

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**MODELOS BAYESIANOS PARA ESTIMAR RISCO RELATIVO
EM DESFECHOS BINÁRIOS E POLITÔMICOS**

Vanessa Bielefeldt Leotti Torman

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Suzi Alves Camey

Porto Alegre, setembro de 2013.

CIP - Catalogação na Publicação

Torman, Vanessa Bielefeldt Leotti
Modelos Bayesianos para Estimar Risco Relativo em
Desfechos Binários e Polinômicos / Vanessa Bielefeldt
Leotti Torman. -- 2013.
113 f.

Orientadora: Suzi Alves Camey.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Risco Relativo. 2. Modelos Bayesianos. 3.
Modelo Log-binomial. I. Camey, Suzi Alves, orient.
II. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**MODELOS BAYESIANOS PARA ESTIMAR RISCO RELATIVO
EM DESFECHOS BINÁRIOS E POLITÔMICOS**

Vanessa Bielefeldt Leotti Torman

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Suzi Alves Camey

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.
2013

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, UFRGS.

Prof^ª. Dr^ª. Patricia Klarmann Ziegelmann, Programa de Pós-graduação em Cardiologia, UFRGS.

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, UFPel.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por tudo.

Agradeço ao meu marido Jean, por me fazer dia a dia uma pessoa melhor, pelo incentivo, companheirismo, paciência e amor.

Agradeço aos meus pais José e Leci, irmão Rafael e cunhados Hellen, André e Cristiani, por todo o apoio e compreensão.

Agradeço aos meus afilhados, Meline e Andrey, pelas coisas que só as crianças nos dão.

Aos amigos fora da UFRGS, em especial Fabiane, Jamila e Gisele, pela amizade e carinho.

Agradeço à Suzi (a melhor orientadora-amiga-colega-diretora que alguém poderia ter!) pelo incentivo, compreensão, disponibilidade e carinho.

Agradeço a todos que me emprestaram computadores para as simulações: Luciana Nunes, Patrícia Ziegelmann, Danilo Marcondes Filho, Fernando Pulgatti, Lúcia Gonzalves e Isaías Prestes.

Agradeço aos demais colegas do Departamento de Estatística que de alguma forma contribuíram para este trabalho.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS.....	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
1 APRESENTAÇÃO.....	9
2 INTRODUÇÃO	10
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 A RAZÃO DE CHANCES, O RISCO RELATIVO E A RAZÃO DE PREVALÊNCIAS	13
3.2 MÉTODOS PARA ESTIMAR RISCO RELATIVO PARA DESFECHOS BINÁRIOS.....	20
3.2.1 <i>Métodos frequentistas para observações independentes</i>	21
3.2.2 <i>Métodos bayesianos para observações independentes</i>	30
3.2.3 <i>Métodos frequentistas para observações dependentes</i>	32
3.3 MÉTODOS FREQUENTISTAS PARA ESTIMAR RISCO RELATIVO PARA DESFECHOS POLITÔMICOS	36
4 OBJETIVOS.....	39
4.1 JUSTIFICATIVA.....	39
4.2 OBJETIVOS	40
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
6 ARTIGO 1	46
6.1 METHODS.....	49
6.2 RESULTS	51
6.3 DISCUSSION	53
6.4 REFERENCES.....	54
6.5 TABLES.....	57
7 ARTIGO 2	63
7.1 MÉTODOS.....	65
7.2 RESULTADOS	70
7.3 DISCUSSÃO	73
7.4 REFERÊNCIAS.....	75
7.5 TABELAS E FIGURAS	79
8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
9 ANEXOS	86
9.1 QUADROS COMPARATIVOS DOS MÉTODOS PARA DESFECHOS BINÁRIOS E DADOS INDEPENDENTES	86
9.2 RELAÇÃO ENTRE VIÉS DO COEFICIENTE E DO RR	88
9.3 MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO 1	91
9.4 MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO 2	100
9.4.1 <i>Códigos para os dados dos pacientes com ICAD</i>	100
9.4.2 <i>Códigos para os dados do ensaio clínico em cluster</i>	101
9.4.3 <i>Códigos para os dados do estudo multinível sobre satisfação com o SUS</i>	103
9.4.4 <i>Códigos para os dados sobre baixo peso ao nascer</i>	105
9.4.5 <i>Demonstração do ICC para o modelo log-binomial de efeitos aleatórios</i>	107
9.5 PROJETO DE PESQUISA	108

ABREVIATURAS E SIGLAS

GEE: *Generalized Estimating Equations*

HPD: *Highest Posterior Density*

ICAD: Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada

ICC: *Intraclass Correlation Coefficient*

INLA: *Integrated Nested Laplace Approximations*

MCMC: *Markov Chain Monte Carlo*

OR: *Odds Ratio*

PR: *Prevalence Ratio*

RC: Razão de Chances

RP: Razão de Prevalências

RR: Risco Relativo ou *Relative Risk*

RESUMO

A razão de chances (RC) e o risco relativo (RR) são medidas de associação utilizadas em epidemiologia. Existem discussões sobre desvantagens da RC como medida de associação em delineamentos prospectivos, e que nestes o RR deve ser utilizado, especialmente se o desfecho for comum ($>10\%$). No caso de desfechos binários e dados independentes, alternativas ao uso da RC estimada pela regressão logística foram propostas. Uma delas é o modelo log-binomial e outra é a regressão de Poisson com variância robusta. Tais modelos permitem identificar fatores associados ao desfecho e estimar a probabilidade do evento para cada unidade observacional. Em relação à estimação das probabilidades, a regressão de Poisson robusta tem como desvantagem a possibilidade de estimar probabilidades maiores que 1. Isto não ocorre com o modelo log-binomial, entretanto, o mesmo pode enfrentar problemas de convergência. Alguns autores recomendam que o modelo log-binomial seja a primeira escolha de análise, deixando-se o uso da regressão de Poisson robusta apenas para as situações em que o primeiro método não converge. Em 2010, o uso de metodologia bayesiana foi proposta como maneira de solucionar os problemas de convergência e simulações comparando com as abordagens anteriores foram procedidas. No entanto, tais simulações tiveram limitações: preditores categóricos não foram considerados; apenas um tamanho de amostra foi avaliado; apenas a mediana e o intervalo de credibilidade de caudas iguais foram considerados na abordagem bayesiana, quando existem outras opções; e a principal delas, as medidas comparativas foram calculadas para os coeficientes do modelo e não para o RR. Nesta tese, tais limitações foram superadas, e encontrou-se outro estimador bayesiano para o RR, a moda, com menor viés e erro quadrático médio em geral. Os modelos citados anteriormente são apropriados para análise de observações independentes, entretanto há casos em que esta suposição não é válida, como em ensaios clínicos randomizados em *cluster* ou modelagem multinível. Apenas cinco trabalhos foram encontrados com propostas de como estimar o RR para esses casos. Quando o interesse é a estimação do RR com desfechos politômicos, apenas dois trabalhos apresentaram sugestões. Conseguiu-se neste trabalho estender a metodologia bayesiana proposta para desfechos binários e dados independentes para lidar com essas duas situações.

ABSTRACT

The odds ratio (OR) and relative risk (RR) are measures of association used in epidemiology. There are discussions about disadvantages of the OR as a measure of association in prospective studies, and that instead of this measure, the RR should be used, especially if the outcome is common (>10%). In the case of binary outcomes and independent data, alternatives to OR estimated by logistic regression were proposed. One is the log-binomial model and other is the Poisson regression with robust variance. Such models allow to identify factors associated with outcome and to estimate the probability of the event for each observational unit. Regarding the estimation of probabilities, the robust Poisson regression has the disadvantage of possibly estimating probabilities greater than 1. This does not occur with the log-binomial model; however, the same can face convergence problems. Some authors recommend the log-binomial model as the first choice of analysis, leaving the use of robust Poisson regression just for situations where the first model does not converge. In 2010, the use of Bayesian methodology was proposed as a way to solve the convergence problems and simulations comparing with the previous approaches were proceeded. However, such simulations had limitations: categorical predictors were not considered; only one sample size was evaluated; only the median and equal tail credible interval were addressed in the Bayesian approach, when there are other options; and the main one, the comparative measures were calculated only for the model coefficients and not for the RR. In this thesis, these limitations have been overcome, and another Bayesian estimator of the RR, the mode, presented less bias and mean squared error in general. The models mentioned above are suitable for analysis of independent observations; however there are cases where this assumption is not valid, as in clustered randomized trials or multilevel modeling. Only five papers were found with proposals of how to estimate the RR in these cases. When the interest is on estimation of the RR with polytomous outcomes, only two studies presented suggestions. In this work, the Bayesian methodology proposed for binary outcomes and independent data was extended to deal with these two situations.

1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Modelos Bayesianos para Estimar Risco Relativo em Desfechos Binários e Politômicos”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 06 de setembro de 2013. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

- I. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
- II. Artigos
- III. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2 INTRODUÇÃO

A razão de chances (RC), o risco relativo (RR) e a razão de prevalências (RP) são medidas de associação muito utilizadas em epidemiologia. Numa busca no Pubmed pelos termos dentro dos artigos publicados na revista *American Journal of Epidemiology* no ano de 2012, de 339 artigos, 95 usavam uma das três medidas. Vários trabalhos já discutiram sobre desvantagens da RC como medida de associação em estudos transversais, coortes e/ou ensaios clínicos, e que ao invés desta medida, o RR ou a RP devem ser utilizados (1–13). Apesar de alguns autores sugerirem que basta o desfecho ser raro (<10%) entre não expostos (8,10,14), ou raro na população em geral (11,12), neste trabalho será visto que a RC só é uma boa aproximação da RP ou do RR, e portanto, pode ser interpretada como tal, quando o desfecho é raro nos dois estratos de exposição.

No caso de desfechos binários e dados independentes, alternativas a regressão logística, que estima RC, foram propostas com o intuito de estimar RR ou RP. Uma delas é o modelo log-binomial (7,12,15–18), um modelo linear generalizado com resposta binomial e função de ligação log. Outra proposta é uso da regressão de Poisson com variância robusta (7,19,20). Tais modelos podem ser utilizados para identificar fatores associados ao desfecho e estimar a probabilidade do evento para cada unidade observacional. Em relação à estimação das probabilidades, a regressão de Poisson robusta tem como desvantagem a possibilidade de estimar probabilidades maiores que 1, que é o limite superior natural (7,21). Isto não ocorre com o modelo log-binomial, entretanto, o mesmo pode enfrentar problemas de convergência (7,21). Alguns autores observaram que, quando o modelo log-binomial converge, ele produz estimativas de RR ou RP mais precisas e acuradas, por isso deve ser a primeira escolha de análise, e somente se não houver a convergência deve-se recorrer à regressão de Poisson robusta (21–23). Em 2010, o uso de metodologia bayesiana foi proposta por Chu e Cole (13) como maneira de solucionar esses problemas de convergência e simulações comparando com as duas abordagens anteriores foram procedidas. No entanto, tais simulações tiveram limitações: preditores categóricos não foram considerados; apenas um tamanho de amostra foi avaliado; apenas a mediana e o intervalo de credibilidade de caudas iguais foram considerados na

abordagem bayesiana, quando existem outras opções; e a principal delas, as medidas comparativas foram calculadas para os coeficientes do modelo e não para o RR.

Os modelos citados anteriormente são apropriados para análise de observações independentes, entretanto há casos em que esta suposição não é válida, como em ensaios clínicos randomizados em *cluster* ou modelagem multinível. Nestes casos, três trabalhos propuseram alternativas para estimar RR ou RP baseadas em equações de estimação generalizadas (GEE, conforme sigla do termo em inglês *Generalized Estimating Equations*) (24–26). Outra maneira de analisar dados dependentes é através de modelos mistos. O modelo log-binomial com efeitos mistos pode enfrentar problemas de convergência e soluções para este problema ainda não foram encontradas (27). Um trabalho propôs o uso dos modelos Poisson e logístico com efeitos mistos (28), no entanto, o primeiro produz intervalos de confiança com baixa cobertura e o segundo não estima diretamente o RR.

Apenas dois trabalhos foram encontrados sobre a estimação da RP ou do RR para desfechos politômicos. Camey et al (29) avaliaram o desempenho dos modelos log-binomial e Poisson robusto separados, onde cada categoria de desfecho dá origem a uma variável dicotômica e para cada uma ajusta-se o modelo. Comparações com as estimativas da RC obtidas pela regressão logística multinomial foram procedidas por simulação, e concluiu-se que as abordagens propostas são mais acuradas e precisas. A recomendação final foi de que se deveria primeiramente tentar ajustar modelos log-binomiais separados, e apenas recorrer às regressões de Poisson robusta separadas se problemas de convergência ocorressem. Entretanto, ao considerar os desfechos dicotômicos separados, a verdadeira natureza multinomial da resposta é ignorada e não há garantias de que os coeficientes encontrados produzam probabilidades válidas (entre 0 e 1) para a categoria de referência. Outra proposta é o modelo log-multinomial (23), que considera a correta distribuição do desfecho, mas que pode enfrentar problemas de convergência e estimar probabilidades fora do intervalo correto.

Neste trabalho, em relação aos métodos que estimam RR ou RP para desfechos binários e dados independentes, pretende-se proceder a um estudo de simulação que supere as limitações do estudo de Chu e Cole (13). Também se

pretende estender a abordagem bayesiana proposta para lidar com desfechos binários provenientes de observações dependentes e desfechos politômicos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Esta revisão de literatura está organizada da seguinte forma: na primeira seção, têm-se as definições das medidas razão de chances, risco relativo e razão de prevalências, bem como propriedades das mesmas; na segunda seção, têm-se a descrição dos métodos para estimar o risco relativo em estudos com desfechos binários, e resultados de estudos comparando os diferentes métodos; e por fim, na terceira seção são revistos os métodos para estimar risco relativo em desfechos politômicos.

3.1 A razão de chances, o risco relativo e a razão de prevalências

Seja Y um desfecho binário, isto é, $Y=1$, se o evento de interesse ocorre ou 0, se ele não ocorre. Seja X um fator de exposição também binário, isto é, $X=1$ se há exposição ou 0, caso não haja exposição. A razão de chances (RC) da ocorrência do evento ($Y=1$) para um indivíduo exposto em relação a outro não exposto é definida por:

$$RC = \frac{\frac{P(Y=1|X=1)}{1-P(Y=1|X=1)}}{\frac{P(Y=1|X=0)}{1-P(Y=1|X=0)}} \quad (1)$$

Para entender a medida da razão de chances, é necessário discutir a diferença entre chance (ou *odds*, em inglês) e probabilidade. Uma das diferenças é matemática, o valor da probabilidade do evento acontecer é um número entre 0 e 1, já o valor da chance desse mesmo evento acontecer é um número maior ou igual à zero. Outra diferença está na interpretação delas, enquanto a probabilidade indica a proporção do evento de interesse na população, a chance é a razão entre a probabilidade do evento de interesse ocorrer e a probabilidade dele não ocorrer.

Portanto, na equação (1), o termo $\frac{P(Y=1|X=1)}{1-P(Y=1|X=1)}$ é a chance de ocorrer o desfecho entre expostos e o termo $\frac{P(Y=1|X=0)}{1-P(Y=1|X=0)}$ é a chance de ocorrer o desfecho

entre não expostos. Assim, fica evidente a origem do nome da razão de chances (ou *odds ratio*, em inglês).

Fletcher et al (30) comentam que a chance e a probabilidade contêm a mesma informação, apenas a expressam de maneira diferente. Apesar de a chance poder assumir qualquer valor maior ou igual à zero, usualmente é expressa em termos da razão. Por exemplo, se a probabilidade de ocorrer o desfecho entre expostos é 0,80, a chance de ocorrer o desfecho entre expostos é de $\frac{0,8}{0,2} = 4$, mas normalmente utiliza-se a razão 4:1 (lê-se 4 para 1). Isto indica que para cada indivíduo exposto que não apresente o desfecho, teremos quatro indivíduos expostos com o desfecho.

A RC tem uma importância especial em estudos caso-controle. Nesse tipo de estudo fixam-se as proporções de casos e controles que serão incluídos no estudo, e estas são em geral intencionalmente diferentes das verdadeiras. Pode-se inclusive observar todos os casos da população e selecionar uma amostra de sadios para formar o grupo controle. Nesse contexto, não faz sentido calcular a RC do desfecho e, no seu lugar, calcula-se a RC da exposição. Para tanto basta inverter o papel do desfecho e da exposição na equação (1), como a seguir:

$$RC = \frac{\frac{P(X=1|Y=1)}{1-P(X=1|Y=1)}}{\frac{P(X=1|Y=0)}{1-P(X=1|Y=0)}}. \quad (2)$$

Hosmer e Lemeshow (31) demonstram, através do uso do Teorema de Bayes, que as equações (1) e (2) são equivalentes.

Por sua vez, o risco relativo (RR), também chamado de razão de riscos, é uma razão de probabilidades. Usando a mesma notação da RC, temos que o RR é definido como:

$$RR = \frac{P(Y=1|X=1)}{P(Y=1|X=0)}. \quad (3)$$

As probabilidades presentes na definição do RR podem ser chamadas de riscos (ou incidências) se a observação do desfecho for posterior à observação da

exposição, o que ocorre em delineamentos prospectivos. No delineamento transversal, essas mesmas probabilidades são chamadas de prevalências, e a razão entre elas dá origem a medida razão de prevalências (RP). Como matematicamente as duas medidas são iguais, quando não se tratar especificamente de estudos transversais, passar-se-á a referir apenas ao RR neste trabalho.

A RC e o RR têm em comum o intervalo de variação (qualquer número maior ou igual à zero) e o fato de que se seu valor é menor que 1, a exposição é considerada fator de proteção se seu valor é maior que 1, a exposição é um fator de risco e se for igual a 1 significa que a exposição não está associada com o desfecho. Entretanto, como já mencionado, são medidas com diferentes significados.

A relação entre RC e RR é dada por:

$$RC = RR \times \frac{1-p_0}{1-p_1} \quad (4)$$

onde $p_0 = P(Y = 1|X = 0)$ e $p_1 = P(Y = 1|X = 1)$. Pela equação (4) é possível perceber que, se p_0 e p_1 forem próximas de zero, a RC será próxima do RR. Portanto, só é recomendável se interpretar a RC como RR (e vice-versa) quando o desfecho é raro em cada estrato da exposição. A Figura 1 ilustra a relação entre a razão $\frac{RC}{RR}$, calculada a partir da equação (4), em função de p_1 , para vários valores de p_0 . Através dela, podemos notar que RC e RR são próximas quando p_0 e p_1 forem aproximadamente iguais, o que ocorre quando não há associação do fator de exposição sobre o desfecho.

Zhang e Yu (10) apresentaram outra fórmula para a relação entre RC e RR, dada por:

$$RR = \frac{RC}{1-p_0+p_0 \times RC} \quad (5)$$

e que pode ser obtida a partir da equação (4). No referido trabalho, os autores apresentam também a Figura 2, que mostra RC em função de p_0 para vários valores de RR.

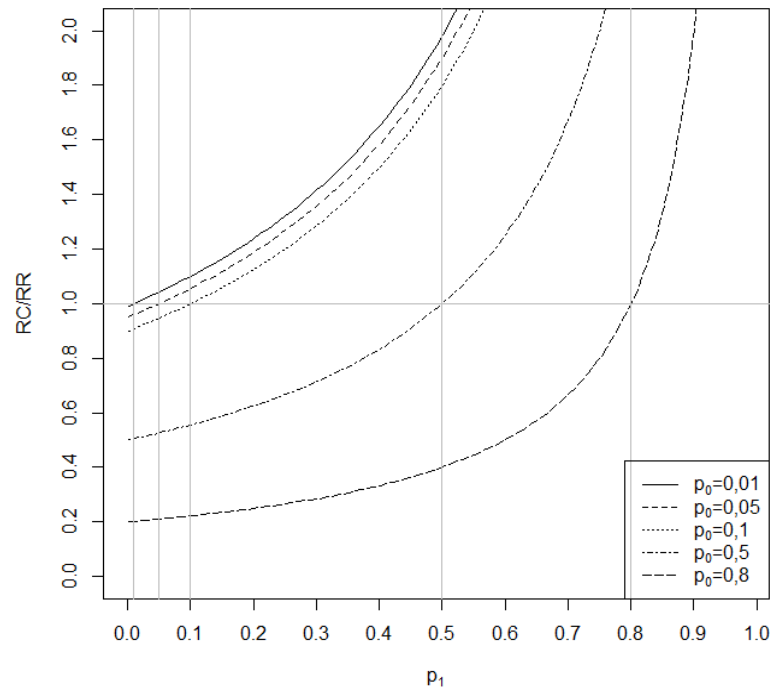


Figura 1: Relação entre a razão $\frac{RC}{RR}$ e p_1 para vários valores de p_0 .

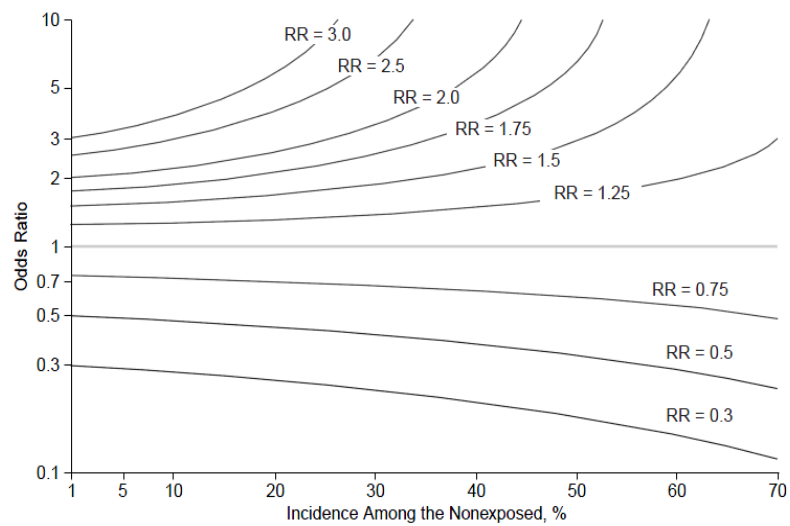


Figura 2: Relação entre p_0 e RC para diferentes valores de RR, retirada de Zhang e Yu (10)

Zhang e Yu (10) afirmam que “a figura mostra que quando a incidência de um desfecho de interesse na população em estudo é baixa (<10%), a razão de chances é próxima do risco relativo” (em tradução livre). Isto é, os autores fazem uma afirmação sobre a incidência na população em estudo, quando a figura apresenta apenas a incidência entre não expostos. Além disto, a figura tende a conduzir à conclusão errônea de que basta que p_0 seja pequena para que RC e RR sejam próximas. A Figura 1 mostra que, mesmo para valores baixos de p_0 (0,01 e 0,05), a razão $\frac{RC}{RR}$ se afasta da unidade à medida que p_1 aumenta. Sinclair e Bracken (8) e Schmidt e Kohlman (14) cometeram o mesmo erro de Zhang e Yu (10).

Zocchetti et al (11) apresentam outra expressão para a relação entre RR e RC em função das probabilidades não condicionais $P(Y = 1)$ e $P(X = 1)$:

$$RC = RR \times \left(\frac{1 - P(X=1) + RR \times P(X=1) - P(Y=1)}{1 - P(X=1) + RR \times P(X=1) - RR \times P(Y=1)} \right) \quad (6)$$

e afirmam que RC e RR serão próximas se $P(Y = 1)$ (a prevalência ou incidência do desfecho em toda a população) for menor que 10%.

Assim como Zocchetti et al (11), McNutt et al (12) fazem afirmações sobre a inadequação da aproximação se a incidência na população (sem restrição se expostos ou não) for alta. Além disso, os autores focaram seu estudo em situações onde ao menos uma das duas probabilidades (p_0 e p_1) for grande (>10%).

