o risco de morte dos doentes tratados foi de 16% [156 / (156 + 825)]. A RRA foi portanto de 9%<sup>(25-16)</sup>, que constitui uma medida quantitativa do benefício absoluto da intervenção.

### Número necessário tratar

Uma outra maneira de expressar o impacto quantitativo da intervenção terapêutica é através do número necessário tratar (NNT), ou seja, o número de doentes que se têm de tratar com o fármaco em estudo para se evitar um evento definido (*outcome*). Calcula-se dividindo 100 pela RRA (diferença entre a TEC e a TEE), ou seja, entre os riscos absolutos dos grupos de controlo e experimental. Expressa-se sempre entrando em consideração com o intervalo de tempo em que a terapêutica foi efectuada no ensaio clínico correspondente, arredondando o número para o inteiro imediatamente superior<sup>(2)</sup>. É uma medida muito útil, por vezes de difícil interpretação e uso<sup>(17, 18)</sup>.

No CIBIS II, a RRA foi de 9%, pelo que apenas necessitamos de tratar 11 doentes (100/9) com ICC em classe III/IV da NYHA durante<sup>(1,3)</sup> anos para evitar uma morte.

O NNT é inversamente proporcional ao número de doentes no grupo de controlo que apresentam um evento adverso (desde que o RRR se mantenha constante): se o risco de um evento adverso (EA) duplica, só temos de tratar metade dos doentes para prevenir um EA; se aquele diminui de um terço, temos de tratar 3 vezes mais doentes. O NNT é também inversamente proporcional ao RRR: em presença do mesmo risco absoluto basal, um tratamento que é mais eficaz e que por exemplo induz o dobro da RRR, reduzirá o NNT para metade, e vice-versa<sup>(3)</sup>.

A *Tabela III* demonstra estas relações, através

failure (HF) due to left ventricular systolic dysfunction (NYHA classes III and IV) over a period of 1.3 years (*Table II*).

### Absolute risk and absolute risk reduction

The AR is the easiest measure to interpret: it is the baseline risk of the patient sample at the beginning of the trial, that is, the prevalence of the outcome before the intervention that is to be studied. It is the risk that remains constant in the control group (the CER) and that will be modified by the treatment (the EER).

In the case of CIBIS-II, the risk of death in the control group was 25% (228 / [228 + 692]) and the risk of death among the treated patients was 16% (156 / [156 + 825]). The ARR was thus 9%<sup>(25-16)</sup>, which is a quantitative measure of the absolute benefit of the intervention.

### Number needed to treat

Another way to express the quantitative impact of a therapeutic intervention is through the number needed to treat (NNT), which is the number of patients that must undergo the treatment under study to prevent a particular outcome. It is calculated by dividing 100 by the ARR (the difference between the CER and the EER, or between the absolute risk in the control and experimental groups). It is always expressed with reference to the period during which the therapeutic intervention was applied in the clinical trial and is rounded up to the nearest whole number<sup>(2)</sup>. It is a useful measure but one that can be difficult to interpret and use<sup>(17, 18)</sup>.

In CIBIS-II, the ARR was 9%, meaning that only 11 (100/9) HF patients in NYHA class III or IV need to be treated over 1.3 years to prevent one death.

The NNT is inversely proportional to the number of patients in the control group who have an adverse event (so long as the RRR remains constant): if the risk of an adverse event doubles, it is only necessary to treat half the number of patients to prevent the event; if it decreases by a third, three times more patients must be treated. The NNT is also inversely proportional to the RRR: with the same baseline absolute risk, a more effective treatment that doubles the RRR will halve the NNT, and vice versa<sup>(3)</sup>.

Table III shows these relationships for different baseline and relative risks and demonstrates their impact on final outcomes.

Quadro III. Relações entre RA, RRR e NNT

Table III. Relationships between AR, RRR and NNT

CER TEC	EER TEE	RR % RR %	RRR % RRR %	ARR % RRA %	NNT NNT
2%	1%	50	50	1	100
40%	20%	50	50	20	5
4%	2%	50	50	2	50
4%	3%	75	25	1	100
40%	30%	75	25	10	10
1%	0.5%	50	50	0,5	200

Adaptado de 3  
Adapted from (3)

de variações de riscos basais e relativos, demonstrando o impacto destas nos resultados finais.

### Risco relativo

O risco relativo é o rácio entre os dois riscos absolutos e é a proporção de risco basal que resta após a intervenção experimental<sup>(2)</sup>.

No nosso exemplo do CIBIS II, podemos interpretar um RR de 64% como o risco de morte com o bisoprolol ser de cerca de dois terços do placebo.

### Redução do risco relativo

A redução do risco relativo (RRR) é a proporção de risco basal que é retirado pelo tratamento, ou seja, o RRR representa o efeito qualitativo da intervenção. Pode ser calculado também pelas expressões 1-RR ou, como já foi indicado, RRA/RAC<sup>(2)</sup>.

A RR no estudo CIBIS II foi de 1-64%, ou seja, 36% (ver acima).