A Figura 1 também mostra que, se $p_0 < p_1$, ou seja, se a exposição for um fator de risco, a razão $\frac{RC}{RR}$ é maior que 1 e, portanto $RC > RR > 1$. Por outro lado, se $p_0 > p_1$, ou seja, a exposição for fator de proteção, $RC < RR < 1$. Em outras palavras, a RC sempre estará mais afastada da unidade que o RR. Esta característica já foi comentada por vários autores (4,6,8,11,32,33).

Uma característica da RC é que ela é simétrica em relação ao desfecho (33). Isto é, para obter a razão de chances da não ocorrência do evento ($Y=0$), basta calcular $\frac{1}{RC}$ a partir da equação (1). Entretanto, o mesmo não é válido para o RR. Por

outro lado, ambas as medidas são simétricas em relação à definição da exposição (33).

Uma desvantagem da RC é que esta medida não tem a propriedade de colapsibilidade, e já o RR tem (9,33,34). Uma medida tem a propriedade de colapsibilidade quando a medida de associação bruta não se modifica se for ajustada por um fator que não é confundidor (33). Assim, a RC pode se modificar quando ajustada por um fator não confundidor, levando a falsa ideia de que o mesmo é confundidor. Para um exemplo detalhado ver Cummings (33).

Outra desvantagem está relacionada à sua interpretação, vários autores mencionaram que a RC é difícil de interpretar (1–4,6,14). Lee (2) chega a afirmar que a RC é incompreensível. Davies et al (32) admite que a sua interpretação não é intuitiva, mas argumenta que julgamentos qualitativos baseados na RC dificilmente serão diferentes dos baseados em RR já que ambos sempre concordarão quanto à direção da associação. Deeks (5), numa resposta ao trabalho de Davies et al (32), afirma que se deve usar a RC apenas em estudos caso-controle e que não há razão para comprometer a interpretação das associações usando a RC e não o RR em ensaios clínicos e revisões sistemáticas.

Grimes e Schulz (6) concordam com o uso da RC apenas para estudos caso-controle. Eles afirmam que probabilidades e riscos relativos devem ser apresentados sempre que possível. Entretanto, mencionam que uma desvantagem do RR é ter um efeito de teto. Para esclarecer, segue um exemplo: suponha que em certo ensaio clínico a probabilidade de desfecho no grupo controle seja 0,85. Considerando que o desfecho de interesse é benéfico ao paciente, uma intervenção que aumenta a probabilidade de desfecho para 0,99 é ótima. Nesse caso o RR será de apenas 1,16, já a RC será de 17,47. Assim, para os casos de riscos basais altos, a RC se torna mais informativa, segundo os autores.

Thompson et al (4) afirmam que, no contexto de estudos transversais, a prevalência é a medida mais adequada, e por isto a RC não deve ser utilizada. No mesmo contexto, Barros e Hirakata (7) concordam que a RP é preferível sobre a RC, e argumentam que o controle para confundidores e interações depende da medida de

associação escolhida. Por outro lado, Reichenheim e Coutinho (35) explicitam várias condições para que os estudos transversais permitam fazer inferências causais e recomendam não apresentar medidas de associação ajustadas se tais condições não forem válidas. No entanto, se tais condições são atingidas, os autores argumentam que a RC deve ser preferida pois fornecerá uma estimativa não viesada da razão de densidades de incidência.

Para ensaios clínicos e meta-análises, Sinclair e Bracken (8) afirmam que dificilmente a RC permite aos médicos responderem qualquer pergunta relevante diretamente, ao contrário do RR e de medidas como a redução absoluta do risco e número necessário a tratar. Estes autores não consideram a simetria da RC clinicamente importante. Sackett et al (3), em artigo cujo título “*Down with odds ratios!*” (traduzindo livremente: “Abaixo a RC!”) já informa bastante sobre a posição dos autores, concorda que a RC não deve ser usada em ensaios clínicos, e argumenta que tal medida não é útil na prática do consultório.

Vários autores também recomendam o uso do RR ao invés da RC em estudos de coorte com desfechos comuns (9,10,12,13).

Até o momento tratou-se apenas das definições da RC e do RR para desfechos binários. Desfechos com mais de duas categorias são chamados de politômicos ou multinomiais. Seja por exemplo um desfecho Y com três categorias (0, 1 ou 2). Seja X novamente uma exposição binária. Para desfechos politômicos, é comum determinar-se uma categoria de referência para facilitar as interpretações. Considerando Y=0 como esta categoria, duas RCs podem ser definidas:

$$RC_1 = \frac{\frac{P(Y=1|X=1)}{P(Y=0|X=1)}}{\frac{P(Y=1|X=0)}{P(Y=0|X=0)}} \text{ e } RC_2 = \frac{\frac{P(Y=2|X=1)}{P(Y=0|X=1)}}{\frac{P(Y=2|X=0)}{P(Y=0|X=0)}} \quad (7)$$

A interpretação dessas RCs é ainda mais difícil que no desfecho binário. Por exemplo, a RC_1 representa a razão entre a chance de o desfecho ser igual 1 versus ser igual a 0 entre expostos em relação à mesma chance entre não expostos.

Já para os RRs, a definição de categoria de referência não impactará a interpretação dos mesmos. No exemplo anterior podem-se definir três RRs:

$$RR_0 = \frac{P(Y=0|X=1)}{P(Y=0|X=0)}; RR_1 = \frac{P(Y=1|X=1)}{P(Y=1|X=0)} \text{ e } RR_2 = \frac{P(Y=2|X=1)}{P(Y=2|X=0)} \quad (8)$$

Assim, por exemplo, RR_1 é a razão entre os riscos de o desfecho ser igual a 1 entre expostos e não expostos. RC_1 será próxima de RR_1 se $P(Y = 0|X = 1)$ e $P(Y = 0|X = 0)$ forem próximos de 1, e idêntica é a condição para que $RC_2 \approx RR_2$.

Se o fator de exposição for contínuo, como idade ou peso, ou ainda se desejar medidas ajustadas por mais de um fator, modelos estatísticos são necessários, tanto para estimar RC quanto para estimar RR e tanto para desfechos binários ou politômicos. Para desfechos binários, a RC é diretamente estimada pela regressão logística, técnica estatística amplamente difundida e disponível em uma variedade de aplicativos computacionais. Para desfechos politômicos, tem-se a regressão logística multinomial, extensão da anterior. Nas próximas sessões modelos que estimam RR serão detalhados.

3.2 Métodos para estimar risco relativo para desfechos binários

Como será visto nesta seção, modelos estatísticos para estimar RR foram propostos sob abordagem frequentista (ou clássica) e também bayesiana. Assim esta seção será dividida conforme estas abordagens. A principal diferença entre a inferência frequentista e a inferência bayesiana é que a primeira supõe que os parâmetros desconhecidos do modelo analisado são constantes, enquanto a segunda os considera quantidades aleatórias. Assim, a abordagem bayesiana baseia-se em distribuições de probabilidade para os parâmetros desconhecidos. Nesta abordagem, deve-se especificar a distribuição a priori para os parâmetros, que poderá conter informações prévias ao estudo, ou então ser definida de forma a não alterar a informação dos dados amostrais. Depois de observada a amostra, combina-se a informação da mesma, representada pela função de verossimilhança, que é a base da inferência frequentista, com a priori, gerando a distribuição a posteriori. É a partir da

distribuição a posteriori que todas as inferências são feitas sob a abordagem bayesiana.

Dunson (36) comenta que uma vantagem da análise bayesiana é a flexibilidade de incorporar informações anteriores ao estudo, através da especificação da distribuição a priori. Entretanto, o autor argumenta que, mesmo quando não há informações anteriores para incorporar, a análise bayesiana lida muito mais flexivelmente com modelos complexos, podendo ajustar modelos altamente realistas que consideram características complicadas de estudos epidemiológicos como erro de medida, um grande número de parâmetros e dados correlacionados. Greenland (37,38) fornece uma introdução sobre a inferência bayesiana em pesquisas epidemiológicas. Outra referência sobre os métodos bayesianos é Gelman et al (39).

Outra divisão que é utilizada nessa seção é em relação à dependência das observações. Em alguns estudos, a similaridade de certos grupos de observações precisa ser incorporada na análise, ou seja, a suposição de independência não é válida. É o caso de ensaios clínicos randomizados em *cluster*, onde a randomização é feita para grupos de unidades. Por exemplo, médicos podem ser randomizados a um grupo intervenção ou um grupo controle, mas o desfecho é observado nos pacientes que os mesmos atendem. Como grupos de pacientes são atendidos pelo mesmo médico, os pacientes dentro do mesmo grupo não podem ser considerados independentes. A suposição de independência também não é válida em delineamentos multiníveis. Por exemplo, pacientes de diversos hospitais podem ser observados, e pode existir similaridade entre os pacientes de um mesmo hospital. Nesse contexto, apenas propostas frequentistas para estimar RR foram encontradas, como será detalhado na sequência.

3.2.1 Métodos frequentistas para observações independentes

Nesta subseção, os métodos propostos estão apresentados em ordem cronológica de publicação. Trabalhos que compararam os métodos também são apresentados, sendo que maior enfoque é dado aos trabalhos que realizaram estudos de simulação. Simulações são utilizadas para comparar métodos estatísticos através

da geração de vários conjuntos de dados em diferentes cenários. As estimativas de cada conjunto de dados são comparadas com os verdadeiros valores dos parâmetros especificados para a geração dos dados, através de medidas como viés e erro quadrático médio (40). No Anexo 9.1, apresenta-se o Quadro 1, que resume algumas informações sobre os métodos propostos para desfechos binários e dados independentes, e o Quadro 2, que resume informações sobre os estudos de simulação que compararam esses métodos.

Uma das informações apresentadas no Quadro 2 é para qual parâmetro as medidas comparativas foram calculadas, se para os coeficientes do modelo ou para o RR. No Anexo 9.2, mostra-se matematicamente que as duas abordagens não são equivalentes quanto ao viés. Assim, como o objetivo principal de todas as propostas é a estimação do RR, é este parâmetro que deveria ser avaliado nas simulações. Num trabalho sobre estimação da RC para amostras pequenas, Greenland (41) criticou os autores que buscavam estimadores para o logaritmo da RC, argumentando que, para qualquer estimador, a exponencial desse estimador tem viés positivo para a exponencial do parâmetro. Além disso, o autor afirma que a abordagem de tais autores “é um exemplo de ignorar o contexto para se adequar à estatística” (em tradução livre).

Wacholder em 1986 (15) foi o primeiro trabalho a propor o uso de um modelo linear generalizado com função de ligação “log” para estimar RR, o modelo log-binomial. A equação deste modelo é a seguinte:

$$\theta_i = P(Y_i = 1 | X_{1i}, \dots, X_{ki}) = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}) \quad (9)$$

$$i = 1, \dots, n$$

onde n é o tamanho da amostra;

Y_i é o desfecho binário para a i -ésima unidade, com distribuição Bernoulli, supondo-se independência entre Y_i e $Y_j \forall i \neq j$;

X_{1i}, \dots, X_{ki} são os valores dos k preditores para a i -ésima unidade;

β_0 é o intercepto do modelo e β_1, \dots, β_k são os coeficientes dos k preditores, de forma que $\exp(\beta_1), \dots, \exp(\beta_k)$ são os RRs associados a cada um.

Uma característica muito importante do modelo log-binomial é o fato de que os coeficientes do modelo devem estar restritos ao espaço onde $0 \leq \theta_i \leq 1 \forall i$ para que as probabilidades θ_i sejam válidas. Assim os coeficientes só podem assumir valores dentro do conjunto $\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki} \leq 0 \forall i$. Para obtenção das estimativas dos parâmetros do modelo, pode-se aplicar o mesmo método de maximização da função de verossimilhança padrão para os demais modelos lineares generalizados. No entanto, devido ao espaço paramétrico restrito, problemas de convergência do método iterativo de maximização podem ocorrer.

Wacholder utilizou o aplicativo GLIM (42), hoje não mais distribuído, para ajustar o modelo. Para evitar os problemas de convergência, o autor sugeriu que a cada iteração se cheque se algum valor estimado de θ_i é maior que algum valor máximo fixado, como por exemplo, 0,99, e caso isso ocorra, se substitua o valor estimado pelo máximo fixado. Esta proposta doravante será denominada de modelo log-binomial restrito. Até o presente, aplicativos como SAS, R e SPSS não incluíram essa sugestão nas suas soluções para ajuste do modelo log-binomial via procedimentos de ajuste de modelos lineares generalizados.

Em 1987, Flanders e Rhodes (43) (apud Yelland et al (22)) propuseram duas fórmulas para calcular RRs usando os coeficientes da regressão logística, que foram denominadas de padronização condicional e padronização marginal. Na primeira, escolhem-se valores para os demais preditores e o RR estimado é condicional a estes. Na segunda, utiliza-se um conjunto de valores de preditores que representem a população, e o RR estimado é um RR médio naquela população. Assim, a obtenção dos RRs não é tão direta quanto no modelo log-binomial e exige pressuposições adicionais sobre os valores das covariáveis. No entanto, o método não enfrenta problemas de convergência.

Em 1993, Schouten et al (44) (apud Yelland et al (22)) propuseram um método baseado no ajuste da regressão logística com uso de erros padrões robustos via equações de estimação generalizadas (GEE) para um banco de dados expandido artificialmente, que será denominado de regressão logística expandida. Como o

modelo ajustado é a regressão logística, tal método não sofre de problemas de convergência, mas pode produzir probabilidades inválidas.

Lee e Chia (1) em 1993 e Lee (2) em 1994 propuseram o uso do modelo de Cox com tempo constante no contexto de estudos transversais. Em ambos os trabalhos, comparações empíricas com a regressão logística foram apresentadas. Zocchetti et al (16), em resposta ao trabalho Lee (2), reforçaram o uso do modelo log-binomial, mostrando que o mesmo já poderia ser estimado através do PROC GENMOD do SAS.

Skov et al (17), em 1998, realizaram o primeiro estudo de simulação, comparando o modelo de Cox com tempo constante, o modelo log-binomial e a regressão logística expandida. Os autores verificaram que todos os métodos produziram estimativas pontuais dos coeficientes próximas dos verdadeiros valores, mas que a regressão de Cox produzia erros padrões muito grandes. Além disso, os autores notaram problemas nos três métodos: a regressão logística expandida pode produzir estimativas de probabilidades maiores que 1, o modelo de Cox não permite a obtenção de estimativas de probabilidades e o modelo log-binomial pode enfrentar problemas de convergência. Por fim, concluíram que o modelo log-binomial deveria ser preferido.

No mesmo ano, Zhang e Yu (10) propuseram a transformação da RC estimada pela regressão logística em RR através da equação (5), onde a prevalência do desfecho entre não expostos deveria ser estimada com os dados amostrais. Para obter os intervalos de confiança, sugeriram aplicar a mesma expressão aos limites de confiança da RC. McNutt et al (45), em resposta, criticaram o método de correção, afirmando que pode conduzir a intervalos muito estreitos, já que se desconsidera a variabilidade da estimativa da prevalência entre não expostos.

Em 2003, Deddens et al (18) detalharam o problema de convergência modelo log-binomial e propuseram um método alternativo para quando o problema ocorre. Os autores afirmaram que a não convergência ocorre quando a estimativa de máxima verossimilhança encontra-se no limiar do espaço paramétrico, que é composto pelos valores dos coeficientes nos quais a probabilidade predita está no intervalo 0 a 1. A

Figura 3 ilustra o espaço paramétrico para um conjunto de dados apresentado pelos autores (Tabela 1). A estimativa de máxima verossimilhança está no limiar do espaço paramétrico e por isso a rotina do SAS utilizada não convergiu (o SAS apresenta uma estimativa incorreta dos parâmetros com a mensagem de não convergência).

Tabela 1: Conjunto de dados retirado de Deddens et al (18)

X	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Y	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1

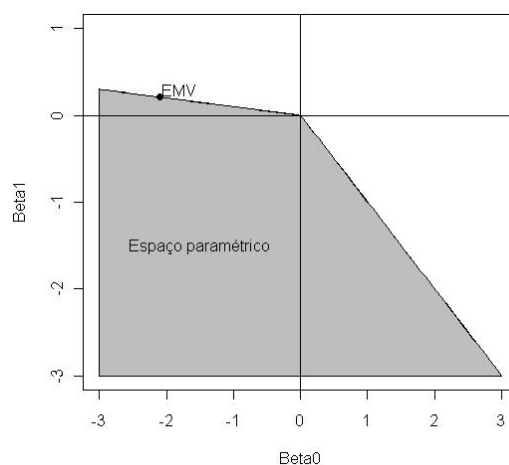


Figura 3: Espaço paramétrico para o modelo do exemplo de Deddens et al (18), Beta0 é o intercepto, Beta1 é o coeficiente do preditor e EMV é a estimativa de máxima verossimilhança

Os autores comentaram que o problema de convergência do modelo log-binomial acontece especialmente quando existe uma probabilidade alta do desfecho e um valor de RR alto, isto é, quando para algum valor do preditor a probabilidade do desfecho é próxima de 1 e quando esse fator tem uma associação bastante relevante com o desfecho. Para obter uma solução aproximada quando os programas usuais não convergem, esses autores propuseram o método COPY, que consiste em replicar o banco de dados original c vezes, das quais $c - 1$ serão cópias idênticas e uma será uma cópia com eventos e não eventos trocados. Na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, temos o banco de dados utilizado para implementação do método COPY para os dados da Tabela 1, considerando $c = 3$. Após as replicações, ajusta-se o modelo log-binomial aos dados artificiais criados, com uma correção nos erros-padrão para evitar sua subestimação dada a inflação artificial do tamanho da amostra. Os autores conduziram a um estudo de simulação comparando o método COPY com $c = 100$, o mesmo método com $c = 1000$ e a regressão de Cox com tempo

constante. Todos os métodos tiveram baixo viés. A regressão de Cox apresentou em geral maiores erros-padrão, erro tipo I mais afastado do valor nominal e menor poder que os métodos COPY. O método COPY com $c = 1000$ teve poder um pouco maior que o com $c = 100$. Os autores observaram situações de não convergência do método COPY com $c = 100$.

Tabela 2: Banco para implementação do método COPY com 3 cópias

Nº da Cópia	X	Y
1	1	0
1	2	0
1	3	0
1	4	0
1	5	1
1	6	0
1	7	1
1	8	1
1	9	1
1	10	1
2	1	0
2	2	0
2	3	0
2	4	0
2	5	1
2	6	0
2	7	1
2	8	1
2	9	1
2	10	1
3	1	1
3	2	1
3	3	1
3	4	1
3	5	0
3	6	1
3	7	0
3	8	0
3	9	0
3	10	0

*valores em negrito representam os desfechos invertidos.

Também em 2003, McNutt et al (12) propuseram o uso de regressão de Poisson para estimar o RR e conduziram um estudo de simulação para comparar este método com o modelo log-binomial e a correção de Zhang e Yu. Como simularam

uma situação simples com apenas uma exposição e um confundidor binários, puderam também comparar com a análise estratificada de Mantel-Haenszel (46). Concluíram que o método de Zhang e Yu fornece intervalos de confiança muito estreitos, levando a crer que a estimativa do RR é mais precisa do que é na verdade. Também ressaltaram que os intervalos obtidos pela regressão de Poisson são conservadores, mais amplos do que deveriam ser. Por fim, recomendaram o uso da análise estratificada ou do modelo log-binomial.

Ainda no mesmo ano, Barros e Hirakata (7) propuseram a regressão de Poisson com uso da variância robusta para solucionar a superestimação dos erros padrões. Também compararam empiricamente este método com o modelo log-binomial, regressão de Cox com tempo constante e o método de Mantel-Haenszel. Recomendaram o uso da regressão de Poisson com variância robusta ou do modelo log-binomial. Ressaltaram que o modelo log-binomial tende a não convergir na presença de covariáveis quantitativas, e também nestes casos de não convergência a regressão de Poisson robusta pode estimar probabilidades maiores que 1. Indicaram a verificação das probabilidades preditas quando a regressão de Poisson robusta for utilizada.

Zou (19), em trabalho com data de submissão anterior a da publicação do artigo de Barros e Hirakata, também propôs o uso de variância robusta na regressão de Poisson. O autor conduziu um estudo de simulação comparando este método com a regressão de Poisson sem ajuste na variância, o modelo log-binomial e o método de Mantel-Haenszel. Os resultados mostraram que os intervalos produzidos pela regressão de Poisson com variância robusta são mais adequados, pois preservam o nível de confiança estabelecido. Além disso, em geral o modelo log-binomial apresentou um viés relativo um pouco menor que o da regressão de Poisson robusta, apesar de o autor afirmar que este último é tão flexível e poderoso quanto o primeiro.

Em 2005, Carter et al (20) demonstraram que o modelo de Poisson conduz a um estimador de quasi-verossimilhança para o modelo log-binomial, e também sugeriram o uso de variância robusta para evitar a superestimação de erros-padrão. Os autores também conduziram a um estudo de simulação comparando o método proposto com o modelo log-binomial e o modelo log-binomial restrito conforme

sugestão de Wacholder (15). Nas simulações, houve problemas de convergência tanto no modelo log-binomial quanto no modelo log-binomial restrito, mas este último enfrentou esse problema com menor frequência. A regressão de Poisson robusta apresentou menor viés, em geral. No entanto, esta teve maior erro quadrático médio do que o modelo log-binomial restrito, na maioria das situações. Por fim, recomendam o ajuste do modelo log-binomial (tradicional ou restrito) e caso não se tenha convergência, que se use a regressão de Poisson robusta.

No mesmo ano, Spiegelman e Hertzmark (47) recomendaram que o modelo log-binomial seja a primeira escolha de análise, e se o mesmo não convergir, que a regressão de Poisson com variância robusta seja utilizada. Para tanto os autores apresentaram códigos do SAS para os dois métodos.

Em 2006, Blizzard e Hosmer (23) propuseram métodos de se verificar a qualidade do ajuste do modelo log-binomial. Comentaram que tentaram utilizar o método COPY no Stata, mas o mesmo não funcionou, e por isso não o recomendam. Também procederam a simulações comparando o modelo log-binomial, a regressão de Poisson robusta e a regressão logística expandida. Eles concluíram que, quando o modelo log-binomial consegue ser ajustado, ele fornece uma estimativa melhor que a dos outros dois métodos. Além disso, a regressão de Poisson robusta se comportou ligeiramente melhor que a regressão logística expandida.

No mesmo ano, Lumley et al (48) propuseram o modelo log normal GEE, um modelo linear generalizado com distribuição normal para o desfecho e função de ligação log, estimado através de equações de estimação generalizadas. Os autores fizeram a simulação de um único banco com 500 mil observações, o que denominaram de comparação de eficiência assintótica relativa entre o método proposto, regressão de Poisson robusta e regressão logística expandida. Concluíram que os dois primeiros tem eficiência parecida e o terceiro tem menor eficiência.

Em 2008, Petersen e Deddens (21) procederam a um estudo de simulação comparando a regressão de Poisson robusta e o modelo log-binomial com método COPY com 1000 cópias se ocorria problemas de convergência. Concluíram que o modelo log-binomial com uso do método COPY é preferível, pois produziu

estimativas menos viesadas nas situações mais comuns e apresentou poder levemente maior e erros padrões menores. A regressão de Poisson robusta apresentou menor viés nos cenários com probabilidades mais altas, mas justamente nesses, ela produziu um maior número de estimativas de probabilidades maiores que 1.

No mesmo ano, Yu e Wang (49) propuseram outro método para resolver a não convergência no ajuste do modelo log-binomial, uma macro no SAS que usa o procedimento de programação não-linear (`PROC NLP`). Os autores afirmam que o método proposto “converge quase sempre e garante que as probabilidades estimadas estejam entre 0 e 1” (em tradução livre). Os autores procederam a um estudo de simulação com cenários similares aos de Blizzard e Hosmer (23) comparando a abordagem proposta com o método COPY com 1000 cópias. Não foram observadas diferenças relevantes entre os métodos comparados.

Em 2009, Petersen e Deddens (50) anunciaram em uma carta que a macro SAS do método COPY havia sido revisada, no sentido de não mais utilizar cópias físicas dos bancos de dados e sim o uso de diferentes pesos para as observações. Segundo os autores, tal procedimento permite o uso de mais cópias “virtuais” e então fornece maior acurácia. No entanto, afirmam que o método depende do aplicativo computacional utilizado.

Em 2011, Yelland et al (22) procedeu a um estudo de simulação no contexto de ensaios clínicos, comparando o modelo log-binomial, o modelo log-binomial restrito, o método COPY com 1000 cópias, a regressão de Poisson robusta, a regressão logística expandida, o modelo log-normal, e os métodos de padronização condicional e marginal. É o maior estudo de simulação dentre os já citados, com 396 cenários no total. Foi possível observar que o método COPY e o modelo log-binomial restrito também podem enfrentar problemas de convergência. Os autores não conseguiram identificar um método como uniformemente melhor, mas recomendam evitar o uso da padronização condicional, devido ao alto viés encontrado em algumas situações. Indicam que uma estratégia razoável é utilizar o modelo log-binomial se este convergir e procurar outro método, como a regressão de Poisson robusta, se não for obtida a convergência.

3.2.2 Métodos bayesianos para observações independentes

Como mencionado no início desta seção, a inferência bayesiana é feita a partir da distribuição a posteriori dos parâmetros desconhecidos do modelo. Para obtê-la, deve-se combinar a distribuição a priori com a função de verossimilhança da seguinte forma:

$$\pi(\boldsymbol{\beta}|\mathbf{x}) = \frac{\pi(\boldsymbol{\beta})L(\boldsymbol{\beta}|\mathbf{x})}{f(\mathbf{x})} \quad (10)$$

onde $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de parâmetros desconhecidos do modelo;

\mathbf{x} é o vetor (ou matriz) de dados observados na amostra;

$\pi(\boldsymbol{\beta})$ é a distribuição a priori;

$L(\boldsymbol{\beta}|\mathbf{x})$ é a função de verossimilhança e

$f(\mathbf{x}) = \int \pi(\boldsymbol{\beta})L(\boldsymbol{\beta}|\mathbf{x}) d\boldsymbol{\beta}$ é uma constante em relação a $\boldsymbol{\beta}$.

A partir da distribuição a posteriori, $\pi(\boldsymbol{\beta}|\mathbf{x})$, podem-se obter estimativas pontuais através da média, moda ou mediana da distribuição, e também estimativas intervalares, chamadas de intervalos de credibilidade, através do intervalo de caudas iguais ou do intervalo HPD (sigla do termo em inglês, *Highest Posterior Density*). Seja $100 \times (1 - \alpha)$ a credibilidade desejada para o intervalo, para obter o intervalo de caudas iguais, devemos obter o $100 \times \frac{\alpha}{2}$ -ésimo e o $100 \times (1 - \frac{\alpha}{2})$ -ésimo percentis da distribuição a posteriori. Já o intervalo HPD é composto pelos percentis que incluem a parte mais densa da distribuição a posteriori, com a credibilidade especificada (39).

Para muitos modelos estatísticos, a distribuição a posteriori da equação (10) não consegue ser derivada analiticamente. Isso ocorre quando a integral que define $f(\mathbf{x})$ não possui uma expressão fechada. Nestes casos, a distribuição a posteriori pode ser aproximada numericamente através dos métodos MCMC (sigla do termo em inglês, *Markov Chain Monte Carlo*). Mais detalhes sobre esses métodos podem ser encontrados em Gilks et al (51).

No caso do modelo log-binomial apresentado na equação (9), a função de verossimilhança é dada por:

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\beta}|\mathbf{x}) &= \prod_{i=1}^n \theta_i^{Y_i}(1 - \theta_i)^{1-Y_i} I_{[0,1]}(\theta_i) \\
&= \prod_{i=1}^n \left(\exp(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}) \right)^{Y_i} \\
&\quad \times \left(1 - \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}) \right)^{1-Y_i} \\
&\quad \times I_{(-\infty,0]}(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki})
\end{aligned} \tag{11}$$

A função indicadora $I_{(-\infty,0]}(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki})$ especifica o espaço de valores possíveis para os coeficientes do modelo dada a restrição de que as probabilidades devem estar no intervalo 0 a 1.

Zhou e Sivaganesan (52) foram os primeiros a propor a abordagem bayesiana para o modelo log-binomial. Os autores apresentam exemplos e um estudo de simulação comparando com o método COPY com apenas um cenário com 100 replicações. Nestas simulações, não foram observadas grandes diferenças entre os métodos. Os autores afirmaram que o método bayesiano proposto supera o problema de convergência do método frequentista. Além disso, mesmo se a abordagem frequentista converge, podem-se enfrentar problemas se houver interesse em prever as probabilidades para indivíduos com valores do preditor fora do intervalo em que o modelo foi ajustado e isso pode ser evitado através da abordagem bayesiana. Foram utilizadas distribuições a priori não tradicionais e o código computacional para implementação do método MCMC utilizado para obter estimativas do modelo não foi fornecido. O aplicativo computacional utilizado para a abordagem bayesiana sequer foi informado.

Chu e Cole (13) propuseram a análise bayesiana para o modelo log-binomial usando o aplicativo OpenBUGS (53), uma plataforma bastante difundida para realização de MCMC. Os autores mencionaram que, com o método da máxima verossimilhança (frequentista), mesmo se a restrição no espaço paramétrico estiver corretamente especificada, o limite superior do intervalo de confiança das probabilidades preditas para a amostra pode ser superior a 1. Os autores ressaltam

que o modelo de Poisson com variância robusta pode prever pontualmente probabilidades maiores que 1 e que os intervalos de confiança produzidos pelo método COPY (18) em geral são muito amplos. Além disso, afirmam que os intervalos de confiança obtidos pela regressão de Poisson robusta e pelo método COPY baseiam-se em teoria assintótica, e podem não ter bom desempenho em estudos com tamanho de amostra pequeno ou moderado.

O código do modelo bayesiano fornecido por Chu e Cole (13) implementa corretamente a restrição no espaço paramétrico dos coeficientes do modelo log-binomial e garante que os limites de confiança dos intervalos das probabilidades preditas também estarão entre 0 e 1. Além disso, é possível inserir restrição adicional para que as probabilidades estejam no intervalo correto mesmo para valores de covariáveis fora do conjunto observado na amostra.

No mesmo trabalho, Chu e Cole (13) procederam a um estudo de simulação de um modelo com duas variáveis preditoras contínuas, comparando a abordagem bayesiana, a regressão de Poisson robusta e o modelo log-binomial frequentista. Os autores estudaram doze diferentes combinações de valores para os parâmetros com tamanho da amostra fixado em 400. Um estimador pontual (mediana) e um estimador por intervalo (caudas iguais) foram considerados na abordagem bayesiana. As propriedades dos estimadores foram avaliadas apenas na estimação de um coeficiente do modelo e de uma probabilidade. Nenhuma avaliação foi feita sobre poder dos testes de hipóteses de significância dos preditores. Os autores não mencionaram se houve problema de convergência no modelo log-binomial frequentista e se tiveram que recorrer ao método COPY na simulação. A conclusão dos autores foi que “o método proposto pode incorrer em leve viés, mas geralmente tem erro quadrático médio menor e, portanto, é mais preciso do que os métodos existentes” (em tradução livre).

3.2.3 Métodos frequentistas para observações dependentes

Na análise de dados dependentes, deve-se utilizar um modelo estatístico que considere a correlação entre as observações. Ignorar essa correlação pode levar a

estimativas ineficientes dos parâmetros e estimativas dos parâmetros de variabilidade (como erros padrão) inconsistentes (54).

Independente do tipo do desfecho, há duas classes de modelos que trabalham com dados dependentes: os modelos GEE e os modelos mistos. Os modelos GEE podem ser chamados de modelos marginais ou modelos populacionais ponderados (do inglês *population averaged models*) (55). Já os modelos mistos podem ser chamados de modelos específicos para indivíduos (do inglês *subject-specific models*), modelos de efeitos aleatórios, modelos hierárquicos ou modelos multiníveis (55). Nos modelos mistos, pode-se permitir que alguns coeficientes de regressão variem aleatoriamente entre sujeitos (os efeitos aleatórios), e outros não (os efeitos fixos). Os efeitos fixos são então interpretados condicionalmente ao efeito aleatório, por isso a denominação *subject-specific*. Já nos modelos GEE, modela-se a esperança marginal do desfecho na população, e então os coeficientes são interpretados como efeito médio entre *clusters* (55).

A estimação da RC no contexto de observações correlacionadas pode ser realizada através da regressão logística com uso de GEE ou da regressão logística com efeitos aleatórios. Já quanto à estimação do RR ou da RP nessa situação, apenas cinco trabalhos foram encontrados sugerindo métodos, todos sob abordagem frequentista.

Hanley et al (24), em um trabalho cujo objetivo era orientar sobre a análise de dados correlacionados através de GEE, apenas mostrou numa aplicação que é possível estimar RP usando um modelo log-binomial GEE em um estudo transversal com *clusters*. Os comandos do Stata e do SAS necessários para tanto foram apresentados.

Santos et al (28), no contexto de estudos transversais em *cluster*, propuseram o uso de regressão logística de efeitos aleatórios e fórmulas para a obtenção das RPs através dos coeficientes estimados baseadas nos métodos de padronização de Flanders e Rhodes (43). Compararam por simulação os intervalos de confiança obtidos pelo método proposto e pelo modelo Poisson de efeitos aleatórios e concluíram que a cobertura dos intervalos do segundo método pode ser muito baixa,

especialmente quando o grau de dependência dos dados, medido pelo coeficiente de correlação intraclasse (ICC, do termo em inglês *Intraclass Correlation Coefficient*), é alto (ICC=0,71) e para um maior número de *clusters* (50). Os autores não apresentaram medidas comparativas das estimativas pontuais.

Yelland et al (25) estenderam o modelo log-binomial, a regressão de Poisson robusta, a regressão logística expandida e o modelo log-normal para lidar com a dependência dos dados através de GEE. A modificação em relação aos modelos originais foi implementada no SAS, e consiste em, ao invés de identificar o sujeito no comando REPEATED do PROC GENMOD (conforme bem descrito em Spiegelman e Hertzmark (47)), se identifica a variável que constitui os *clusters*. Os autores compararam esses quatro métodos por simulação utilizando 1296 cenários. Utilizaram matrizes de correlação de trabalho do tipo independente e permutável (do inglês, *exchangeable*). Em pelo menos alguma situação, todos os métodos tiveram problemas de convergência, entretanto, o modelo log-binomial GEE apresentou esse problema mais frequentemente, especialmente com matriz de correlação permutável. Com exceção do modelo log-binomial GEE, todos os métodos estimaram probabilidades preditas maiores que 1 em alguma situação. Nenhum método se mostrou uniformemente superior, entretanto os autores não recomendaram o uso da regressão logística expandida GEE, pois teve desempenho ligeiramente inferior aos demais e é mais difícil de implementar. Os autores comentam que o uso da matriz permutável é mais realista que o da matriz independente, mas que a segunda permite estimativas tão eficientes quanto à primeira.

Zou e Donner (26), no mesmo ano do trabalho de Yelland et al (25), também estenderam o modelo log-binomial e a regressão de Poisson robusta para incorporar dados correlacionados através de GEE. Os autores enfatizam que os métodos se baseiam em teoria assintótica, e só devem ser usados para um grande número de *clusters*, sugerindo 50 ou mais. Um estudo de simulação comparando os métodos foi procedido, também considerando matrizes de correlação de trabalho do tipo independente e permutável. A conclusão foi que a regressão de Poisson GEE se desempenha tão bem quando o modelo log-binomial GEE, mas que este último pode ter problemas de convergência. Os autores também comentam que os resultados

pareceram ser robustos à escolha da matriz de correlação (se independente ou permutável).

Yelland et al (27) mostraram que se pode utilizar o modelo log-binomial com efeitos mistos para estimar RR no contexto de ensaios clínicos em *cluster*. Os autores afirmam que tal modelo pode enfrentar problemas de convergência e soluções para este problema ainda não foram encontradas. O objetivo principal do trabalho era propor expressões para o cálculo do ICC a partir do modelo log-binomial de efeitos mistos, através do método de conversão da escala log para a escala das probabilidades.

Outro método para encontrar ICCs é através do uso de variável latente. Este já foi aplicado para desfechos binários analisados através de regressão logística de efeitos aleatórios (56). O método consiste em considerar que o desfecho binário da j -ésima unidade do i -ésimo *cluster*, Y_{ij} , foi definido a partir de uma variável latente contínua Y_{ij}^* , de tal forma que $Y_{ij} = 1$ se $Y_{ij}^* \geq 0$ e $Y_{ij} = 0$ caso contrário. Para exemplificar, sem perda de generalidade, pode-se considerar um modelo logístico de efeitos aleatórios com apenas um preditor:

$$\theta_{ij} = P(Y_{ij} = 1 | X_{ij}, u_i) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_j)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_j)} \quad (12)$$

onde X_{ij} é o preditor para a j -ésima unidade do i -ésimo *cluster* e

u_i é o efeito aleatório do i -ésimo *cluster*, para o qual assume-se $u_i \sim N(0, \sigma_u^2)$.

O modelo para a variável latente equivalente ao modelo da equação (12) é dado por:

$$Y_{ij}^* = \beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_i + \varepsilon_{ij} \quad (13)$$

onde ε_{ij} tem distribuição logística padrão. Isto porque,

$$\theta_{ij} = P(Y_{ij} = 1 | X_{ij}, u_i) = P(Y_{ij}^* \geq 0 | X_{ij}, u_i)$$

$$\begin{aligned}
&= P(\varepsilon_{ij} \geq -(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_i) | X_{ij}, u_i) = 1 - \frac{\exp(-(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_j))}{1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_j))} \\
&= 1 - \frac{1}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_j)} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_j)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_j)}
\end{aligned}$$

Assim, a correlação entre duas unidades dentro do mesmo *cluster* para a variável latente é dada por:

$$ICC_{logist} = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \frac{\pi^2}{3}} \quad (14)$$

onde $\frac{\pi^2}{3}$ é a variância da distribuição logística padrão. O método da variável latente foi aplicado ao modelo log-binomial de efeitos mistos e o ICC obtido pode ser visto no material suplementar do artigo 2 (Anexo 9.4).

3.3 Métodos frequentistas para estimar risco relativo para desfechos politômicos

Apenas dois trabalhos trataram da estimação do RR para desfechos politômicos. O primeiro foi dos autores Blizzard e Hosmer (57), que propuseram o modelo log-multinomial. Supondo que o desfecho possui $J+1$ categorias denominadas A_0, A_1, \dots, A_J , pode-se construir variáveis indicadoras Y_{ij} , $i = 1, \dots, n$ e $j = 0, \dots, J$, de tal forma que $Y_{ij} = 1$ se a categoria A_j foi observada para a i -ésima unidade ou $Y_{ij} = 0$ caso contrário. Assumindo a categoria A_0 como categoria de referência, o modelo log-multinomial é dado por:

$$\theta_{ij} = P(Y_{ij} = 1 | X_{1,i}, \dots, X_{k,i}) = \exp(\beta_{j0} + \beta_{j1} X_{1,i} + \dots + \beta_{jk} X_{k,i}) \quad (15)$$

$j = 1, \dots, J$

onde $X_{1,i}, \dots, X_{k,i}$ são os valores das k variáveis preditoras para a i -ésima unidade e

$\beta_{j0}, \dots, \beta_{jk}$ são os coeficientes de regressão correspondentes a cada desfecho.

É redundante ter coeficientes para a categoria de referência ($j=0$), já que $P(Y_{i0} = 1 | X_{1,i}, \dots, X_{k,i}) = 1 - \sum_{j=1}^J P(Y_{ij} = 1 | X_{1,i}, \dots, X_{k,i}), \forall i$.

Os autores demonstraram como obter estimativas de máxima verossimilhança desse modelo e implementaram o mesmo no Stata. Adicionalmente, outros dois métodos foram propostos: uma extensão da regressão logística expandida de Schouten et al (44) para incorporar desfechos multinomiais e o uso de regressões de Poisson robustas separadas, que consiste em aplicar regressões de Poisson separadamente para J das J+1 variáveis indicadoras criadas. Numa aplicação em dados reais, os autores também utilizaram modelos log-binomiais separados, análogos às regressões de Poisson separadas. Os autores mencionaram que os três primeiros métodos podem estimar probabilidades inadmissíveis (maiores que 1) para alguma das categorias do desfecho modeladas, o que mostra um problema na implementação da estimação de máxima verossimilhança para o modelo log-multinomial, pois por definição tal problema não poderia ocorrer. Além disso, o modelo log-multinomial pode não convergir. Os autores também conduziram um estudo de simulação comparando o modelo log-multinomial, a extensão da regressão logística expandida e as regressões de Poisson robustas separadas, e observaram que o modelo log-multinomial em geral teve menor viés e erro quadrático médio que os outros métodos. Na aplicação em dados reais, os autores mencionaram que os resultados do modelo log-multinomial foram idênticos aos obtidos ajustando-se modelos log-binomiais separados.

Camey et al (29) avaliaram o desempenho dos modelos log-binomial separados, regressões de Poisson robustas separadas e regressão logística multinomial. Os resultados dos dois primeiros métodos foram idênticos, porque os cenários simulados foram bastante simples (apenas um preditor categórico). Também por isso não se enfrentou problemas de convergência do modelo log-binomial, nem probabilidades inadmissíveis. Concluiu-se que os RRs estimados por tais métodos são mais precisos e acurados do que as RCs estimadas pela regressão logística multinomial. A recomendação final foi análoga a de Spiegelman e Hertzmark (47) de

que se deveria primeiramente tentar ajustar modelos log-binomiais separados, e apenas recorrer às regressões de Poisson robusta separadas se problemas de convergência ocorressem.

Uma desvantagem das técnicas de modelos separados é que a verdadeira natureza multinomial da resposta é ignorada e não há garantias de que os coeficientes encontrados produzam probabilidades válidas para a categoria de referência, até mesmo para o modelo log-binomial. Por exemplo, numa situação com um desfecho de três categorias, podem-se obter as probabilidades estimadas para os dois desfechos binários e somá-las. Podem ocorrer casos em que esta soma é maior que 1, ou seja, a estimativa de probabilidade para a categoria de referência nessa situação seria negativa.

A escolha da categoria de referência para o desfecho no modelo log-multinomial deve ser feita por razões diferentes do que quando se usa regressão logística multinomial. Nesta última, a escolha da categoria de referência irá afetar a interpretação das RCs, já que, como visto na equação (7), os denominadores das chances entre expostos e não expostos são probabilidades para a categoria de referência. Entretanto, quando se estima RR, as razões são probabilidades do próprio desfecho, e a categoria de referência não influencia na interpretação, como visto na equação (8). No modelo log-multinomial, a categoria de referência é necessária para que não se especifique coeficientes redundantes, então, ela é sacrificada, no sentido de que não é possível estimar RRs para essa categoria. Assim, deve-se escolher aquela categoria para a qual não se tem interesse de identificar preditores associados. No entanto, nos modelos separados é possível estimar um modelo também para essa categoria e identificar fatores associados. Ao fazer isto, para o exemplo do parágrafo anterior, ao se predizer as probabilidades para os três desfechos e somá-las, pode-se obter soma menor ou maior que 1, quando o esperado é que esta fosse exatamente igual a 1.

4 OBJETIVOS

4.1 Justificativa

A estimação do RR ou da RP está presente em estudos epidemiológicos com delineamento coorte, ensaio clínico e transversal. Tais medidas podem ser aproximadas pela RC, mas apenas quando o desfecho é raro. No caso de desfechos binários, o modelo log-binomial proposto por Wacholder (15) estima diretamente tais medidas e considera a correta distribuição do desfecho, por isso não produzindo probabilidades inválidas. No entanto, pode enfrentar problemas de convergência. As alternativas frequentistas propostas na sequência ou apenas minimizam a ocorrência dos problemas de convergência, como por exemplo o método COPY, ou não enfrentam tais problemas mas apresentam outras desvantagens, como por exemplo, a regressão de Poisson robusta que pode estimar probabilidades inválidas. A abordagem bayesiana para o modelo log-binomial proposta por Chu e Cole (13) é promissora, pois supera os problemas de convergência do modelo log-binomial ajustado sob abordagem frequentista, mantendo as suas vantagens. Entretanto, a avaliação feita por simulação pelos autores, no nosso ponto de vista, tem as seguintes limitações: preditores categóricos não foram considerados; apenas um tamanho de amostra foi avaliado; apenas a mediana e o intervalo de credibilidade de caudas iguais foram abordados na abordagem bayesiana, quando existem outras opções; e a principal delas, as medidas comparativas foram calculadas para os coeficientes do modelo e não para o RR. Estas limitações precisam ser contornadas para uma recomendação mais irrestrita do método.

Para desfechos binários provenientes de dados dependentes, como afirmado por Yelland et al (27), soluções para os problemas de convergência do modelo log-binomial de efeitos mistos ajustado sob abordagem frequentista ainda não foram encontradas. Assim, é relevante estender a abordagem bayesiana de Chu e Cole (13) para incorporar efeitos mistos e assim permitir a análise de dados correlacionados.

Para desfechos multinomiais, a única proposta que considera a correta distribuição do desfecho é o modelo log-multinomial de Blizzar e Hosmer (57). No entanto, o ajuste de tal modelo sob abordagem frequentista conforme proposto pelos

autores pode enfrentar problemas de convergência e produzir probabilidades inválidas. Utilizando a mesma proposta de restrição do espaço paramétrico de Chu e Cole (13) pode-se superar tais limitações.

4.2 Objetivos

Objetivo Geral:

O objetivo deste trabalho é fazer comparações por simulação mais abrangentes das abordagens frequentista e bayesiana para o modelo log-binomial e estender a abordagem bayesiana para dados dependentes e desfechos politômicos.

Objetivos Específicos:

- 1.1. Estender o estudo de simulação de Chu e Cole (13), adicionando:
 - 1.1.1. Preditores categóricos;
 - 1.1.2. Diferentes tamanhos de amostra;
 - 1.1.3. Outros estimadores bayesianos pontuais (moda e média) e por intervalo (HPD);
 - 1.1.4. Medidas de desempenho para a estimação do RR.
- 1.2. Estender a abordagem de Chu e Cole (13) para incorporar dados dependentes;
- 1.3. Estender a abordagem de Chu e Cole (13) para desfechos multinomiais;
- 1.4. Comparar empiricamente as extensões propostas nos dois itens anteriores com outras metodologias existentes.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee J, Chia KS. Estimation of prevalence rate ratios for cross sectional data: an example in occupational epidemiology. *Br J Ind Med*. setembro de 1993;50(9):861–2.
2. Lee J. Odds ratio or relative risk for cross-sectional data? *Int J Epidemiol*. fevereiro de 1994;23(1):201–3.
3. Sackett DL, Deeks JJ, Altman DG. Down with odds ratios! *Evid Based Med*. 1996;1(6):164–6.
4. Thompson ML, Myers JE, Kriebel D. Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done? *Occup Environ Med*. abril de 1998;55(4):272–7.
5. Deeks J. When can odds ratios mislead? Odds ratios should be used only in case-control studies and logistic regression analyses. *BMJ*. 24 de outubro de 1998;317(7166):1155–1156; author reply 1156–1157.
6. Grimes DA, Schulz KF. Making sense of odds and odds ratios. *Obstet Gynecol*. fevereiro de 2008;111(2 Pt 1):423–6.
7. Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 20 de outubro de 2003;3:21.
8. Sinclair JC, Bracken MB. Clinically useful measures of effect in binary analyses of randomized trials. *J Clin Epidemiol*. agosto de 1994;47(8):881–9.
9. Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. maio de 1987;125(5):761–8.
10. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA J Am Med Assoc*. 18 de novembro de 1998;280(19):1690–1.
11. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. *Int J Epidemiol*. 1 de fevereiro de 1997;26(1):220–3.
12. McNutt L-A, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol*. 15 de maio de 2003;157(10):940–3.
13. Chu H, Cole SR. Estimation of risk ratios in cohort studies with common outcomes: a Bayesian approach. *Epidemiol*. novembro de 2010;21(6):855–62.