## CONCLUSÕES

As medidas de associação acima discutidas - RRR, RRA e NNT - formam, no seu conjunto, a base de análise dos efeitos de uma intervenção, seja ela farmacológica, cirúrgica, de fisioterapia, etc. Como seleccionar cada uma delas? A importância desta selecção revela-se no facto de que os mesmos resultados, quando apresentados de maneira diferente, podem conduzir a decisões terapêuticas diferentes. Em alguns estudos clássicos<sup>(19, 20)</sup> demonstrou-se que os médicos, quando colocados perante a RRA (em oposição à RRR), demonstravam uma menor inclinação para

### Relative risk

Relative risk is the ratio between the two absolute risks; it is the proportion of the baseline risk that remains after the experimental intervention<sup>(2)</sup>.

In the example of CIBIS-II, a RR of 64% with bisoprolol can be interpreted as a risk of death of about two-thirds that with placebo.

### Relative risk reduction

The relative risk reduction is the proportion of the baseline risk that is removed by the treatment, and thus represents the qualitative effect of the intervention. It is calculated by the expressions 1-RR or, as already stated, ARR/AR<sup>(2)</sup>.

The RRR in the CIBIS-II trial was 1-64%, that is, 36% (see above).

## CONCLUSIONS

The measures of association discussed above - RRR, ARR and NNT - together form the basis of analysis of an intervention, whether pharmacologic, surgical, psychotherapy, or others. Which should be used? The importance of this choice is revealed by the fact that the same results presented in different ways can lead to different therapeutic decisions. Two classic studies<sup>(19, 20)</sup> showed that physicians were less likely to prescribe a treatment when presented with the ARR than with the RRR, since the latter is always higher than the former.

What really counts in the decision to use a treatment is its quantitative impact, as shown by the ARR and NNT, since the RRR can lead to errors. For example, an intervention is much more effective if it reduces mortality from 30% to

iniciar tratamento, devido ao facto do valor da RRR ser sempre superior à RRA.

O que realmente importa, para a decisão clínica de utilizar uma terapêutica, é o impacto quantitativo daquela, ou seja, a RRA e o NNT, já que a RRR pode induzir em erro. Por exemplo, uma intervenção é muito mais eficaz se reduzir a taxa de mortalidade de 30% para 20% (RRA=10%, NNT=10) do que se a reduzir de 3% para 2% (RRA=1%, NNT=100). Embora a RRR seja de 33% em ambos os casos, o risco de base (RA), que neste exemplo tem uma magnitude de 10, é que define o impacto real da intervenção: quanto maior for o risco de base, melhores são os resultados da terapêutica. Por outras palavras, as intervenções em doentes de alto risco (homem de 65 anos, diabético, hipertenso e fumador, que apresenta um risco de morte cardiovascular nos 10 anos seguintes de  $\pm 25\%$ ) são muito mais eficazes do que em doentes de baixo risco (mulher de 38 anos com hipertensão arterial isolada, risco de morte cardiovascular nos 10 anos seguintes  $< 2\%$ ). É uma avaliação cuidada destas variáveis que permite construir uma base para uma terapêutica racional.

20% (ARR=10%, NNT=10) than from 3% to 2% (ARR=1%, NNT=100). Although the RRR is 33% in both cases, the baseline risk (AR), which in this case differs by a factor of 10, is what defines the real impact of the intervention: the greater the baseline risk, the better the results of the treatment. This means that interventions in high-risk patients (such as a 65-year-old man, diabetic, hypertensive and a smoker, who has a 10-year risk of cardiovascular death of  $\pm 25\%$ ), are much more effective than in low-risk patients (such as a 38-year-old woman with isolated hypertension and a 10-year risk of cardiovascular death of  $< 2\%$ ). Careful evaluation of these variables forms the basis of rational therapeutics.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO CEMBE  
Faculdade de Medicina Lisboa  
1649-035 Lisboa  
avc@fm.ul.pt

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Carneiro AV. Medidas de associação em ensaios clínicos: definição e interpretação. Rev Port Cardiol 2003;22:1393-1401.
2. Barratt A, Wyer PC, Hatala R et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. CMAJ 2004;171:353-358.
3. User's Guides to the Medical Literature. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
4. Greenhalgh T. How to read a paper. 3rd ed. London: BMJ Books; 2006.
5. Gehlbach SH. Interpreting the medical literature. 1st ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
6. Simon SD. Statistical evidence in medical trials. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.
7. Moore A, McQuay H. Bandolier's Little Book of Making Sense of the Medical Evidence. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.
8. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier; 2005.
9. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
10. Bland M. An introduction to medical statistics. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
11. Bland M, Peacock J. Statistical questions in evidence-based medicine. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
12. Advances in clinical trial biostatistics. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2004.
13. Matthews JNS. Introduction to randomized controlled trials. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2006.
14. Elwood M. Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
15. Mayer D. Essential evidence-based medicine. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.
16. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
17. McAlister FA, McAlister FA. The "number needed to treat" turns 20 -- and continues to be used and misused. CMAJ 2008;179:549-553.
18. Aaron SD, Fergusson D. Exaggeration of treatment benefits using the "event-based" number needed to treat. CMAJ 2008;179:669-671.
19. Forrow L, Taylor WC, Arnold RM. Absolutely relative: how research results are summarized can affect treatment decisions. Am J Med 1992;92:121-124.
20. Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? Ann Int Med 1992;117:916-921.