14. Schmidt CO, Kohlmann T. When to use the odds ratio or the relative risk? *Int J Public Health*. 2 de julho de 2008;53(3):165–7.
15. Wacholder S. Binomial regression in GLIM: estimating risk ratios and risk differences. *Am J Epidemiol*. janeiro de 1986;123(1):174–84.
16. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Estimation of prevalence rate ratios from cross-sectional data. *Int J Epidemiol*. outubro de 1995;24(5):1064–7.
17. Skov T, Deddens J, Petersen MR, Endahl L. Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. *Int J Epidemiol*. fevereiro de 1998;27(1):91–5.
18. Deddens J, Petersen M, Lei X. Estimation of prevalence ratios when proc genmod does not converge. *Proc 28th Annu SAS Users Group Int Conf*. 30 de abril de 2003. Disponível em: <http://www2.sas.com/proceedings/sugi28/270-28.pdf>
19. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 1 de abril de 2004;159(7):702–6.
20. Carter RE, Lipsitz SR, Tilley BC. Quasi-likelihood estimation for relative risk regression models. *Biostat*. janeiro de 2005;6(1):39–44.
21. Petersen MR, Deddens JA. A comparison of two methods for estimating prevalence ratios. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8(1):9.
22. Yelland LN, Salter AB, Ryan P. Relative Risk Estimation in Randomized Controlled Trials: A Comparison of Methods for Independent Observations. *Int J Biostat*. 6 de janeiro de 2011;7(1):1–31.
23. Blizzard L, Hosmer DW. Parameter estimation and goodness-of-fit in log binomial regression. *Biom J*. fevereiro de 2006;48(1):5–22.
24. Hanley JA. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. *Am J Epidemiol*. 15 de fevereiro de 2003;157(4):364–75.
25. Yelland LN, Salter AB, Ryan P. Relative Risk Estimation in Cluster Randomized Trials: A Comparison of Generalized Estimating Equation Methods. *Int J Biostat*. 21 de janeiro de 2011;7(1):1–26.
26. Zou GY, Donner A. Extension of the modified Poisson regression model to prospective studies with correlated binary data. *Stat Methods Med Res* [Publicado online em 8 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://smm.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0962280211427759>
27. Yelland LN, Salter AB, Ryan P, Laurence CO. Adjusted intraclass correlation coefficients for binary data: methods and estimates from a cluster-randomized trial in primary care. *Clin Trials*. 18 de fevereiro de 2011;8(1):48–58.

28. Santos C, Fiaccone RL, Oliveira NF, Cunha S, Barreto ML, do Carmo M, et al. Estimating adjusted prevalence ratio in clustered cross-sectional epidemiological data. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8(1):80.
29. Camey SA, Torman VBL, Hirakata VN, Cortes RX, Vigo A. Bias of multinomial logistic regression to estimate relative risk or prevalence ratio and alternatives. *Cad Saúde Pública* [aceito].
30. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology: the essentials.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1996.
31. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* Wiley-Interscience Publication; 2000.
32. Davies HTO, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ.* 28 de março de 1998;316(7136):989–91.
33. Cummings P. The Relative Merits of Risk Ratios and Odds Ratios. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 4 de maio de 2009;163(5):438.
34. Greenland S, Rothman K, Lash T. *Epidemiologia Moderna.* Porto Alegre: Artmed; 2011.
35. Reichenheim ME, Coutinho ES. Measures and models for causal inference in cross-sectional studies: arguments for the appropriateness of the prevalence odds ratio and related logistic regression. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10(1):66.
36. Dunson DB. Commentary: Practical Advantages of Bayesian Analysis of Epidemiologic Data. *Am J Epidemiol.* junho de 2001;153(12):1222–6.
37. Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research: I. Foundations and basic methods. *Int J Epidemiol.* maio de 2006;35(3):765–75.
38. Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research. II. Regression analysis. *Int J Epidemiol.* setembro de 2006;36(1):195–202.
39. Gelman A. *Bayesian data analysis.* Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2004.
40. Burton A, Altman DG, Royston P, Holder RL. The design of simulation studies in medical statistics. *Stat Med.* 30 de dezembro de 2006;25(24):4279–92.
41. Greenland S. Small-sample bias and corrections for conditional maximum-likelihood odds-ratio estimators. *Biostat.* março de 2000;1(1):113–22.
42. Nelder JA. Announcement by the Working Party on Statistical Computing: GLIM (Generalized Linear Interactive Modelling Program). *J R Stat Soc Ser C Appl Stat.* 1 de janeiro de 1975;24(2):259–61.

43. Flanders WD, Rhodes PH. Large sample confidence intervals for regression standardized risks, risk ratios, and risk differences. *J Chronic Dis.* 1987;40(7):697–704.
44. Schouten EG, Dekker JM, Kok FJ, Cessie SL, Van Houwelingen HC, Pool J, et al. Risk ratio and rate ratio estimation in case-cohort designs: Hypertension and cardiovascular mortality. *Stat Med.* setembro de 1993;12(18):1733–45.
45. McNutt L HJ. Correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA.* 11 de agosto de 1999;282(6):529–529.
46. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* abril de 1959;22(4):719–48.
47. Spiegelman D, Hertzmark E. Easy SAS Calculations for Risk or Prevalence Ratios and Differences. *Am J Epidemiol.* junho de 2005;162(3):199–200.
48. Lumley T, Kronmal R, Shuangge M. Relative Risk Regression in Medical Research: Models, Contrasts, Estimators, and Algorithms. *UW Biostat Work Pap Ser.* 19 de julho de 2006; Working Paper 293. Disponível em: <http://www.bepress.com/uwbiostat/paper293>
49. Yu B, Wang Z. Estimating relative risks for common outcome using PROC NLP. *Comput Methods Programs Biomed.* maio de 2008;90(2):179–86.
50. Petersen MR, Deddens JA. A revised SAS macro for maximum likelihood estimation of prevalence ratios using the COPY method. *Occup Environ Med.* agosto de 2009;66(9):639–639.
51. Gilks WR, Richardson S, Spiegelhalter DJ. *Markov chain Monte Carlo in practice.* Boca Raton: Chapman & Hall; 1998.
52. Zhou R, Sivaganesan S. *Bayesian Analysis of Log-Binomial Models.* University of Cincinnati; 2005. Disponível em: http://etd.ohiolink.edu/send-pdf.cgi?acc_num=ucin1115843904
53. Thomas A, O’Hara B, Ligges U, Sturtz S. Making BUGS Open. *R News.* 2006;6(1):12–7.
54. Zeger SL, Liang K-Y. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Stat Med.* 1992;11(14-15):1825–39.
55. Diez Roux AV. A glossary for multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health.* 1 de agosto de 2002;56(8):588–94.
56. Snijders TAB, Bosker RJ. *Multilevel analysis: an introduction to basic and advanced multilevel modeling.* London ; Thousand Oaks: Sage Publications; 1999.

57. Blizzard L, Hosmer DW. The Log Multinomial Regression Model for Nominal Outcomes with More than Two Attributes. *Biom J.* junho de 2007;49(6):889–902.

6 ARTIGO 1

Bayesian Analysis of the Log-Binomial Model: a Comparison with the Frequentist Approach for the Estimation of Relative Risk

Vanessa Bielefeldt Leotti Torman, Doutoranda em Epidemiologia, UFRGS; Departamento de Estatística, UFRGS.

Suzi Alves Camey, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, UFRGS; Departamento de Estatística, UFRGS.

A ser enviado a *Epidemiology*.

Resumo: O modelo log-binomial é considerado uma das melhores opções para estimar risco relativo (RR). Com a abordagem frequentista, no entanto, aplicativos estatísticos usuais têm problemas de convergência. Quando isto ocorre, alguns autores sugerem usar a regressão de Poisson com variância robusta, mas esta tem a desvantagem de poder estimar probabilidades maiores que 1, o limite natural. Chu e Cole (*Epidemiology*. 2010; 21:855-862) propuseram a estimação do modelo log-binomial via abordagem bayesiana para superar os problemas de convergência do mesmo e exploraram, por simulação, propriedades das estimativas de um dos coeficientes do modelo, mas não das estimativas do RR. Também foi considerado apenas preditores contínuos e um único tamanho de amostra. Neste trabalho estas limitações foram superadas. Além disso, os autores avaliaram apenas um estimador pontual (mediana) e um estimador por intervalo (caudas iguais) na abordagem bayesiana. Neste trabalho foi adicionado a moda e a média e a intervalo HPD. Dois modelos foram simulados: o primeiro com um único preditor categórico e o segundo com um categórico e um contínuo. A conclusão é que a moda e o intervalo de caudas iguais devem ser preferidos.

Abstract: The log-binomial model is considered one of the best options for estimating relative risk (RR). With the frequentist approach, however, the usual

programs often fail to converge. Chu e Cole (Epidemiology. 2010; 21:855-862) proposed a Bayesian estimator through MCMC, and explored by simulation properties of the model coefficients estimators but not of RR. In addition, they only considered continuous predictor. In this paper, we added the evaluation of RR, three point estimators (mean, median and mode) and two interval estimators (equal tail and HPD). We simulate two models: the first with one categorical predictor and the second with one categorical predictor and one continuous. We conclude that the mode point estimator and the equal-tail interval estimator are preferred.

Many papers have shown that the odds-ratio (OR) is not a good approximation for estimating relative risk (RR) when outcomes are common, and various alternatives have been proposed.¹⁻⁸ One of them is the log-binomial model, a generalized linear model which considers Binomial distribution for the outcome and a log link function.¹ In the frequentist approach, statistical programs often have convergence problems when the model is fitted.^{3,5,6,10,11} This happens particularly with continuous covariates or where the probability of the outcome is high.⁵ Non-convergence occurs when the maximum-likelihood estimate of one of the predicted probabilities is equal to one, so it lies on the boundary of the space composed by the values of the coefficients for which probabilities must take values between 0 and 1.^{3,5,11} Some authors did simulations studies comparing the log-binomial model with other methods and they recommended that it should be considered as the first choice of analysis, and other frequentist methods should be used when convergence was not achieved.^{8,12,13} However, even when the model converge with the frequentist approach, the upper confidence limit of predicted probabilities may be greater than one.⁹

To obtain an approximate solution when the usual programs do not converge, Deddens, Petersen e Lei⁵ proposed the COPY method, programmed as a SAS macro. Petersen e Deddens¹⁴ revised the macro to be more efficient but pointed that the method is software dependent. Blizzard e Hosmer¹² attempted to implement it in STATA and it failed. Therefore, the authors did not recommend the method for

general use. Moreover, Yelland et al¹³ noticed that the COPY method can also have convergence problems.

The use of Bayesian approach for the analysis of epidemiological data has grown rapidly and some of its advantages have been identified. Dunson¹⁵ noted that one advantage of Bayesian analysis is the flexibility with which it can incorporate prior information into the study through specification of the prior distribution. Moreover, the author argues that even when there is no prior information to be incorporated, Bayesian analysis handles complex models more flexibly, since it can fit more realistic models where complicated characteristics of epidemiological studies such as measurement errors, many parameters and correlated data can be accounted for. Greenland^{16,17} gives an introduction of Bayesian inference in epidemiological research.

Zhou e Sivaganesan¹⁸ had shown that the Bayesian approach could overcome the problem of convergence with the log-binomial model. These authors used untraditional prior distributions and did not supply the computer code used to implement MCMC, which may explain why their work is not more widely known.

Chu and Cole⁹ proposed a Bayesian approach using OpenBUGS¹⁹, a known framework for MCMC. They ran simulations from one model with two continuous predictors in 12 scenarios, so they did not considered categorical predictors. The authors only studied the Bayesian median estimator and calculated performance measures for a model coefficient and for a probability, so that properties of RR estimators were not verified. They concluded “the proposed method may incur slight bias but generally has smaller mean square error and is therefore more accurate than existing methods”. Since measures like bias and MSE are not invariant to nonlinear transformations like log and exponential, the best estimator for a coefficient may not be the best estimator for RR, and the properties of RR need to be directly verified. The authors also did not evaluate power of hypotheses testing about the parameters, which are very important in practice.

In this work, we explore other possibilities from the Bayesian context for the RR estimation using the log-binomial model. More specifically, we extended the

work of Chu and Cole⁹ by adding the evaluation of the estimators for the relative risk, the inclusion of categorical predictors, the evaluation of other Bayesian point (median and mode) and interval (HPD) estimators and the calculation of the power of hypotheses testing.

In the next section the log-binomial model is defined and the simulation study is described; this is followed by the presentation and discussion of the results found.

6.1 Methods

The log binomial model is given by

$$\log(\theta_i) = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}$$

where $\theta_i = P(Y_i = 1 | X_{1i}, \dots, X_{ki})$, Y_i is the outcome for the i -th individual and X_{1i}, \dots, X_{ki} are the k predictors for this individual. The possible values for the model coefficients need to satisfy the constraint $\exp(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}) \leq 1 \forall i$.

In the simulation study we considered two models, one with just a dichotomous predictor and one with two predictors (one dichotomous and one continuous). For the simulation of the model with one predictor variable, β_1 was set at 0.7, giving RR equal to 2.01 approximately. Two values of β_0 were considered, -3 and -1.2, and there were three sample sizes 100, 300 and 600 totalizing six scenarios. In each scenario half the sample was taken to be exposed individuals ($X_1 = 1$) and the other half non-exposed ($X_1 = 0$). In the case of the model with two predictors (X_1 continuous and X_2 dichotomous), only samples of size 400 were considered. X_2 was generated from the standard normal distribution and its coefficient was set at 0.1823 ($RR_2 = 1.2$). For β_1 two values were considered, -0.3567 and 0.4055 (RR_1 equals to 0.7 and 1.5, respectively), and again half of the sample was assigned to $X_1 = 1$. Three values were used for β_0 , -3.5, -2.5 and -1.5. These settings resulted in additional six scenarios.

To generate samples, the first step was to specify the value of the predictor(s) variable(s). The probability values (θ_i) were then calculated using the true coefficients in each scenario, and the outcome was simulated using the Bernoulli distribution.

In each scenario, 4000 datasets were generated. Samples where no successes were obtained for one category of the dichotomous predictor variable were excluded, because neither method was stable in this case.

For frequentist point and interval estimation, we applied the COPY method by the SAS macro provided by Marty Petersen (available at http://chasqueweb.ufrgs.br/~leottitorman/COPY_method/). The SAS 9.2 was used.

For the Bayesian estimation through MCMC, the program R version 2.14.1²⁰ was used linked to the program OpenBUGS version 3.2.1¹⁹ by the BRUGS²¹ package version 0.7-5. The OpenBUGS code provided by Chu and Cole⁹ was used, with the normal distribution with zero mean and variance equals to 10^6 as prior distribution for the model coefficients. Constrains for observed data and for the rectangular space of X_1 from 0 to 1 and X_2 from -3 to 3 (which exceeds the sample range of X_2 , which is -2.645 to 2.732) were considered. This was done to permit the estimation of $P(Y=1 | X_1=1, X_2=1)$, another parameter evaluated. For each MCMC run, three chains with 28000 iterations were simulated, 10000 of them considered as burn-in and a thinning of 5 iterations was applied. So, 10800 iterations were used for estimation. These values were chosen by graphic analysis of some of the simulated data, but are believed to be conservative.

Three Bayesian point estimators were considered: the posterior mean, median and mode. For MCMC, the mode was estimated as the value that maximizes the kernel density of the posterior distribution, using the code provided in eAppendix. To compare the point estimators, their means, biases, variances and mean squared errors (MSE) were calculated.

Two Bayesian 95% credible intervals were calculated: the equal-tail and an empirical highest posterior density (HPD) interval. The R function used to calculate

this empirical interval is given in the eAppendix. To compare the intervals, their mean range and coverage were calculated. The number of times that the RR intervals did not include the value 1 was also calculated, to estimate the power of the test of the hypothesis that the RR is equal to 1. Similarly, the number of times that the intervals of the coefficients contained the zero value was calculated to estimate the power of the test of nullity of the coefficient. For the frequentist method, the power of the test of the hypothesis that RR equal 1 and the test of nullity of the coefficient should be equal, and the same is valid for the Bayesian equal tail credible interval, but not for the HPD, which is not invariant to transformations.

6.2 Results

Before choosing to implement the COPY method in SAS, these authors tried to implement the example of Deddens, Petersen e Lei¹¹ in R version 2.14.1 and SPSS version 18 without success.

For the model with one predictor, 310 samples had no successes for one category of the binary predictor when $n = 100$ and $\beta_0 = -3$, and one sample when $n = 300$ and $\beta_0 = -3$. The same problem happened in 67 samples when $\beta_0 = -3.5$ and $\beta_1 = -0.3567$ and 6 samples when $\beta_0 = -3.5$ and $\beta_1 = 0.4055$, for the model with two predictors.

Tables 1 and 2 give results obtained for the point and interval estimators respectively for the RR of the model with just one predictor. The mode had less relative bias in 5 of the 6 scenarios, and also had lower MSE in all scenarios. In scenarios IV to VI all estimators had better lower bias and MSE, where the probabilities of success, which can be interpreted as outcome prevalence or risk, are greater, as presented at eTable 1 in the eAppendix. As expected bias and MSE of all estimators decreases when the sample size rises.

Table 2 shows that, as with the point estimators, all interval estimators had lower mean range and higher power in the last three scenarios, for the same reason. In the last two ones, there is little difference between the estimators. With few exceptions, the coverage of all estimators was around the nominal value of 95%. The

HPD interval had smallest mean range in all scenarios, but it had the lowest power in the first four scenarios. The equal tail interval had highest power in three of the first four scenarios, but it had largest mean range in all of the six scenarios.

The results for the coefficients are presented at eTables 2 to 5 in eAppendix. In general, the mode had lowest relative bias, as happened for RR. Regarding MSE, all estimators are very similar in scenarios III to VI, both for the intercept and for the predictor coefficient. In the first two scenarios, the MSE of mode and frequentist estimators are close and the lowest ones. Regarding intervals, the frequentist interval was the one with smallest mean range in general. The coverage again was near to 95% for all methods in general. There was a tie between all methods for the power for β_1 in scenarios V and VI. In three of the other four scenarios, equal tail interval had highest power, as happened for RR.

Tables 3 and 4 give results obtained for point and interval estimators respectively of the relative risks of the model with two predictors, and Tables 5 and 6 present the same measures for the predictors' coefficients. Results for the intercept are in eTables 6 and 7.

The mode had lowest relative bias and MSE in general for the relative risks (Table 3). All estimators had lowest bias and MSE for the relative risk of the continuous predictor (RR_2). In addition, all of the methods had lowest bias and MSE in the scenarios with higher probability of success (eTable 8). For the intervals (Table 4), each estimator was better in each measure: the HPD interval had lowest mean range in all situations, the equal tail interval had higher coverage in most situations and the frequentist interval showed highest power in general. The HPD had highest power when the predictor was a protective factor (scenarios I to III). In none situation the power was greater than 80%, indicating that the sample size of 400 is insufficient to test the significance of the predictors in the scenarios considered.

For the predictors' coefficients, the relative biases were very low, the highest one being equal to 0.1959% (Table 5). Likewise, the MSE for all estimators of the coefficient of the continuous predictor were very close, with differences only in the third decimal place. The same was true for the coefficient of the binary predictor in

scenarios III, V and VI. In scenarios I and II, the frequentist estimator had the lowest MSE, followed by mode, and the reverse occurred in scenario IV. As for intervals, there is large switching between estimators, with not very large differences for all measures.

Results for point and interval estimators of $P(Y=1|X_1=1, X_2=1)$ are presented in eTables 9 and 10 respectively. None estimator produced estimates greater than one, although it can happen with frequentist estimator because these covariates values were not observed in the simulated datasets. In addition, none of the interval estimators produced a superior limit greater than one, although this is possible to happen with the frequentist estimator.

In our simulations, there were rare cases of non-convergence of the frequentist log-binomial model. The COPY method had actually to be used in only 4 samples of scenario VI for the model with two predictors, since the macro only do the copies of data if the log-binomial model do not converge in the original dataset.

6.3 Discussion

The paper has compared by simulation Bayesian and frequentist estimators for the log-binomial model, extending Chu and Cole's work⁹. Major differences among methods were observed for the RR estimators rather than model coefficients estimators. Such conclusion was only possible because RR performance measures were produced. Addressing a categorical predictor was also important, since it was found that the estimation of RR is worse for such independent variable.

The Bayesian posterior mode is the recommended point estimator of the relative risk because it had lowest relative bias and lowest MSE in general. Chu and Cole recommended the median, but the authors did not evaluate other Bayesian estimators. Regarding interval estimates, there was not an estimator clearly superior. To maintain consistency with the chosen point estimator, it is recommended the use of a Bayesian credible interval. As the HPD interval showed extremely low power in some situations, and it can lead to different conclusions about the significance of a

predictor analyzing the interval for the coefficient and for the RR, it is recommended the use of equal tail credible intervals.

A limitation of this study is that the simulation design has not led to many situations where the log-binomial model did not converge, and so the performance of the COPY method has not been fully evaluated.

Another Bayesian method was also considered in this study, the Laplace integration (INLA)²². Results of this method were very good but they were not presented because the analysis of a real dataset showed that the method can estimate probabilities greater than 1. Thus, more studies are needed to overcome this limitation of INLA, which has the advantage over MCMC of being faster and does not require specifications like number of iterations and burn-in period, which are more difficult for a beginner user.

It must be emphasized that in situations where the probability of success was low, none of the methods had high power (>80%), even when sample size was equal to 600. This underlines the importance of using samples of sufficient size for the analysis.

Agradecimentos: Stephen Cole, Haitao Chu e Havard Rue

6.4 References

1. Wacholder S. Binomial regression in GLIM: estimating risk ratios and risk differences. *Am. J. Epidemiol.* 1986;123(1):174–84.
2. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Estimation of prevalence rate ratios from cross-sectional data. *Int J Epidemiol.* 1995;24(5):1064-1067.
3. Skov T, Deddens J, Petersen MR, Endahl L. Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. *Int J Epidemiol.* 1998;27(1):91-95.
4. McNutt L, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol.* 2003;157(10):940-943.

5. Deddens J, Petersen M, Lei X. Estimation of prevalence ratios when PROC GENMOD does not converge. *Proceedings of the 28th Annual SAS Users Group International Conference*. 2003. Available at: <http://www2.sas.com/proceedings/sugi28/270-28.pdf>.
6. Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:21.
7. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702-706.
8. Carter RE, Lipsitz SR, Tilley BC. Quasi-likelihood estimation for relative risk regression models. *Biostat*. 2005;6(1):39-44.
9. Chu H, Cole SR. Estimation of risk ratios in cohort studies with common outcomes: a Bayesian approach. *Epidemiol*. 2010;21(6):855-862.11.
10. Spiegelman D, Hertzmark E. Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3):199-200.
11. Petersen MR, Deddens JA. A comparison of two methods for estimating prevalence ratios. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8(1):9.
12. Blizzard L, Hosmer DW. Parameter estimation and goodness-of-fit in log binomial regression. *Biom. J*. 2006;48(1):5-22.
13. Yelland LN, Salter AB, Ryan P. Relative Risk Estimation in Randomized Controlled Trials: A Comparison of Methods for Independent Observations. *Int. J. Biostat*. 2011;7(1):1-31.
14. Petersen MR, Deddens JA. A revised SAS macro for maximum likelihood estimation of prevalence ratios using the COPY method. *Occup Environ Med*. 2009;66(9):639-639.
15. Dunson DB. Commentary: Practical advantages of Bayesian analysis of

epidemiologic data. *Am J Epidemiol.* 2001;153(12):1222-1226.

16. Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research: I. Foundations and basic methods. *Int J Epidemiol.* 2006;35(3):765-775.

17. Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research. II. Regression analysis. *Int J Epidemiol.* 2006;36(1):195-202.

18. Zhou R, Sivaganesan S. Bayesian analysis of log-binomial models. 2005. Available at: http://etd.ohiolink.edu/send-pdf.cgi?acc_num=ucin1115843904.

19. Lunn D, Spiegelhalter D, Thomas A, Best N. The BUGS project: Evolution, critique and future directions. *Stat Med.* 2009;28:3049–3067.

20. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. Available at: <http://www.R-project.org>.

21. Thomas A, O'Hara B, Ligges U, Sturtz S. Making BUGS Open. *R News.* 2006;6:12–17.

22. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 2009;71:319–392.

6.5 Tables

Table 1: Results for RR point estimators in the one predictor model

Scenario	Estimator	Mean	Bias	Relative Bias (%)	Variance	MSE
I $n = 100$ $\beta_0 = -3$ $RR = 2.01$	Mean	17.3537	15.3400	761.7617	5538.0862	5773.4016
	Median	3.0481	1.0343	51.3641	7.3754	8.4453
	Mode	1.1320	-0.8818	43.7873	1.3691	2.1466
	Frequentist	2.5568	0.5430	26.9663	3.7123	4.0072
II $n = 300$ $\beta_0 = -3$ $RR = 2.01$	Mean	3.7043	1.6906	83.9507	175.9129	178.7709
	Median	2.5247	0.5110	25.3749	3.6767	3.9378
	Mode	1.9295	-0.0843	4.1857	0.9500	0.9571
	Frequentist	2.4011	0.3874	19.2361	2.3488	2.4988
III $n = 600$ $\beta_0 = -3$ $RR = 2.01$	Mean	2.3064	0.2927	14.5337	0.7009	0.7866
	Median	2.1639	0.1502	7.4568	0.5540	0.5765
	Mode	1.9395	-0.0743	3.6887	0.3844	0.3899
	Frequentist	2.1339	0.1201	5.9648	0.5102	0.5246
IV $n = 100$ $\beta_0 = -1.2$ $RR = 2.01$	Mean	2.2473	0.2336	11.5989	0.4635	0.5181
	Median	2.1400	0.1262	6.2671	0.3718	0.3878
	Mode	1.9690	-0.0447	2.2202	0.2638	0.2658
	Frequentist	2.1192	0.1055	5.2379	0.3467	0.3579
V $n = 300$ $\beta_0 = -1.2$ $RR = 2.01$	Mean	2.0789	0.0652	3.2366	0.0920	0.0962
	Median	2.0497	0.0360	1.7860	0.0869	0.0882
	Mode	1.9961	-0.0176	0.8751	0.0794	0.0797
	Frequentist	2.0448	0.0310	1.5410	0.0856	0.0866
VI $n = 600$ $\beta_0 = -1.2$ $RR = 2.01$	Mean	2.0452	0.0314	1.5605	0.0424	0.0434
	Median	2.0311	0.0174	0.8618	0.0413	0.0416
	Mode	2.0042	-0.0096	0.4755	0.0394	0.0395
	Frequentist	2.0288	0.0150	0.7465	0.0409	0.0412

Table 2: Results for RR interval estimators in the one predictor model

Scenario	Estimator	Mean Range	Coverage (%)	Power (%)
I $n = 100$ $\beta_0 = -3$ $RR = 2.01$	Equal Tail	54.2474	96.0976	14.9051
	HPD	28.2177	94.3089	0.8672
	Frequentist	28.6666	97.1003	14.1192
II $n = 300$ $\beta_0 = -3$ $RR = 2.01$	Equal Tail	9.4088	93.3233	42.2606
	HPD	6.8823	95.4489	15.6789
	Frequentist	7.2006	94.0485	41.2103
III $n = 600$ $\beta_0 = -3$ $RR = 2.01$	Equal Tail	3.0796	94.7250	66.6750
	HPD	2.8581	95.2250	51.1000
	Frequentist	2.9879	95.2000	65.6750
IV $n = 100$ $\beta_0 = -1.2$ $RR = 2.01$	Equal Tail	2.4610	93.9750	87.2750
	HPD	2.2995	95.4750	79.3500
	Frequentist	2.3741	94.2500	87.8500
V $n = 300$ $\beta_0 = -1.2$ $RR = 2.01$	Equal Tail	1.1920	95.0250	99.9750
	HPD	1.1656	95.6250	99.8750
	Frequentist	1.1802	95.2000	99.9750
VI $n = 600$ $\beta_0 = -1.2$ $RR = 2.01$	Equal Tail	0.8133	95.5000	100.0000
	HPD	0.8030	95.5000	100.0000
	Frequentist	0.8103	95.6000	100.0000

Table 3: Results for RR point estimators in the two predictors model

Scenario ^a	Parameter	Estimator	Mean	Bias	Relative Bias (%)	Variance	MSE
I $n = 400$ $\beta_0 = -3.5$ $RR_1 = 0.7$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Mean	1.7661	1.0661	152.3039	47.9614	49.0980
		Median	0.9050	0.2050	29.2912	0.7826	0.8247
		Mode	0.5686	-0.1314	18.7718	0.2513	0.2686
		Frequentist	0.8868	0.1868	26.6796	0.5323	0.5671
	RR ₂	Mean	1.3085	0.1085	9.0417	0.1771	0.1889
		Median	1.2449	0.0449	3.7388	0.1608	0.1628
		Mode	1.1285	-0.0715	5.9618	0.1369	0.1420
		Frequentist	1.2532	0.0532	4.4295	0.1723	0.1752
II $n = 400$ $\beta_0 = -2.5$ $RR_1 = 0.7$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Mean	0.7971	0.0971	13.8703	0.1057	0.1152
		Median	0.7417	0.0417	5.9626	0.0885	0.0903
		Mode	0.6507	-0.0493	7.0415	0.0674	0.0698
		Frequentist	0.7471	0.0471	6.7300	0.0856	0.0878
	RR ₂	Mean	1.2387	0.0387	3.2260	0.0500	0.0515
		Median	1.2194	0.0194	1.6130	0.0494	0.0498
		Mode	1.1810	-0.0190	1.5795	0.0484	0.0487
		Frequentist	1.2243	0.0243	2.0227	0.0519	0.0524
III $n = 400$ $\beta_0 = -1.5$ $RR_1 = 0.7$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Mean	0.7293	0.0293	4.1839	0.0251	0.0259
		Median	0.7143	0.0143	2.0414	0.0240	0.0242
		Mode	0.6868	-0.0132	1.8846	0.0224	0.0226
		Frequentist	0.7159	0.0159	2.2743	0.0239	0.0242
	RR ₂	Mean	1.2090	0.0090	0.7462	0.0147	0.0148
		Median	1.2045	0.0045	0.3729	0.0150	0.0150
		Mode	1.1952	-0.0048	0.4033	0.0158	0.0158
		Frequentist	1.2099	0.0099	0.8238	0.0163	0.0164
IV $n = 400$ $\beta_0 = -3.5$ $RR_1 = 1.5$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Mean	3.8152	2.3152	154.3469	243.4861	248.8462
		Median	1.9758	0.4758	31.7220	3.0387	3.2651
		Mode	1.3484	-0.1516	10.1076	0.6861	0.7091
		Frequentist	1.8659	0.3659	24.3911	1.8766	2.0105
	RR ₂	Mean	1.2764	0.0764	6.3676	0.1111	0.1169
		Median	1.2350	0.0350	2.9146	0.1059	0.1071
		Mode	1.1565	-0.0435	3.6235	0.0969	0.0988
		Frequentist	1.2408	0.0408	3.4008	0.1123	0.1140
V $n = 400$ $\beta_0 = -2.5$ $RR_1 = 1.5$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Mean	1.6993	0.1993	13.2894	0.3368	0.3766
		Median	1.6046	0.1046	6.9748	0.2767	0.2876
		Mode	1.4495	-0.0505	3.3700	0.2009	0.2035
		Frequentist	1.5976	0.0976	6.5056	0.2642	0.2737
	RR ₂	Mean	1.2249	0.0249	2.0778	0.0328	0.0334
		Median	1.2127	0.0127	1.0542	0.0329	0.0331
		Mode	1.1886	-0.0114	0.9491	0.0331	0.0332
		Frequentist	1.2168	0.0168	1.4019	0.0349	0.0352
VI $n = 400$ $\beta_0 = -1.5$ $RR_1 = 1.5$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Mean	1.5489	0.0489	3.2583	0.0715	0.0739
		Median	1.5240	0.0240	1.6015	0.0677	0.0683
		Mode	1.4793	-0.0207	1.3777	0.0622	0.0626
		Frequentist	1.5292	0.0292	1.9500	0.0683	0.0692
	RR ₂	Mean	1.1984	-0.0016	0.1339	0.0074	0.0074
		Median	1.1972	-0.0028	0.2295	0.0077	0.0077
		Mode	1.1946	-0.0054	0.4526	0.0086	0.0086
		Frequentist	1.2053	0.0053	0.4376	0.0093	0.0093

^a RR₁ is the relative risk for the dichotomous predictor, and RR₂, for the continuous.

Table 4: Results for RR interval estimators in the two predictors model

Scenario ^a	Parameter	Estimator	Mean Range	Coverage (%)	Power (%)	
I $n = 400$ $\beta_0 = -3.5$ $RR_1 = 0.7$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Equal Tail	5.6096	93.4910	9.8652	
		HPD	3.7635	93.9741	14.6707	
		Frequentist	4.2341	94.9402	9.5347	
	RR ₂	Equal Tail	1.6513	95.5505	7.9837	
		HPD	1.5692	94.8131	4.7801	
		Frequentist	1.6932	95.3216	8.3651	
	II $n = 400$ $\beta_0 = -2.5$ $RR_1 = 0.7$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Equal Tail	1.2228	94.3500	17.2250
			HPD	1.1384	94.3500	23.6750
			Frequentist	1.2146	94.7000	16.5750
RR ₂		Equal Tail	0.8955	95.7000	16.8750	
		HPD	0.8797	95.0250	13.6750	
		Frequentist	0.9084	95.3750	17.5500	
III $n = 400$ $\beta_0 = -1.5$ $RR_1 = 0.7$ $RR_2 = 1.2$		RR ₁	Equal Tail	0.6059	94.9750	40.6250
			HPD	0.5918	94.6000	47.1250
			Frequentist	0.6050	94.9250	40.6250
	RR ₂	Equal Tail	0.4767	95.4750	42.3500	
		HPD	0.4737	94.8000	39.2500	
		Frequentist	0.4877	95.0250	43.1000	
	IV $n = 400$ $\beta_0 = -3.5$ $RR_1 = 1.5$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Equal Tail	11.1199	94.0661	13.7707
			HPD	7.3749	95.8438	1.9529
			Frequentist	7.8861	94.8673	13.0195
RR ₂		Equal Tail	1.3135	95.4682	10.7661	
		HPD	1.2694	94.5168	7.2108	
		Frequentist	1.3422	95.1427	10.9414	
V $n = 400$ $\beta_0 = -2.5$ $RR_1 = 1.5$ $RR_2 = 1.2$		RR ₁	Equal Tail	2.1837	95.1250	29.3250
			HPD	2.0448	95.7000	15.4000
			Frequentist	2.1476	95.2000	29.1000
	RR ₂	Equal Tail	0.7180	95.0500	22.2000	
		HPD	0.7090	94.4000	19.0000	
		Frequentist	0.7301	94.7250	22.6000	
	VI $n = 400$ $\beta_0 = -1.5$ $RR_1 = 1.5$ $RR_2 = 1.2$	RR ₁	Equal Tail	1.0200	94.8750	71.7250
			HPD	0.9971	94.5500	64.7750
			Frequentist	1.0202	94.8000	72.1750
RR ₂		Equal Tail	0.3540	96.1500	61.9500	
		HPD	0.3523	95.0750	60.9000	
		Frequentist	0.3754	95.0750	62.6750	

^a RR₁ is the relative risk for the dichotomous predictor, and RR₂, for the continuous.

Table 5: Results for predictor coefficients point estimators in the two predictors model

Scenario ^a	Parameter	Estimator	Mean	Bias	Relative Bias (%)	Variance	MSE
I $n = 400$ $\beta_0 = -3.5$ $\beta_1 = -0.3567$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Mean	-0.4190	-0.0623	0.1746	0.6811	0.6850
		Median	-0.3995	-0.0428	0.1200	0.6038	0.6056
		Mode	-0.3653	-0.0086	0.0241	0.4916	0.4917
		Frequentist	-0.3629	-0.0063	0.0176	0.4874	0.4875
	β_2	Mean	0.1674	-0.0149	0.0818	0.0993	0.0996
		Median	0.1692	-0.0131	0.0719	0.1006	0.1008
		Mode	0.1722	-0.0101	0.0555	0.1044	0.1045
		Frequentist	0.1736	-0.0087	0.0479	0.1049	0.1050
II $n = 400$ $\beta_0 = -2.5$ $\beta_1 = -0.3567$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Mean	-0.3816	-0.0250	0.0700	0.1662	0.1668
		Median	-0.3765	-0.0198	0.0556	0.1607	0.1611
		Mode	-0.3656	-0.0090	0.0251	0.1532	0.1533
		Frequentist	-0.3654	-0.0088	0.0246	0.1520	0.1521
	β_2	Mean	0.1805	-0.0018	0.0097	0.0330	0.0330
		Median	0.1818	-0.0006	0.0031	0.0334	0.0334
		Mode	0.1841	0.0018	0.0100	0.0345	0.0345
		Frequentist	0.1851	0.0028	0.0155	0.0346	0.0346
III $n = 400$ $\beta_0 = -1.5$ $\beta_1 = -0.3567$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Mean	-0.3614	-0.0047	0.0132	0.0470	0.0470
		Median	-0.3595	-0.0029	0.0081	0.0464	0.0464
		Mode	-0.3553	0.0013	0.0038	0.0457	0.0457
		Frequentist	-0.3571	-0.0004	0.0012	0.0460	0.0460
	β_2	Mean	0.1795	-0.0028	0.0152	0.0102	0.0102
		Median	0.1809	-0.0015	0.0080	0.0104	0.0104
		Mode	0.1832	0.0009	0.0048	0.0110	0.0110
		Frequentist	0.1850	0.0027	0.0145	0.0111	0.0111
IV $n = 400$ $\beta_0 = -3.5$ $\beta_1 = 0.4055$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Mean	0.4849	0.0794	0.1959	0.4132	0.4195
		Median	0.4685	0.0630	0.1554	0.3803	0.3843
		Mode	0.4403	0.0348	0.0859	0.3290	0.3302
		Frequentist	0.4464	0.0409	0.1010	0.3312	0.3329
	β_2	Mean	0.1756	-0.0067	0.0368	0.0681	0.0682
		Median	0.1769	-0.0054	0.0299	0.0690	0.0691
		Mode	0.1790	-0.0033	0.0183	0.0712	0.0712
		Frequentist	0.1802	-0.0022	0.0119	0.0718	0.0718
V $n = 400$ $\beta_0 = -2.5$ $\beta_1 = 0.4055$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Mean	0.4285	0.0230	0.0568	0.0993	0.0998
		Median	0.4237	0.0182	0.0450	0.0972	0.0975
		Mode	0.4158	0.0103	0.0255	0.0947	0.0948
		Frequentist	0.4208	0.0153	0.0377	0.0945	0.0947
	β_2	Mean	0.1807	-0.0016	0.0090	0.0219	0.0219
		Median	0.1817	-0.0006	0.0033	0.0222	0.0222
		Mode	0.1838	0.0015	0.0083	0.0229	0.0229
		Frequentist	0.1846	0.0023	0.0127	0.0232	0.0232
VI $n = 400$ $\beta_0 = -1.5$ $\beta_1 = 0.4055$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Mean	0.4095	0.0040	0.0099	0.0279	0.0280
		Median	0.4074	0.0019	0.0047	0.0277	0.0277
		Mode	0.4039	-0.0016	0.0038	0.0275	0.0275
		Frequentist	0.4107	0.0053	0.0130	0.0278	0.0278
	β_2	Mean	0.1754	-0.0069	0.0378	0.0053	0.0053
		Median	0.1773	-0.0050	0.0275	0.0055	0.0055
		Mode	0.1810	-0.0013	0.0070	0.0060	0.0060
		Frequentist	0.1835	0.0012	0.0064	0.0064	0.0064

^a β_1 is the coefficient for the dichotomous predictor, and β_2 , for the continuous.

Table 6: Results for predictor coefficients interval estimators in the two predictors model

Scenario ^a	Parameter	Estimator	Mean Range	Coverage (%)	Power (%)	
I $n = 400$ $\beta_0 = -3.5$ $\beta_1 = -0.3567$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Equal Tail	2.9476	93.4910	9.8652	
		HPD	2.9185	96.1098	7.2972	
		Frequentist	2.8235	94.9402	9.5347	
	β_2	Equal Tail	1.2523	95.4996	7.9837	
		HPD	1.2477	95.1945	8.8991	
		Frequentist	1.2662	95.3216	8.3651	
	II $n = 400$ $\beta_0 = -2.5$ $\beta_1 = -0.3567$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Equal Tail	1.5332	94.3500	17.2250
			HPD	1.5266	94.8750	16.4000
			Frequentist	1.5169	94.7000	16.5750
β_2		Equal Tail	0.7243	95.7000	16.9750	
		HPD	0.7217	95.1750	18.0250	
		Frequentist	0.7306	95.3750	17.5500	
III $n = 400$ $\beta_0 = -1.5$ $\beta_1 = -0.3567$ $\beta_2 = 0.1823$		β_1	Equal Tail	0.8334	94.9750	40.6250
			HPD	0.8303	95.0750	40.6250
			Frequentist	0.8309	94.9250	40.6250
	β_2	Equal Tail	0.3967	95.4000	42.4000	
		HPD	0.3950	94.7250	43.5750	
		Frequentist	0.4030	95.0250	43.1000	
	IV $n = 400$ $\beta_0 = -3.5$ $\beta_1 = 0.4055$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Equal Tail	2.2871	94.0661	13.7707
			HPD	2.2691	95.4432	11.7176
			Frequentist	2.2274	94.8673	13.0195
β_2		Equal Tail	1.0261	95.4682	10.7661	
		HPD	1.0225	94.6920	11.4171	
		Frequentist	1.0373	95.1427	10.9414	
V $n = 400$ $\beta_0 = -2.5$ $\beta_1 = 0.4055$ $\beta_2 = 0.1823$		β_1	Equal Tail	1.2234	95.0750	29.3250
			HPD	1.2181	95.5500	28.4500
			Frequentist	1.2152	95.2000	29.1000
	β_2	Equal Tail	0.5878	95.0000	22.2750	
		HPD	0.5856	94.5750	23.3500	
		Frequentist	0.5940	94.7250	22.6000	
	VI $n = 400$ $\beta_0 = -1.5$ $\beta_1 = 0.4055$ $\beta_2 = 0.1823$	β_1	Equal Tail	0.6479	94.8250	71.9000
			HPD	0.6453	94.8250	71.5750
			Frequentist	0.6471	94.8000	72.1750
β_2		Equal Tail	0.2980	96.0750	62.1250	
		HPD	0.2963	95.0750	63.7500	
		Frequentist	0.3119	95.0750	62.6750	

^a β_1 is the coefficient for the dichotomous predictor, and β_2 , for the continuous.

7 ARTIGO 2

Modelos bayesianos como abordagem unificada para estimar risco relativo (ou razão de prevalência) para desfechos binários e politômicos

Vanessa Bielefeldt Leotti Torman, Doutoranda em Epidemiologia, UFRGS; Departamento de Estatística, UFRGS.

Suzi Alves Camey, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, UFRGS; Departamento de Estatística, UFRGS.

A ser enviado a American Journal of Epidemiology.

Resumo: Já foram apontadas desvantagens do uso da razão de chances (RC) como medida de associação para delineamentos como coorte e estudos transversais, sendo preferíveis o risco relativo (RR) ou razão de prevalência (RP). O modelo que estima diretamente o RR ou a RP e corretamente especifica a distribuição do desfecho como binomial é o modelo log-binomial, entretanto, é muito comum que ocorram problemas de convergência. A regressão de Poisson robusta também estima essas medidas, mas pode estimar probabilidades maiores que 1. Neste trabalho, ilustra-se o uso da abordagem bayesiana para solucionar o problema de convergência do modelo log-binomial. Além disso, estende-se o método para incorporar dados dependentes, como em ensaios clínicos em *cluster* e estudos com delineamento multinível, e para analisar desfechos politômicos. Comparações entre os métodos são feitas através da análise de quatro conjuntos de dados. Em todas as situações analisadas, observou-se que os métodos bayesianos conseguem estimar as medidas de interesse e sempre considerando o correto espaço paramétrico das probabilidades.

Muito já foi discutido sobre desvantagens da razão de chances (RC) como medida de associação em estudos transversais, coortes e ensaios clínicos (1–8), e que ao invés desta medida, devem ser utilizados o risco relativo (RR) ou razão de prevalência (RP), de acordo com o delineamento do estudo. Apesar de alguns autores

sugerirem que basta o desfecho ser raro ($<10\%$) entre não expostos (4,5,9), ou raro na população em geral (10,11), Torman e Comey (12) mostraram que a RC só é uma boa aproximação da RP ou do RR e, portanto pode ser interpretada como tal, quando o desfecho é raro nos dois estratos de exposição.

No caso de desfechos binários e dados independentes, várias alternativas à regressão logística foram propostas. Uma delas é o modelo log-binomial (13,14), um modelo linear generalizado com resposta binomial e função de ligação log. Outra proposta é uso da regressão de Poisson com variância robusta (15–17). Como a regressão de Poisson robusta assume que o desfecho tem distribuição Poisson, podem ser estimadas probabilidades maiores que 1 (16). Entretanto, pode haver problemas de convergência ao ajustar o modelo log-binomial (16). O uso do modelo log-binomial como primeira escolha de análise foi recomendado por alguns autores (17–19) que compararam por simulação este e outros métodos, e observaram que, quando o modelo log-binomial converge, as estimativas de RR ou RP produzidas têm melhores propriedades. Em 2010 o uso de metodologia bayesiana foi proposta como maneira de solucionar esses problemas de convergência, e o estimador bayesiano da mediana e o intervalo de credibilidade de caudas iguais foram recomendados (20). Torman e Comey (21) exploraram outros estimadores bayesianos e a recomendação final foi de usar a moda como estimador pontual e o mesmo intervalo de credibilidade.

Para desfechos binários provenientes de dados dependentes, como em ensaios clínicos randomizados em *cluster* ou modelagem multinível, apenas propostas frequentistas são do conhecimento das autoras. Zou e Donner (22) e Yelland et al (23) propuseram os modelos de regressão de Poisson e log-binomial estimados através de equações de estimação generalizadas (GEE, conforme sigla do termo em inglês: *Generalized Estimation Equations*) e compararam-os por simulação. Ambos verificaram que o modelo log-binomial GEE pode ter problemas de convergência. Yelland et al (23) também encontraram problemas de convergência com o modelo Poisson, entretanto com menor frequência que o log-binomial. Zou e Donner (22) ressaltaram que os modelos GEE propostos devem ser utilizados apenas se o número de *clusters* for maior que 50. Além disso, os autores identificaram que o modelo

Poisson GEE pode estimar probabilidades maiores que 1. Na análise de dados dependentes, além dos modelos baseados em GEE (também chamados de marginais), pode-se adotar modelos mistos (também chamados de condicionais). Yelland et al (24) notaram que pode haver problemas de convergência ao se utilizar o modelo log-binomial de efeitos mistos e que faltam soluções para este problema.

Sobre a estimação da RP ou do RR com desfechos politômicos também se encontrou apenas trabalhos sob abordagem frequentista. Camey et al (25) avaliaram o desempenho dos modelos log-binomial e Poisson robusto separados, onde vários desfechos dicotômicos são criados e para cada um ajusta-se o modelo desejado. Comparações com as estimativas provenientes da regressão logística multinomial foram procedidas por simulação, e concluiu-se que as abordagens propostas são mais acuradas e precisas. A recomendação final foi de que se deveria primeiramente tentar ajustar modelos log-binomiais separados, e apenas recorrer às regressões de Poisson robusta separadas se problemas de convergência ocorressem. Entretanto, ao considerar os desfechos dicotômicos separados, a verdadeira natureza multinomial da resposta é ignorada e não há garantias de que os coeficientes encontrados produzam probabilidades válidas para a categoria de referência. Outra proposta é o modelo log-multinomial (26), que considera a correta distribuição do desfecho, entretanto pode enfrentar problemas de convergência e estimar probabilidades fora do intervalo correto. Este último problema não era esperado dado que a correta distribuição do desfecho é adotada.

Neste trabalho deseja-se exemplificar o uso da abordagem bayesiana para o modelo log-binomial com dados independentes, e estender essa abordagem para comportar dados dependentes e desfechos multinomiais. Para tanto quatro exemplos serão utilizados.

7.1 Métodos

- Dados independentes e desfecho binário

Para ilustrar a estimação do RR em desfechos binários com dados independentes, são utilizados dados de uma coorte de 65 pacientes internados num hospital de Porto Alegre, por insuficiência cardíaca agudamente descompensada

(ICAD). O desfecho é óbito em três dias após a internação. Os preditores considerados foram sódio (mEq/L), septo (mm) e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP, em mmHg), todos contínuos. Além de estimar o RR dos preditores, deseja-se obter uma fórmula para calcular um escore de risco de óbito que possa ser utilizado de forma prática no momento da internação. Como naturalmente as probabilidades estimadas devem medir risco de morte, decidiu-se utilizar o próprio modelo ajustado como fórmula para calcular o escore de risco.

O modelo log-binomial correspondente é dado por:

$$\theta_i = P(Y_i|X_{1i}, X_{2i}, X_{3i}) = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \beta_3 X_{3i}) \quad i = 1, \dots, 65$$

onde $Y_i = 1$, se o i -ésimo indivíduo veio a óbito no período de acompanhamento e 0 caso contrário, X_{1i} é seu nível de sódio, X_{2i} sua medida de septo e X_{3i} sua medida de PSAP. Uma característica muito importante do modelo log-binomial, e que pode causar os problemas de convergência, é o fato de que os coeficientes do modelo devem estar restritos a condição de que $\theta_i \leq 1, \forall i$, ou seja, apenas onde as probabilidades de cada indivíduo estejam entre 0 e 1. Neste modelo, $\exp(\beta_1)$, $\exp(\beta_2)$ e $\exp(\beta_3)$ são os RR's dos respectivos preditores (no caso específico deste conjunto de dados, que é uma coorte).

Para estes dados procedeu-se o ajuste de duas abordagens frequentistas – regressão de Poisson robusta e modelo log-binomial, ambos através da função `glm` do R 3.0.0 (27), com uso do pacote `sandwich` (28) para a Poisson robusta; e da abordagem bayesiana para o modelo log-binomial através de MCMC com o uso do programa OpenBugs 3.2.2 (29) em conjunto com o pacote `BRugs` (30) do R. Para comparar o poder preditivo das probabilidades estimadas por cada modelo, obtiveram-se curvas ROC através do pacote `Epi` (31) do R. Os códigos para este e os demais modelos utilizados neste artigo podem ser obtidos no material suplementar.

- Dados dependentes e desfecho binário

Para ilustrar a situação de existência de dependência entre as observações, utilizaram-se dois conjuntos de dados. O primeiro é proveniente de um ensaio clínico

em *cluster*, apresentado por Kerry e Bland (32). O objetivo era verificar o efeito de uma intervenção sobre a prática de requerimento de exames radiológicos por clínicos gerais de certo hospital. Para tanto, 34 médicos foram divididos igualmente nos grupos intervenção e controle, e para cada paciente encaminhado para raio-X, avaliou-se se o requerimento estava em conformidade quanto às diretrizes ou não.

Neste contexto, o modelo log-binomial de efeitos mistos é dado por:

$$\theta_{ij} = P(Y_{ij} = 1|X_{ij}) = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_i) \quad i = 1, \dots, 34 \quad j = 1, \dots, n_i$$

onde $Y_{ij} = 1$, se o j-ésimo exame do i-ésimo médico estava em conformidade com as diretrizes e 0 caso contrário, $X_{ij} = 1$ se o i-ésimo médico era do grupo intervenção e 0 se era do grupo controle, u_i é o efeito devido ao i-ésimo médico para o qual supõe-se $u_i \sim N(0, \sigma_u^2)$ e n_i é o número de pacientes atendidos pelo i-ésimo médico. A equação do modelo log-binomial GEE é a mesma equação do caso de dados independentes, apenas não mais supondo independência entre as observações. No modelo Poisson GEE, adiciona-se a suposição de distribuição Poisson para o desfecho.

Para este conjunto de dados ajustou-se três modelos frequentistas no programa SAS versão 9.3 (SAS Institute, Cary NC): modelo log-binomial de efeitos mistos através do `PROC GLIMMIX`, modelos log-binomial GEE e Poisson GEE através do `PROC GENMOD` utilizando a matriz de correlação de trabalho do tipo *exchangeable*. Esta matriz foi escolhida para que fosse possível estimar o coeficiente de correlação intraclasse (ICC, sigla do termo em inglês *Intraclass Correlation Coefficient*) (33), que mede o grau de dependência dos dados. A abordagem bayesiana para o modelo log-binomial de efeitos mistos foi procedida novamente via MCMC através do `BRUGS`.

O segundo conjunto de dados é proveniente de um estudo transversal com delineamento multinível sobre avaliação dos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) (34). Os dados foram coletados pelo Departamento de Ouvidoria Geral do SUS (DOGES) da Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa do Ministério da Saúde, por meio de contato telefônico. O critério de inclusão foi ter 16 anos ou mais

e ter utilizado o SUS nos últimos 12 meses. Os respondentes eram habitantes de 62 municípios, e a análise multinível foi adotada para considerar a dependência esperada entre indivíduos residentes no mesmo município. O desfecho foi a insatisfação do usuário. Variáveis preditoras referentes aos municípios e aos indivíduos foram consideradas. Para comparação dos diferentes ajustes foi utilizado o modelo final apresentado pelos autores, obtido a partir de uma amostra de 12879 entrevistas. Ajustou-se regressão logística de efeitos mistos através do PROC GLIMMIX do SAS e o modelo log-binomial de efeitos mistos estimado via MCMC. Aqui o uso da regressão logística tem o objetivo de comparar diferenças entre RC e RP, numa amostra grande. A equação do modelo log-binomial de efeitos mistos é similar a apresentada para os exemplo do ensaio clínico em *cluster* adicionando-se preditores.

A extensão do modelo log-binomial para incorporar efeitos mistos através da abordagem bayesiana foi feita adicionando um efeito aleatório com distribuição normal no preditor linear do modelo, o que pode ser visto no código fornecido. Esse mesmo termo foi adicionado na parte onde a restrição para probabilidades entre 0 e 1 está implementada no código do MCMC.

Para o modelo logístico de efeitos mistos, existe mais de uma maneira de se estimar ICC, aqui utilizamos a seguinte fórmula (35):

$$ICC_{logist} = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \frac{\pi^2}{3}}$$

Esta expressão é obtida considerando-se que o desfecho binário provém de uma variável latente contínua e que esta obedece a um modelo com resíduos seguindo distribuição logística padrão. Utilizando o mesmo raciocínio para o modelo log-binomial de efeitos aleatórios (ver material suplementar), obtém-se um modelo para a variável latente contínua com resíduos seguindo uma distribuição Exponencial de parâmetro 1, que conduz a seguinte fórmula para o ICC:

$$ICC_{log-bin} = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + 1}$$

que pode ser facilmente estimado pontualmente e por intervalo na abordagem bayesiana. Entretanto, na abordagem frequentista para a regressão logística, não se encontrou uma maneira direta de se obter o intervalo de confiança (IC) para o ICC no SAS. Da mesma forma, nos dados do ensaio não se encontrou maneira direta de estimar a variância entre *clusters* através do GEE, e nem de estimar o intervalo de confiança do ICC para este método.

- Dados dependentes e desfecho politômico

O último banco de dados avaliado é um dos fornecidos no livro de Hosmer e Lemeshow (36) sobre o peso ao nascer de 189 nascidos vivos. Para a ilustração dos modelos com desfecho politômico, o peso ao nascer foi dividido em 4 categorias (<2,5 kg, de 2,5 kg a 3 kg, de 3 kg a 4 kg, 4 kg ou mais) e a terceira foi considerada como referência. Assim pode-se definir uma variável binária para cada categoria do desfecho: $Y_{ij} = 1$, se o i -ésimo nascido teve peso ao nascer pertencente a j -ésima categoria, com $j=0,1,\dots,3$, sendo $j=0$ a categoria de referência e $i=1,\dots,189$. Como preditores utilizou-se a idade da mãe (X_{1i}) e se ela era fumante durante a gravidez (X_{2i}).

O modelo log-multinomial definido neste contexto é:

$$\theta_{ij} = P(Y_{ij} = 1 | X_{1i}, X_{2i}) = \exp(\beta_{j0} + \beta_{j1}X_{1i} + \beta_{j2}X_{2i}) \quad j = 1, \dots, 3 .$$

É redundante estimar coeficientes para a categoria de referência ($j = 0$) pois $Y_{i0} = 1 - \sum_{j=1}^3 Y_{ij}, \forall i$, e portanto $P(Y_{i0} = 1 | X_{1i}, X_{2i}) = 1 - \sum_{j=1}^3 P(Y_{ij} = 1 | X_{1i}, X_{2i}), \forall i$.

Três análises frequentistas foram feitas para esses dados: regressões de Poisson robusta separadas, modelos log-binomias separados e modelo log-multinomial. O modelo log-multinomial foi ajustado no Stata versão 9.2 (StataCorp, College Station, Texas) com sintaxe gentilmente cedida por Leigh Blizzard. As regressões separadas foram feitas no R, da mesma forma que no caso dos desfechos binários. Para implementar o modelo log-multinomial via MCMC, além da restrição para probabilidades entre 0 e 1, é necessário restringir que a probabilidade da

categoria de referência é o complementar da soma das probabilidades das demais categorias (ver material suplementar).

- Detalhes comuns a todos os exemplos

Para as escolhas dos números de interações, período de aquecimento e *thin* do MCMC, utilizaram-se análise gráfica e a estatística de Gelman e Rubin (37). As distribuições a priori atribuídas para os coeficientes dos modelos foram normais com média zero e variância 10^6 conforme sugerido por Chu e Cole (20). No caso dos modelos para dados dependentes, se adotou distribuição uniforme de 0,01 a 100 para o desvio dos efeitos aleatórios, conforme é sugerido por Gelman (38) no contexto de modelos mistos normais. As prioris utilizadas são todas vagas no intuito de minimizar sua influência sobre os resultados. Foi utilizada a moda e o intervalo de credibilidade (IC) de caudas iguais como estimadores bayesianos pontuais e por intervalo, respectivamente (21).

Para todas as análises serão apresentadas estimativas pontuais e por intervalo com 95% de confiança/credibilidade. Para as comparações entre os métodos, calcularam-se as amplitudes dos intervalos. Para comparação das estimativas pontuais, adotou-se como referência um dos métodos frequentistas, e calculou-se a diferença relativa em percentual ($\Delta\%$) dos demais métodos. Informações adicionais sobre tempo computacional também serão apresentadas para os modelos bayesianos, considerando a execução num computador com processador de 3,40 GHz e 4 Gb de RAM.

7.2 Resultados

- Dados independentes e desfecho binário

Na coorte de 65 pacientes com insuficiência cardíaca, 15 vieram a óbito (23,1%), portanto, é sabido que a RC não se aproxima do RR. Na Tabela 1 têm-se os resultados das análises procedidas. O modelo log-binomial frequentista não convergiu e por isto não aparece. Nota-se que as estimativas pontuais dos coeficientes diferiram mais do que as estimativas dos RRs, com diferenças percentuais variando de 12,5% a 38,6%. Exceto pelo intercepto, as amplitudes dos

intervalos diferiram na segunda casa decimal, e a regressão de Poisson robusta teve em geral menor amplitude. Em termos de significância dos preditores, os métodos divergiram apenas para a variável PSAP, que foi considerado significativo pela regressão de Poisson robusta e não significativo pelo método bayesiano.

Na Figura 1, tem-se o gráfico de dispersão comparando as probabilidades preditas por cada método. Apesar de existir alta correlação ($r=0,984$), é visível que as probabilidades preditas são diferentes já que há vários pontos distantes da reta da igualdade. Isto era esperado já que as maiores diferenças terem sido encontradas na estimação pontual dos coeficientes. O modelo log-binomial MCMC produziu estimativas mais baixas de probabilidades. É visível também que a Poisson robusta produziu duas estimativas de probabilidades inadmissíveis, ou seja, maiores que 1. Um indivíduo com 13 mm de septo, 136 mEq/L de sódio e 100 mmHg de PSAP teve probabilidade de óbito predita pela Poisson de 1,211 e outro indivíduo com 12 mm de septo, 127 mEq/L de sódio e 53 mmHg de PSAP teve probabilidade de óbito estimada de 1,008. Todos esses valores estão fora das faixas de normalidade recomendadas, mas são plausíveis. Ambos os pacientes foram a óbito. A Figura 2 exhibe as curvas ROC das probabilidades estimadas pela regressão de Poisson e pelo modelo log-binomial via MCMC. As probabilidades preditas pela regressão de Poisson tem uma área sob a curva um pouco maior que o método bayesiano, mas o ponto de corte ótimo do método bayesiano é maior, o que é mais coerente para diagnosticar um paciente com alto risco de morte.

- *Dados dependentes e desfecho binário*

No ensaio clínico em *cluster* apresentado em Kerry e Bland (32), dentre as 429 requisições do grupo intervenção, 341 (79,48%) estavam em conformidade com as diretrizes. Já dentre as 702 requisições do grupo controle, 509 (72,51%) estavam adequadas. Na Tabela 2 têm-se os resultados dos modelos ajustados para esses dados. Os resultados do modelo Poisson GEE foram praticamente idênticos ao do log-binomial GEE e por isso foram suprimidos. Não se obteve convergência no ajuste do modelo log-binomial de efeitos mistos via SAS. A maior diferença observada foi na estimação pontual do ICC. As amplitudes de ICs foram ligeiramente

maiores na abordagem bayesiana. Ambos os métodos detectaram efeito significativo da intervenção.

Na Tabela 3 estão apresentadas as estimativas obtidas para os dados da pesquisa de satisfação de usuários do SUS. Dentre os entrevistados, 7875 (61,15%) foram classificados como insatisfeitos com o SUS. Percebe-se diferenças grandes entre a RC da regressão logística e a RP estimada pelo modelo log-binomial via MCMC. O IC bayesiano teve menor amplitude para todos os parâmetros. Os métodos divergiram quanto à significância de apenas três variáveis: percentual de população alfabetizada, unidades de saúde por cem mil habitantes e nível de escolaridade superior ou maior, e para todas estas o IC obtido pelo método MCMC incluiu o valor 1 enquanto o obtido pela Logística excluiu.

- Dados dependentes e desfecho politômico

Dentre os 189 nascimentos constantes no banco de dados retirado de Hosmer e Lemeshow (36), 59 (31,22%) tiveram peso abaixo de 2,5 kg, 38 (20,10%) entre 2,5 a 3 kg, 83 (43,92%) entre 3 a 4 kg e 9 (4,76%) com 4 kg ou mais. Assim, independente de qual for a categoria de referência, pelo menos dois outros desfechos não podem ser considerados raros. Esse fato é muito comum de ocorrer com ao menos uma das categorias em dados politômicos.

Os resultados das análises procedidas estão na Tabela 4 e medidas comparativas estão na Tabela 5. Ao se ajustar o modelo log-binomial para a categoria 4 kg ou mais houve uma mensagem de não convergência, mas resultados foram produzidos e optou-se por mostrá-los. Em geral, os modelos log-binomiais separados produziram as estimativas mais similares às do modelo log-multinomial. Quanto às direções das associações, nenhuma discrepância ocorreu. Entretanto, para a última categoria do desfecho, o método bayesiano foi o único que identificou a associação de fumo como significativa e o único que não identificou a associação da idade como significativa. Os métodos bayesiano e log-multinomial em geral produziram intervalos de maior amplitude

Fazendo-se previsões das probabilidades para cada regressão de Poisson, nenhum caso de probabilidade maior que 1 ocorreu. Entretanto, somando as probabilidades previstas para os três desfechos, obtém-se 1 caso com valor maior que 1. O mesmo ocorreu para os modelos log-binomiais separados e para o modelo log-multinomial. Este fato invalida uma previsão de probabilidade para o desfecho de referência com esses métodos.

7.3 Discussão

Neste trabalho apresentou-se a abordagem bayesiana como maneira unificada de estimar risco relativo (ou razão de prevalência) para situações com desfechos binários e dados dependentes ou independentes e desfechos politômicos em dados independentes. Não se ilustrou neste trabalho, mas a extensão para o caso de desfechos politômicos e dados dependentes pode ser feita com a mesma adaptação feita para desfechos dicotômicos.

Foi mostrado que a abordagem bayesiana supera as dificuldades de convergência comuns na abordagem frequentista para o modelo log-binomial. Ela restringe corretamente o espaço paramétrico para produzir probabilidades válidas, o que é especialmente fundamental em casos como os do estudo com pacientes com ICAD, onde além de se conhecer preditores associados, deseja-se construir um escore de previsão. Chu e Cole (20) mostraram que adicionalmente pode-se programar uma restrição para um espaço de valores de covariáveis não observados na amostra, assim mesmo para valores dos preditores de pacientes fora do estudo as probabilidades estimadas podem ser válidas.

Para dados dependentes, o método bayesiano proposto supera a dificuldade de convergência do modelo log-binomial de efeitos mistos. Além disso, tem a vantagem de permitir a obtenção de estimativas da variância do efeito aleatório (pontualmente e por intervalo) e o ICC por intervalo mais diretamente que o método GEE. Como visto no exemplo do SUS, a regressão logística de efeitos aleatórios pode produzir estimativas de RC bastante distantes da RP, e todas as suas estimativas superestimam a associação dos preditores, propriedade já bastante discutida sobre a RC no contexto de dados independentes. Também foi proposta uma expressão para cálculo do ICC

para modelos log-binomiais com efeitos aleatórios. Tal expressão necessita ser comparada com as propostas de Yelland et al (24).

Para dados politômicos, foi visto que os métodos separados e o modelo log-multinomial podem não produzir probabilidades válidas para a categoria de referência do desfecho. Não ocorreu neste trabalho, mas o uso das regressões de Poisson separadas e do modelo log-multinomial pode ainda acarretar em probabilidades inválidas para os desfechos analisados. O modelo log-multinomial pode ainda enfrentar problemas de convergência, e está implementado apenas num aplicativo computacional comercial (Stata). A metodologia MCMC proposta produziu estimativas coerentes e através de uso de aplicativos livres (R e OpenBugs).

É importante ressaltar que a escolha da categoria de referência para o desfecho no modelo log-multinomial não irá afetar a interpretação dos RRs das outras categorias, diferentemente do que ocorre na regressão logística multinomial. Deve-se escolher aquela categoria para a qual não se tem interesse de identificar preditores associados. No entanto, nos modelos separados é possível estimar um modelo também para essa categoria de referência, mas isto não é interessante pois não possibilita comparações com o modelo log-multinomial.

Uma limitação da abordagem bayesiana é que o tempo computacional que pode ser bastante grande. Isto ocorreu especialmente para os dados sobre baixo peso ao nascer e sobre satisfação do SUS. No primeiro, como havia alta correlação entre os valores gerados, teve-se que gerar um alto número de valores para obter uma amostra razoável para a estimação, mesmo usando um *thin* alto. No segundo, o enorme tamanho de amostra e grande número de parâmetros a serem estimados foram responsáveis por um desempenho lento da rotina. Uma alternativa testada para superar esse problema foi o uso da integração de Laplace (39), através do pacote INLA (40), que tem a vantagem de ser muito mais rápido que o MCMC. O método funcionou muito bem para os exemplos com dados dependentes, mas para os dados dos pacientes com ICAD produziu probabilidades maiores que 1, e por isto os resultados não foram apresentados. Mais estudos são necessários para entender se essa limitação pode ser superada. Outra alternativa que pode ser averiguada é o uso de aplicativos de MCMC com linguagens de programação mais modernas que o

OpenBUGS, como o JAGS (41) e o ainda mais recente STAN (42). A modificação das prioris consideradas também pode ser uma alternativa para melhorar o desempenho da abordagem Bayesiana, especialmente em relação à variância do efeito aleatório. Quanto às prioris dos coeficientes, Chu e Cole (20) avaliaram também a priori normal com variância 10^2 e concluíram que a mesma produzia resultados muito similares do que a de variância igual a 10^6 .

Uma limitação deste estudo é que apenas comparações empíricas entre os métodos foram procedidas. Simulações foram realizadas por Chu e Cole (20) e por Torman e Camey (21) apenas para o caso de desfecho binário e dados independentes. Planeja-se fazer estudos de simulação também para as situações com desfecho binário e dados dependentes e desfechos politômicos e dados independentes e dependentes.

Agradecimentos: Leigh Blizzard; Havard Rue; Luís Beck; Rafaela Piccolli; Juliana Hilgert; Lúcia Gimenez; Jessye Giordani; Fernando Hugo.

7.4 Referências

1. Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol.* 1987;125(5):761–8.
2. Thompson ML, Myers JE, Kriebel D. Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done? *Occup Environ Med.* 1998;55(4):272–7.
3. Lee J. Odds ratio or relative risk for cross-sectional data? *Int J Epidemiol.* 1994;23(1):201–3.
4. Schmidt CO, Kohlmann T. When to use the odds ratio or the relative risk? *Int J Public Health.* 2008;53(3):165–7.
5. Sinclair JC, Bracken MB. Clinically useful measures of effect in binary analyses of randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(8):881–9.
6. Grimes DA, Schulz KF. Making sense of odds and odds ratios. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):423–6.
7. Sackett DL, Deeks JJ, Altman DG. Down with odds ratios! *Evid Based Med.* 1996;1(6):164–6.

8. Deeks J. When can odds ratios mislead? Odds ratios should be used only in case-control studies and logistic regression analyses. *BMJ*. 1998;317(7166):1155–1156; author reply 1156–1157.
9. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA J Am Med Assoc*. 1998;280(19):1690–1.
10. McNutt L-A, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol*. 2003;157(10):940–3.
11. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. *Int J Epidemiol*. 1997;26(1):220–3.
12. Torman VBL, Camey SA. Modelos Bayesianos para Estimar Risco Relativo em Desfechos Binários e Politémicos [Doutorado]. Programa de Pós Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.
13. Wacholder S. Binomial regression in GLIM: estimating risk ratios and risk differences. *Am J Epidemiol*. 1986;123(1):174–84.
14. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Estimation of prevalence rate ratios from cross-sectional data. *Int J Epidemiol*. 1995;24(5):1064–7.
15. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702–6.
16. Barros AJD, Hiraikata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:21.
17. Carter RE, Lipsitz SR, Tilley BC. Quasi-likelihood estimation for relative risk regression models. *Biostat*. 2005;6(1):39–44.
18. Blizzard L, Hosmer DW. Parameter estimation and goodness-of-fit in log binomial regression. *Biom J*. 2006;48(1):5–22.
19. Yelland LN, Salter AB, Ryan P. Relative Risk Estimation in Randomized Controlled Trials: A Comparison of Methods for Independent Observations. *Int J Biostat*. 2011;7(1):1–31.
20. Chu H, Cole SR. Estimation of risk ratios in cohort studies with common outcomes: a Bayesian approach. *Epidemiol*. 2010;21(6):855–62.
21. Torman VBL, Camey SA. Bayesian Analysis of the Log-Binomial Model: a Comparison with the Frequentist Approach for the Estimation of Relative Risk. *Epidemiology*. 2013 [a ser submetido].

22. Zou GY, Donner A. Extension of the modified Poisson regression model to prospective studies with correlated binary data. *Stat Methods Med Res* [Publicado online em 8 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://smm.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0962280211427759>
23. Yelland LN, Salter AB, Ryan P. Relative Risk Estimation in Cluster Randomized Trials: A Comparison of Generalized Estimating Equation Methods. *Int J Biostat*. 2011;7(1):1–26.
24. Yelland LN, Salter AB, Ryan P, Laurence CO. Adjusted intraclass correlation coefficients for binary data: methods and estimates from a cluster-randomized trial in primary care. *Clin Trials*. 2011;8(1):48–58.
25. Comey SA, Torman VBL, Hirakata VN, Cortes RX, Vigo A. Bias of multinomial logistic regression to estimate relative risk or prevalence ratio and alternatives. *Cad Saúde Pública* [aceito].
26. Blizzard L, Hosmer DW. The Log Multinomial Regression Model for Nominal Outcomes with More than Two Attributes. *Biom J*. 2007;49(6):889–902.
27. Team RC. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2013. <http://www.R-project.org/>
28. Zeileis A. Econometric Computing with HC and HAC Covariance Matrix Estimators. *J Stat Softw*. 2004;11(10):1–17.
29. Lunn D, Spiegelhalter D, Thomas A, Best N. The BUGS project: Evolution, critique and future directions. *Stat Med*. 2009;28(25):3049–67.
30. Thomas A, O’Hara B, Ligges U, Sturtz S. Making BUGS Open. *R News*. 2006;6(1):12–7.
31. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology. 2013.
32. Campbell MK. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 20 de março de 2004;328(7441):702–8.
33. Feng Z, Diehr P, Peterson A, McLerran D. Selected statistical issues in group randomized trials. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:167–87.
34. Passero LG, Hugo FN, Giordani J, Torman VBL, Comey SA, Pilz C, et al. Satisfação do usuário – análise multinível da pesquisa da Ouvidoria do SUS. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013 [a ser submetido].
35. Snijders TAB, Bosker RJ. Multilevel analysis: an introduction to basic and advanced multilevel modeling. London ; Thousand Oaks, Calif: Sage Publications; 1999.

36. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons; 2004.
37. Gelman A, Rubin DB. Inference from Iterative Simulation Using Multiple Sequences. *Stat Sci.* 1992;7(4):457–72.
38. Gelman A. Prior distributions for variance parameters in hierarchical models (comment on article by Browne and Draper). *Bayesian Anal.* 2006;1(3):515–34.
39. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol.* 2009;71(2):319–92.
40. Martins TG, Simpson D, Lindgren F, Rue H. Bayesian computing with INLA: new features. *ArXiv Prepr ArXiv12100333.* 2012.
41. Plummer M. JAGS: A program for analysis of Bayesian graphical models using Gibbs sampling. *Proc 3rd Int Work Distrib Stat Comput DSC 2003* p. 20–2.
42. Team SD. Stan: A C++ Library for Probability and Sampling, Version 1.3. 2013. <http://mc-stan.org/>

7.5 Tabelas e Figuras

Tabela 1: Resultados das análises para a coorte de pacientes com ICAD

Parâmetro	Estimativa Pontual e IC 95% por Método		$\Delta\%$ ²	Amplitude do IC por Método	
	Poisson Robusta	MCMC ¹		Poisson Robusta	MCMC
Intercepto	9,058 (1,124; 16,992)	7,742 (-2,670; 13,980)	-14,526	15,868	16,650
Coefficiente de Septo	0,229 (0,011; 0,446)	0,184 (0,017; 0,431)	-19,580	0,435	0,414
Coefficiente de Sódio	-0,100 (-0,159; -0,042)	-0,088 (-0,136; -0,009)	12,521	0,116	0,126
Coefficiente de PSAP	0,018 (0,001; 0,036)	0,011 (-0,015; 0,027)	-38,650	0,035	0,042
RR Septo	1,257 (1,012; 1,562)	1,196 (1,018; 1,539)	-4,860	0,551	0,521
RR Sódio	0,904 (0,853; 0,958)	0,915 (0,873; 0,991)	1,135	0,105	0,118
RR PSAP	1,018 (1,001; 1,036)	1,011 (0,986; 1,028)	-0,711	0,036	0,042

¹ Modelo log-binomial, estimador pontual moda e intervalo de caudas iguais. Tempo computacional de 24 segundos.

$$^2 \Delta\% = \left(\frac{\text{estimativa pontual MCMC} - \text{estimativa pontual Poisson}}{|\text{estimativa pontual Poisson}|} \right).$$

Tabela 2: Resultados das análises para o ensaio clínico em *cluster* sobre diretrizes para solicitação de radiografias

Parâmetro	Estimativa Pontual e IC 95% por Método		$\Delta\%$ ²	Amplitude do IC por Método	
	Log-binomial GEE	MCMC ¹		Log-binomial GEE	MCMC
Intercepto	-0,315 (-0,371; -0,259)	-0,314 (-0,387; -0,256)	0,412	0,112	0,131
Coefficiente da Intervenção	0,092 (0,007; 0,178)	0,089 (0,006; 0,183)	-3,684	0,171	0,177
RR Intervenção	1,097 (1,007; 1,195)	1,089 (1,006; 1,201)	-0,693	0,188	0,195
Variância do efeito aleatório	-	0,007 (0,001; 0,020)	-	-	0,019
ICC	0,010	0,007 (0,001; 0,020)	-26,042	-	0,019

¹ Modelo log-binomial de efeitos aleatórios, estimador pontual moda e intervalo de caudas iguais. Tempo computacional de 100 segundos.

$$^2 \Delta\% = \left(\frac{\text{estimativa pontual MCMC} - \text{estimativa pontual Log-binomial GEE}}{|\text{estimativa pontual Log-binomial GEE}|} \right)$$

Tabela 3: Resultados das análises multinível para os dados de satisfação sobre o SUS

Parâmetro	Estimativa Pontual e IC 95% por Método		$\Delta\%$ ³	Amplitude do IC por Método	
	Logística ¹	MCMC ²		Logística	MCMC
RP Densidade demográfica (km ² / mil hab.)	1,026 (0,992; 1,061)	1,008 (0,999; 1,017)	-1,798	0,069	0,018
RP % população alfabetizada	1,061 (1,017; 1,106)	1,010 (0,998; 1,021)	-4,834	0,089	0,023
RP Renda per capita (em mil reais)	0,859 (0,760; 0,971)	0,963 (0,927; 0,999)	12,163	0,211	0,072
RP Pobreza	1,006 (0,998; 1,014)	1,001 (0,999; 1,003)	-0,479	0,016	0,004
RP Índice de desenvolvimento humano	0,027 (0; 1,922)	0,514 (0,188; 2,035)	1803,236	1,922	1,847
RP Unidades de Saúde por cem mil hab.	0,981 (0,965; 0,998)	0,995 (0,991; 1,000)	1,426	0,033	0,009
RP Cobertura da Estratégia de Saúde da Família	1,006 (1,002; 1,009)	1,001 (1,000; 1,003)	-0,452	0,007	0,003
RP IDSUS	0,940 (0,819; 1,078)	0,982 (0,945; 1,024)	4,507	0,259	0,079
RP Idade					
Até 20 anos	0,968 (0,811; 1,157)	0,969 (0,911; 1,047)	0,133	0,346	0,136
21 a 30 anos	1,320 (1,135; 1,535)	1,068 (1,022; 1,137)	-19,056	0,400	0,115
31 a 40 anos	1,277 (1,066; 1,483)	1,062 (1,016; 1,127)	-16,872	0,384	0,111
41 a 50 anos	1,184 (1,013; 1,384)	1,048 (1,004; 1,116)	-11,522	0,371	0,112
51 a 60 anos	1,133 (0,958; 1,341)	1,046 (0,996; 1,113)	-7,706	0,383	0,117
Acima de 60 anos	-	-	-	-	-
RP Cor Branca	1,084 (0,998; 1,177)	1,011 (0,990; 1,028)	-6,701	0,179	0,038
RP Escolaridade					
Não alfabetizado	-	-	-	-	-
Alfabetizado	0,964 (0,686; 1,357)	0,999 (0,892; 1,125)	3,626	0,671	0,233
Fundamental	1,150 (0,818; 1,617)	1,063 (0,951; 1,187)	-7,576	0,799	0,236
Médio	1,293 (0,921; 1,815)	1,089 (0,966; 1,204)	-15,808	0,894	0,238
Superior	1,665 (1,163; 2,385)	1,098 (0,987; 1,238)	-34,059	1,222	0,251
RP Não foi atendido onde mora	1,488 (1,372; 1,613)	1,092 (1,064; 1,122)	-26,618	0,241	0,058
RP Final do atendimento					
Resolvido	-	-	-	-	-
Parcialmente Resolvido	1,957 (1,785; 2,146)	1,282 (1,245; 1,324)	-34,475	0,361	0,079
Não Resolvido	3,726 (3,260; 4,257)	1,366 (1,318; 1,409)	-63,348	0,997	0,091
RP Tempo para ser atendido					
Até 30 min.	-	-	-	-	-
Até 1h	1,304 (1,179; 1,443)	1,115 (1,075; 1,162)	-14,527	0,264	0,087
Até 4h	1,782 (1,626; 1,952)	1,205 (1,172; 1,255)	-32,356	0,326	0,083
Mais que 4h	2,547 (2,157; 3,008)	1,233 (1,188; 1,280)	-51,586	0,851	0,092
Variância do efeito aleatório	0,052 (0,031; 0,106)	0,003 (0,002; 0,007)	-93,255	0,075	0,005
ICC	0,015	0,003 (0,002; 0,007)	-77,531	-	0,005

¹ Modelo logístico de efeitos aleatórios, estimativas de RC. ² Modelo log-binomial de efeitos aleatórios, estimador pontual moda e intervalo de caudas iguais. Tempo computacional aproximado de 1 semana.

$${}^3\Delta\% = \left(\frac{\text{estimativa pontual MCMC} - \text{estimativa pontual Logística}}{|\text{estimativa pontual Logística}|} \right)$$

Tabela 4: Resultados para as análises com desfecho multinomial do banco de dados de baixo peso ao nascer

Parâmetro	Estimativa Pontual e IC 95% para cada Método			
	Poisson separadas	Log-binomial separados	Log-multinomial	MCMC ¹
<i>Desfecho Peso até 2,5 kg</i>				
Intercepto	-0,596 (-1,554; 0,363)	-0,683 (-1,688; 0,322)	-0,667 (-1,673; 0,340)	-0,813 (-1,748; 0,278)
Coefficiente de Fumo	0,461 (0,042; 0,879)	0,444 (0,027; 0,861)	0,439 (0,021; 0,857)	0,430 (0,009; 0,872)
Coefficiente de Idade	-0,034 (-0,074; 0,006)	-0,030 (-0,073; 0,013)	-0,031 (-0,073; 0,012)	-0,025 (-0,073; 0,012)
RR Fumo	1,585 (1,043; 2,410)	1,559 (1,028; 2,365)	1,551 (1,021; 2,355)	1,459 (1,009; 2,392)
RR Idade	0,966 (0,929; 1,006)	0,971 (0,930; 1,013)	0,970 (0,930; 1,012)	0,975 (0,930; 1,012)
<i>Desfecho Peso entre 2,5 a 3 kg</i>				
Intercepto	-2,247 (-3,573; -0,920)	-2,244 (-3,536; -0,953)	-2,288 (-3,619; -0,957)	-2,486 (-3,578; -1,045)
Coefficiente de Fumo	0,136 (-0,438; 0,710)	0,138 (-0,435; 0,711)	0,154 (-0,419; 0,728)	0,196 (-0,470; 0,732)
Coefficiente de Idade	0,025 (-0,027; 0,077)	0,025 (-0,026; 0,075)	0,026 (-0,026; 0,078)	0,032 (-0,024; 0,070)
RR Fumo	1,146 (0,645; 2,034)	1,147 (0,647; 2,035)	1,167 (0,657; 2,071)	1,005 (0,625; 2,078)
RR Idade	1,025 (0,973; 1,080)	1,025 (0,975; 1,078)	1,027 (0,975; 1,081)	1,032 (0,976; 1,073)
<i>Desfecho Peso acima de 4 kg</i>				
Intercepto	-5,474 (-7,629; -3,319)	-6,122 (-7,758; -4,485)	-6,079 (-9,217; -2,940)	-4,890 (-7,082; -2,616)
Coefficiente de Fumo	-1,545 (-3,557; 0,488)	-1,572 (-3,635; 0,490)	-1,478 (-3,517; 0,560)	-1,536 (-5,006; -0,122)
Coefficiente de Idade	0,111 (0,041; 0,181)	0,136 (0,099; 0,173)	0,133 (0,025; 0,241)	0,097 (-0,003; 0,150)
RR Fumo	0,216 (0,029; 1,629)	0,208 (0,026; 1,633)	0,228 (0,030; 1,751)	0,054 (0,006; 0,886)
RR Idade	1,117 (1,042; 1,198)	1,146 (1,105; 1,188)	1,142 (1,025; 1,272)	1,102 (0,997; 1,162)

¹ Modelo log-multinomial, estimador pontual moda e intervalo de caudas iguais. Tempo computacional de 52 horas.

Tabela 5: Comparações entre as análises com desfecho multinomial do banco de dados de baixo peso ao nascer

Parâmetro	$\Delta\%$ ¹ / Amplitude do IC 95% por Método			
	Poisson separados	Log-binomial separados	Log-multinomial	MCMC
<i>Desfecho Peso até 2,5 kg</i>				
Intercepto	10,675 / 1,917	-2,455 / 2,009	- / 2,013	-21,967 / 2,026
Coeficiente de Fumo	5,008 / 0,837	1,207 / 0,833	- / 0,836	-1,975 / 0,863
Coeficiente de Idade	-11,694 / 0,079	1,988 / 0,086	- / 0,084	19,127 / 0,085
RR Fumo	2,222 / 1,367	0,531 / 1,337	- / 1,334	-5,927 / 1,383
RR Idade	-0,356 / 0,077	0,061 / 0,083	- / 0,082	0,505 / 0,082
<i>Desfecho Peso entre 2,5 e 3 kg</i>				
Intercepto	1,810 / 2,653	1,907 / 2,582	- / 2,663	-8,665 / 2,533
Coeficiente de Fumo	-11,918 / 1,148	-10,876 / 1,146	- / 1,148	26,956 / 1,202
Coeficiente de Idade	-5,462 / 0,104	-5,918 / 0,101	- / 0,104	19,877 / 0,095
RR Fumo	-1,822 / 1,388	-1,664 / 1,388	- / 1,414	-13,865 / 1,453
RR Idade	-0,144 / 0,106	-0,156 / 0,104	- / 0,106	0,473 / 0,097
<i>Desfecho Peso acima de 4 kg</i>				
Intercepto	9,942 / 4,310	-0,707 / 3,274	- / 6,278	19,558 / 4,466
Coeficiente de Fumo	-3,794 / 4,045	-6,350 / 4,125	- / 4,077	-3,888 / 4,944
Coeficiente de Idade	-16,773 / 0,140	2,304 / 0,073	- / 0,216	-26,748 / 0,153
RR Fumo	-5,454 / 1,600	-8,961 / 1,606	- / 1,721	-76,265 / 0,879
RR Idade	-2,205 / 0,156	0,307 / 0,084	- / 0,247	-3,501 / 0,165

$${}^1\Delta\% = \left(\frac{\text{estimativa pontual do método} - \text{estimativa pontual Log-multinomial}}{|\text{estimativa pontual Log-multinomial}|} \right)$$

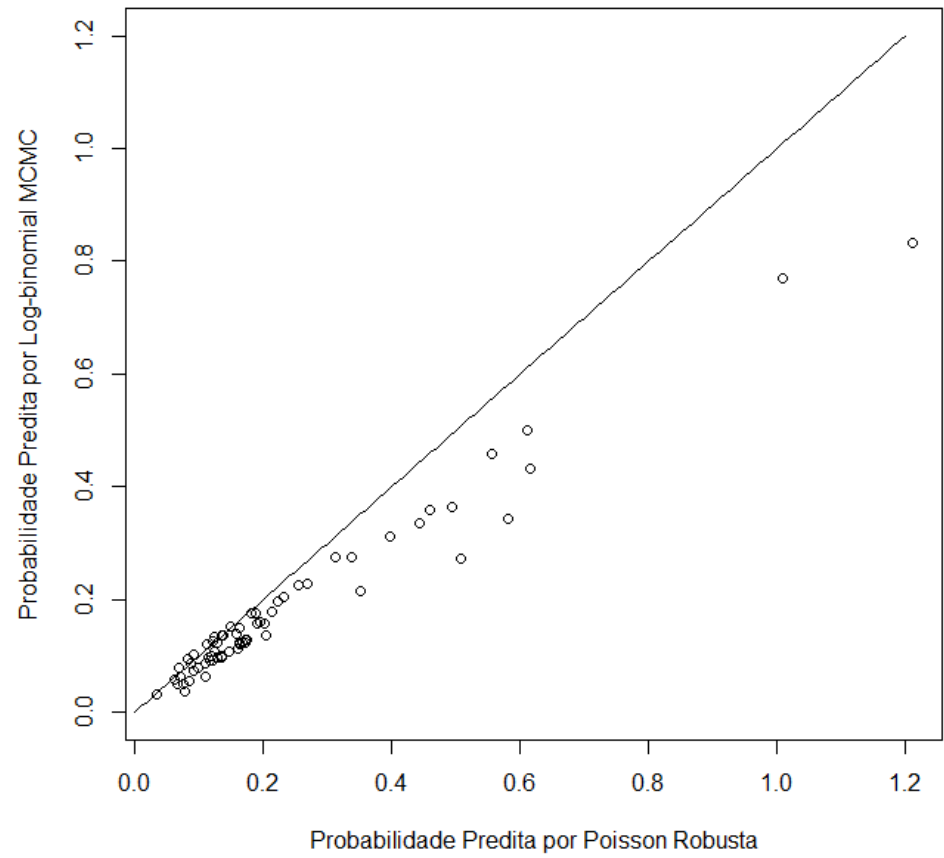
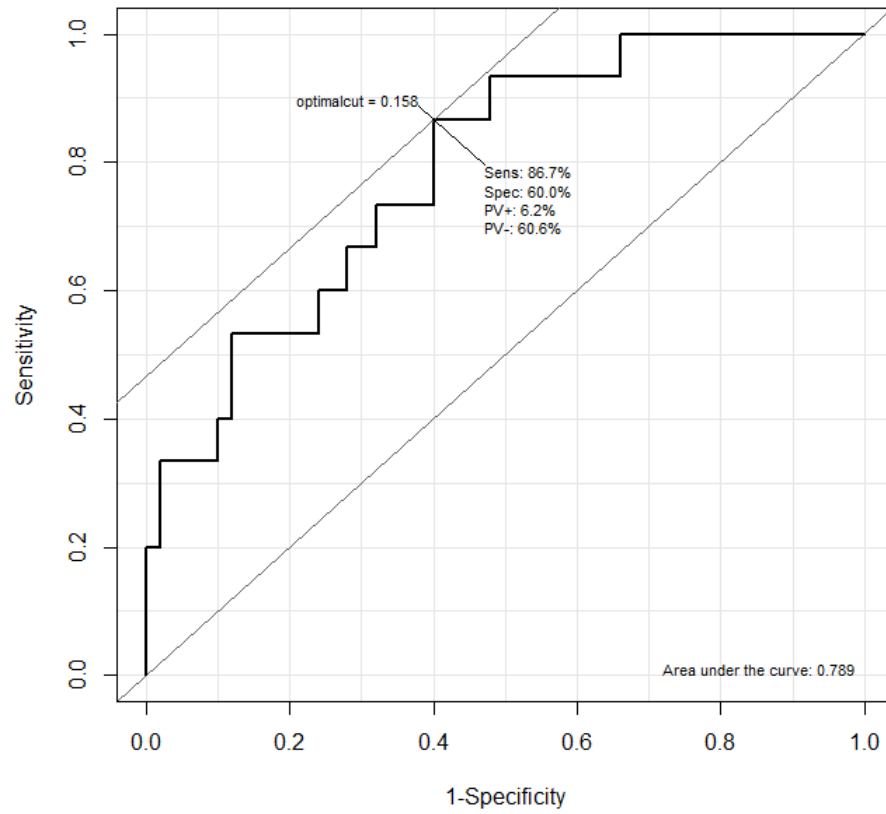
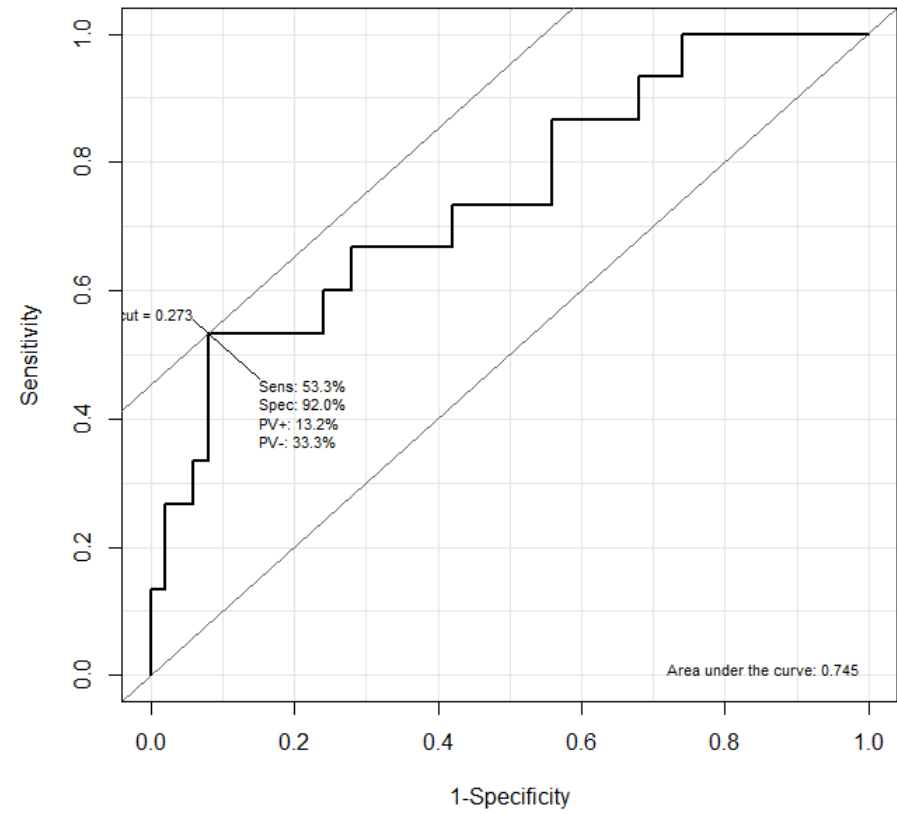


Figura 1: Gráfico de dispersão das probabilidades preditas através da regressão de Poisson robusta e Log-binomial MCMC e reta da igualdade



(a)



(b)

Figura 2: Curva ROC das probabilidades previstas através de (a) Regressão de Poisson robusta e (b) modelo log-binomial Bayesiano

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acredita-se que este trabalho contribui bastante para estudos futuros que necessitem estimar risco relativo ou razão de prevalências em desfechos binários e politômicos. A maior inovação foi ter conseguido estender a abordagem bayesiana para dados dependentes e para desfechos multinomiais. Evidentemente, nem todas as possibilidades foram cobertas e estudos futuros podem preencher essas lacunas.

Conforme mencionado no primeiro artigo, a abordagem bayesiana também foi implementada através do INLA, e seu desempenho foi bastante satisfatório. Entretanto, para um conjunto de dados do segundo artigo, o mesmo produziu probabilidades maiores que 1. Assim, uma melhor compreensão dos fundamentos do método se faz necessária para verificar se a sua dificuldade em especificar o espaço paramétrico do modelo log-binomial pode ser superada.

Estudos de simulação para comparar as metodologias para desfechos binários e dados dependentes e para desfechos multinomiais são relevantes, já que apenas comparações empíricas foram procedidas. Planeja-se proceder à aplicação do modelo log-multinomial bayesiano para as simulações procedidas em Camey et al (29). Uma simulação para desfechos binários e dados dependentes permitirá também a comparação dos métodos para estimação do ICC, conforme discussão do segundo artigo.

Investigação sobre outros aplicativos de MCMC como o JAGS e o STAN é interessante no intuito de tentar reduzir os tempos de processamento dos modelos log-binomial de efeitos aleatórios e log-multinomial, conforme mencionado na discussão do segundo artigo. O uso de outras prioris para a variância do modelo log-binomial de efeitos mistos também será investigado. Nesse mesmo sentido, poderá se avaliar o uso de prioris informativas.

Por fim, a implementação dos modelos via interface gráfica poderia facilitar uma maior difusão dos mesmos.

9 ANEXOS

9.1 Quadros comparativos dos métodos para desfechos binários e dados independentes

Quadro 1: Comparação dos métodos propostos quanto a problemas de convergência, estimação de probabilidades inválidas e forma de obtenção do RR

Autor	Ano	Método	Pode ter problemas de convergência?	Pode estimar probabilidades inválidas?	RR é a exponencial do coeficiente?
Wacholder (15)	1986	Modelo log-binomial	Sim	Não	Sim
Wacholder (15)	1986	Modelo log-binomial restrito	Sim	Não	Sim
Flanders e Rhodes (43)	1987	Padronização condicional e marginal	Não	Não	Não
Schouten et al (44)	1993	Regressão logística expandida	Não	Sim	Sim
Lee e Chia (1)	1993	Regressão de Cox com tempo constante	Não	Não consegue estimar probabilidades	Sim
Zhang e Yu (10)	1998	Correção de Zhang e Yu	Não	Não	Não
McNutt et al (12)	2003	Regressão de Poisson	Não	Sim	Sim
Barros e Hirakata (7), Zou (19), Carter et al (20)	2003, 2004 e 2005	Regressão de Poisson com variância robusta	Não	Sim	Sim
Deddens et al (18)	2003	Método COPY	Sim	Não	Sim
Lumley et al (48)	2006	Modelo log-normal GEE	Sim	Sim	Sim
Yu e Wang (49)	2008	Modelo log-binomial via Proc NLP	Sim	Não	Sim
Chu e Cole (13)	2010	Modelo log-binomial bayesiano	Não	Não	Sim

Quadro 2: Comparação dos estudos de simulação realizados

Autor	Métodos comparados	Nº de cenários	Nº de replicações	Aplicativo	Nº de preditores	Tipo de preditores	Tamanho de amostra	Parâmetro avaliado	Recomendação final
Skov et al (17)	Modelo de Cox com tempo constante, modelo log-binomial e regressão logística expandida	14	1000	SAS	1 ou 2	Binários	600	Coefficiente de um dos preditores	Modelo log-binomial
Deddens et al (18)	COPY c=100, COPY c=1000 e modelo de Cox com tempo constante	15	1000	SAS	1	Contínuo	100	Coefficiente do preditor	COPY c=1000
McNutt et al (12)	Regressão de Poisson, modelo log-binomial, correção de Zhang e Yu, análise estratificada de Mantel-Haenszel	1	1000	Não informado	2	Binários	500	RR de um dos preditores	Análise estratificada ou modelo log-binomial
Zou (19)	Regressão de Poisson robusta, regressão de Poisson sem ajuste na variância, modelo log-binomial e análise estratificada de Mantel-Haenszel	18	1000	SAS	2	Binários	100, 200 e 500	RR de um dos preditores	Modelo log-binomial ou regressão de Poisson robusta
Carter et al (20)	Regressão de Poisson robusta, modelo log-binomial, modelo log-binomial restrito	24	2000	SAS	1	Contínuo	100, 300, 500 e 700	Intercepto e coeficiente do preditor	Log-binomial se convergir, Poisson caso contrário
Blizzard e Hosmer (23)	Modelo log-binomial, regressão de Poisson robusta e regressão logística expandida	24	1000	Stata	1 ou 2	Contínuos e binários	250 e 500	Coefficientes dos preditores	Log-binomial se convergir, Poisson caso contrário
Petersen e Deddens (21)	COPY c=1000 e regressão de Poisson robusta	15	1000	SAS	1	Contínuo	100	Intercepto e coeficiente do preditor	COPY c=1000
Yu e Wang (49)	COPY c=1000 e modelo log-binomial via Proc NLP	16	1000	SAS	1 ou 2	Contínuos e binários	500	Coefficientes dos preditores	COPY c=1000 ou modelo log-binomial via Proc NLP
Yelland et al (22)	Modelo log-binomial, modelo log-binomial restrito, COPY c=1000, regressão de Poisson robusta, regressão logística expandida, modelo log-normal GEE, métodos de padronização condicional e marginal	396	1000	SAS	2 ou 3	Contínuos e binários	200 e 500	RR de um dos preditores	Log-binomial se convergir, Poisson caso contrário
Chu e Cole (13)	Modelo log-binomial bayesiano, regressão de Poisson robusta e modelo log-binomial frequentista	12	2000	SAS, OpenBUGS e R	2	Contínuos	400	Coefficiente de um dos preditores	Log-binomial bayesiano (mediana e IC de caudas iguais)
Torman e Camey (Artigo 1)	Modelo log-binomial bayesiano e modelo log-binomial frequentista	12	4000	SAS, OpenBUGS e R	1 ou 2	Contínuos e binários	100, 300, 400 e 600	Coefficientes e RRs	Log-binomial bayesiano (moda e IC de caudas iguais)

9.2 Relação entre viés do coeficiente e do RR

Seja β o verdadeiro valor do coeficiente de um preditor no modelo log-binomial e $\hat{\beta}$ o estimador desse coeficiente. Então e^β é o verdadeiro valor do RR. Seja $e^{\hat{\beta}}$ o estimador do RR. Os vieses de cada estimador são dados por:

$$\text{Vício do } \hat{\beta} : E(\hat{\beta} - \beta) = V_{\hat{\beta}}$$

$$\text{Vício do } e^{\hat{\beta}} : E(e^{\hat{\beta}} - e^\beta) = V_{\hat{RR}}$$

Tem-se que:

$$V_{\hat{RR}} = E(e^{\hat{\beta}} - e^\beta) = E\left(\frac{e^{\hat{\beta}-\beta} - e^{\beta-\beta}}{e^{-\beta}}\right) = e^\beta [E(e^{\hat{\beta}-\beta}) - 1] \quad (\text{A1})$$

Mas, pela desigualdade de Jensen (Se $g(\cdot)$ é uma função convexa, então $g(E(X)) \leq E(g(X))$), fazendo $X = \hat{\beta} - \beta$ e $g(X) = e^X$, tem-se que:

$$E(e^{\hat{\beta}-\beta}) \geq e^{E(\hat{\beta}-\beta)} = e^{V_{\hat{\beta}}}.$$

Voltando em (A1) tem-se então que:

$$V_{\hat{RR}} \geq e^\beta (e^{V_{\hat{\beta}}} - 1),$$

mas, tem-se também que $e^x \geq 1 + x$, logo

$$V_{\hat{RR}} \geq e^\beta (1 + V_{\hat{\beta}} - 1) = e^\beta V_{\hat{\beta}} = RR \times V_{\hat{\beta}}.$$

Portanto, se $RR \geq 1$, então $V_{\hat{RR}} \geq V_{\hat{\beta}}$. Então, podemos concluir que se o preditor for um fator de risco ($RR > 1$), o vício do estimador RR é sempre maior do que o do estimador do β .

Se $RR < 1$ ($\beta < 0$), tem-se

$$\begin{aligned} &\Rightarrow e^\beta < 1 \\ &\Rightarrow -e^\beta > -1 \\ &\Rightarrow e^{\hat{\beta}} - e^\beta > e^{\hat{\beta}} - 1 \\ &\Rightarrow E(e^{\hat{\beta}} - e^\beta) > E(e^{\hat{\beta}} - 1) \end{aligned}$$

Logo, novamente pela desigualdade de Jensen, tem-se que

$$V_{\hat{RR}} > E(e^{\hat{\beta}}) - 1 > E(\hat{\beta}) - 1 = E(\hat{\beta}) - \beta + \beta - 1 = V_{\hat{\beta}} + \beta - 1,$$

ou seja, $V_{\hat{\beta}} < V_{\hat{RR}} + 1 - \beta$, e como a desigualdade depende de β nada pode-se concluir.

Podem-se definir também os vieses absolutos de cada estimador:

$$\text{Vício absoluto do } \hat{\beta}: |E(\hat{\beta} - \beta)| = |V_{\hat{\beta}}|$$

$$\text{Vício absoluto do } e^{\hat{\beta}}: |E(e^{\hat{\beta}} - e^\beta)| = |V_{\hat{RR}}|$$

Dada a conclusão anterior de que se $RR \geq 1$, então $V_{\hat{RR}} \geq V_{\hat{\beta}}$, e como $|x| \geq x \forall x$, temos que $|V_{\hat{RR}}| \geq V_{\hat{\beta}}$. Por Jensen, como módulo também é função convexa, $E(|\hat{\beta} - \beta|) \geq |E(\hat{\beta} - \beta)| = |V_{\hat{\beta}}|$. Ou seja, existe uma cota superior para o vício absoluto de β . Disto podemos concluir também que $|V_{\hat{\beta}}| \leq E(|\hat{\beta} - \beta|) \leq \exp(E(|\hat{\beta} - \beta|)) \leq E(\exp(|\hat{\beta} - \beta|))$.

Também por Jensen, $E(|e^{\hat{\beta}} - e^\beta|) \geq |E(e^{\hat{\beta}} - e^\beta)| = |V_{\hat{RR}}|$. Também existe então uma cota superior para o vício absoluto do RR. Utilizando o mesmo raciocínio anterior, tem-se:

$$|V_{\hat{RR}}| \leq E(|e^{\hat{\beta}} - e^{\beta}|) = E\left(\frac{|e^{\hat{\beta}} - e^{\beta}|e^{-\beta}}{e^{-\beta}}\right) = E\left(\frac{|e^{\hat{\beta}-\beta} - 1|}{e^{-\beta}}\right) = e^{\beta}E(|e^{\hat{\beta}-\beta} - 1|).$$

Assim, se $RR \geq 1$, então $V_{\hat{RR}} \geq V_{\hat{\beta}}$ e:

1.5. Se $V_{\hat{RR}} < 0 \Rightarrow V_{\hat{\beta}} \leq V_{\hat{RR}} < 0$ logo, $|V_{\hat{RR}}| \leq |V_{\hat{\beta}}|$.

1.6. Se $V_{\hat{RR}} \geq 0 \Rightarrow \begin{cases} V_{\hat{\beta}} \geq 0 \Rightarrow & |V_{\hat{RR}}| \geq |V_{\hat{\beta}}| \\ V_{\hat{\beta}} < 0 \Rightarrow & \text{nada podemos concluir sobre os módulos} \end{cases}$.

Assim, não é garantido que exista uma relação de ordem para os vieses dos estimadores do coeficiente e do RR, válida para todos os casos. Isso indica que não se pode garantir que o estimador de menor viés para o coeficiente também será o estimador de menor viés para o RR.

9.3 Material Suplementar do Artigo 1

R function to calculate the empirical highest posterior density (HPD) interval. The object “x” has simulated values of the posterior distribution.

```
emp.hpd.m <- function(x, cred=0.95){
  cred <- min(cred, 1-cred)
  n <- length(x)
  nn <- floor( n*cred )
  x <- sort(x)
  xx <- x[ (n-nn):(n) ] - x[1:(nn+1)]
  nnn <- which(xx==min(xx)) [1]
  return( c( x[ nnn ], x[ n-nn+nnn-1 ] ) )
}
```

R function to calculate mode through kernel estimation of the posterior density. The object “sims” has simulated values of the posterior distribution.

```
kernel0 = density(sims, bw="nrd0", n = 512,
  from=min(sims), to=max(sims))
kernel0$x[which.max(kernel0$y)] # the mode
```

eTable 1: Probabilities of success in each scenario for the model with one predictor

Scenario	X	P(Y=1 X)	P(Y=1) ^a
I, II and III	0	0.0498	0.0750
	1	0.1003	
IV, V and VI	0	0.3012	0.4539
	1	0.6065	

^aIt is the mean of the conditional probabilities, since half sample are exposed and half non-exposed.

eTable 2: Results for the point estimators of β_0 for the model with one predictor

Scenario	Estimator	Mean	Bias	Bias (%)	Variance	MSE
I	Mean	-3.3515	-0.3515	11.7175	0.5227	0.6463
	Median	-3.2471	-0.2471	8.2371	0.4371	0.4981
	Mode	-3.0601	-0.0601	2.0033	0.3069	0.3105
	Frequentist	-3.0627	-0.0627	2.0890	0.3080	0.3119
II	Mean	-3.1619	-0.1619	5.3970	0.2035	0.2297
	Median	-3.1320	-0.1320	4.3988	0.1886	0.2060
	Mode	-3.0769	-0.0769	2.5645	0.1668	0.1727
	Frequentist	-3.0756	-0.0756	2.5210	0.1640	0.1698
III	Mean	-3.0612	-0.0612	2.0386	0.0749	0.0787
	Median	-3.0480	-0.0480	1.5994	0.0730	0.0753
	Mode	-3.0229	-0.0229	0.7641	0.0702	0.0707
	Frequentist	-3.0231	-0.0231	0.7693	0.0693	0.0698
IV	Mean	-1.2709	-0.0709	5.9045	0.0560	0.0610
	Median	-1.2551	-0.0551	4.5952	0.0545	0.0576
	Mode	-1.2259	-0.0259	2.1610	0.0520	0.0527
	Frequentist	-1.2250	-0.0250	2.0800	0.0518	0.0524
V	Mean	-1.2212	-0.0212	1.7635	0.0159	0.0163
	Median	-1.2160	-0.0160	1.3362	0.0158	0.0160
	Mode	-1.2055	-0.0055	0.4552	0.0157	0.0157
	Frequentist	-1.2065	-0.0065	0.5383	0.0155	0.0156
VI	Mean	-1.2126	-0.0126	1.0527	0.0076	0.0078
	Median	-1.2101	-0.0101	0.8378	0.0076	0.0077
	Mode	-1.2046	-0.0046	0.3821	0.0076	0.0076
	Frequentist	-1.2052	-0.0052	0.4335	0.0075	0.0075

eTable 3: Results for the interval estimators of β_0 for the model with one predictor

Scenario	Estimator	Mean Range	Coverage (%)	Power (%)
I	Equal Tail	3.0291	98.8347	100.0000
	HPD	2.9086	98.1301	100.0000
	Frequentist	2.7675	98.8347	100.0000
II	Equal Tail	1.5623	92.7482	100.0000
	HPD	1.5386	95.9990	100.0000
	Frequentist	1.5164	96.5241	100.0000
III	Equal Tail	1.0284	95.0750	100.0000
	HPD	1.0196	94.7750	100.0000
	Frequentist	1.0177	93.9000	100.0000
IV	Equal Tail	0.8905	94.5250	100.0000
	HPD	0.8785	95.1750	100.0000
	Frequentist	0.8719	93.1250	100.0000
V	Equal Tail	0.4951	95.7000	100.0000
	HPD	0.4918	95.4500	100.0000
	Frequentist	0.4919	95.7750	100.0000
VI	Equal Tail	0.3475	95.2500	100.0000
	HPD	0.3458	95.1250	100.0000
	Frequentist	0.3467	95.1500	100.0000

eTable 4: Results for the point estimators of β_1 for the model with one predictor

Scenario	Estimator	Mean	Bias	Bias (%)	Variance	MSE
I	Mean	0.8197	0.1197	17.1061	0.8728	0.8871
	Median	0.7613	0.0613	8.7573	0.7456	0.7493
	Mode	0.6633	-0.0367	5.2417	0.5619	0.5632
	Frequentist	0.6745	-0.0255	3.6379	0.5583	0.5589
II	Mean	0.7935	0.0935	13.3638	0.2781	0.2869
	Median	0.7750	0.0750	10.7164	0.2607	0.2663
	Mode	0.7336	0.0336	4.7979	0.2339	0.2350
	Frequentist	0.7465	0.0465	6.6468	0.2333	0.2354
III	Mean	0.7268	0.0268	3.8244	0.1048	0.1055
	Median	0.7192	0.0192	2.7477	0.1025	0.1029
	Mode	0.7041	0.0041	0.5861	0.0998	0.0998
	Frequentist	0.7076	0.0076	1.0837	0.0982	0.0983
IV	Mean	0.7354	0.0354	5.0513	0.0721	0.0733
	Median	0.7247	0.0247	3.5227	0.0699	0.0705
	Mode	0.7063	0.0063	0.8996	0.0660	0.0660
	Frequentist	0.7164	0.0164	2.3422	0.0672	0.0675
V	Mean	0.7112	0.0112	1.5952	0.0202	0.0204
	Median	0.7076	0.0076	1.0875	0.0200	0.0201
	Mode	0.7005	0.0005	0.0661	0.0198	0.0198
	Frequentist	0.7053	0.0053	0.7584	0.0198	0.0199
VI	Mean	0.7054	0.0054	0.7782	0.0098	0.0099
	Median	0.7037	0.0037	0.5224	0.0098	0.0098
	Mode	0.6999	-0.0001	0.0104	0.0098	0.0098
	Frequentist	0.7025	0.0025	0.3631	0.0097	0.0097

eTable 5: Results for the interval estimators of β_1 for the model with one predictor

Scenario	Estimator	Mean Range	Coverage (%)	Power (%)
I	Equal Tail	3.7402	96.0976	14.9051
	HPD	3.6792	97.6152	10.5420
	Frequentist	3.4717	97.1003	14.1192
II	Equal Tail	1.8816	93.3233	42.2606
	HPD	1.8675	94.5486	40.0100
	Frequentist	1.8376	94.0485	41.2103
III	Equal Tail	1.2480	94.7250	66.6750
	HPD	1.2420	95.1750	63.6750
	Frequentist	1.2370	95.2000	65.6750
IV	Equal Tail	1.0128	93.9750	87.2750
	HPD	1.0054	95.1250	86.8250
	Frequentist	0.9958	94.2500	87.8500
V	Equal Tail	0.5613	95.0250	99.9750
	HPD	0.5585	95.3500	99.9750
	Frequentist	0.5581	95.2000	99.9750
VI	Equal Tail	0.3936	95.5000	100.0000
	HPD	0.3920	95.4500	100.0000
	Frequentist	0.3929	95.6000	100.0000

eTable 6: Results for the point estimators of β_0 for the model with two predictors

Scenario	Estimator	Mean	Bias	Bias (%)	Variance	MSE
I	Mean	-3.7947	-0.2947	8.4192	0.3072	0.3940
	Median	-3.7545	-0.2545	7.2725	0.2810	0.3458
	Mode	-3.6821	-0.1821	5.2024	0.2430	0.2762
	Frequentist	-3.6371	-0.1371	3.9176	0.2269	0.2457
II	Mean	-2.5956	-0.0956	3.8235	0.0662	0.0754
	Median	-2.5828	-0.0828	3.3127	0.0647	0.0715
	Mode	-2.5591	-0.0591	2.3660	0.0623	0.0658
	Frequentist	-2.5437	-0.0437	1.7465	0.0610	0.0629
III	Mean	-1.5349	-0.0349	2.3238	0.0186	0.0198
	Median	-1.5298	-0.0298	1.9854	0.0185	0.0194
	Mode	-1.5204	-0.0204	1.3575	0.0184	0.0188
	Frequentist	-1.5141	-0.0141	0.9421	0.0182	0.0184
IV	Mean	-3.7594	-0.2594	7.4126	0.2839	0.3513
	Median	-3.7207	-0.2207	6.3068	0.2591	0.3078
	Mode	-3.6506	-0.1506	4.3017	0.2240	0.2467
	Frequentist	-3.6214	-0.1214	3.4672	0.2151	0.2298
V	Mean	-2.5822	-0.0822	3.2868	0.0643	0.0711
	Median	-2.5696	-0.0696	2.7858	0.0628	0.0677
	Mode	-2.5463	-0.0463	1.8533	0.0606	0.0627
	Frequentist	-2.5379	-0.0379	1.5167	0.0601	0.0616
VI	Mean	-1.5266	-0.0266	1.7738	0.0182	0.0189
	Median	-1.5215	-0.0215	1.4364	0.0181	0.0185
	Mode	-1.5119	-0.0119	0.7941	0.0180	0.0181
	Frequentist	-1.5115	-0.0115	0.7649	0.0180	0.0181

eTable 7: Results for the interval estimators of β_0 for the model with two predictors

Scenario	Estimator	Mean Range	Coverage (%)	Power (%)
I	Equal Tail	1.8697	92.9316	100.0000
	HPD	1.8357	93.4910	100.0000
	Frequentist	1.7824	94.4063	100.0000
II	Equal Tail	0.9833	94.3000	100.0000
	HPD	0.9748	95.0250	100.0000
	Frequentist	0.9651	94.5500	100.0000
III	Equal Tail	0.5297	94.9500	100.0000
	HPD	0.5263	95.1500	100.0000
	Frequentist	0.5242	95.1000	100.0000
IV	Equal Tail	1.8266	92.9895	100.0000
	HPD	1.7937	94.3916	100.0000
	Frequentist	1.7529	94.6420	100.0000
V	Equal Tail	0.9709	94.7500	100.0000
	HPD	0.9627	95.0500	100.0000
	Frequentist	0.9574	94.6500	100.0000
VI	Equal Tail	0.5235	95.1000	100.0000
	HPD	0.5202	95.0750	100.0000
	Frequentist	0.5207	95.0250	100.0000

eTable 8: Probabilities of success in each scenario for the model with two predictors

Scenario	$P(Y=1 X_1=0, X_2=0)$	$P(Y=1 X_1=1, X_2=0)$	$P(Y=1)^a$
I	0.0302	0.0211	0.0258
II	0.0821	0.0575	0.0699
III	0.2231	0.1562	0.1896
IV	0.0302	0.0453	0.0379
V	0.0821	0.1231	0.1029
VI	0.2231	0.3347	0.2793

^aEstimated by generating an unique sample of size 1 million.

eTable 9: Results for the point estimators of $P(Y = 1 | X_1 = 1, X_2 = 1)$

Scenario (Real Value)	Estimator	Mean	Bias	Bias (%)	Estimates greater than 1 (n)
I (0.0254)	Mean	0.0250	-0.0003	1.3457	0
	Median	0.0226	-0.0028	11.0669	0
	Mode	0.0179	-0.0074	29.2789	0
	Frequentist	0.0256	0.0002	0.9641	0
II (0.0690)	Mean	0.0684	-0.0006	0.8153	0
	Median	0.0660	-0.0030	4.2947	0
	Mode	0.0613	-0.0077	11.1550	0
	Frequentist	0.0694	0.0005	0.7173	0
III (0.1874)	Mean	0.1860	-0.0015	0.7762	0
	Median	0.1841	-0.0033	1.7524	0
	Mode	0.1805	-0.0069	3.6717	0
	Frequentist	0.1885	0.0010	0.5587	0
IV (0.0544)	Mean	0.0533	-0.0011	1.9384	0
	Median	0.0507	-0.0037	6.7183	0
	Mode	0.0456	-0.0088	16.1652	0
	Frequentist	0.0544	0.0000	0.0462	0
V (0.1478)	Mean	0.1464	-0.0014	0.9255	0
	Median	0.1443	-0.0035	2.3630	0
	Mode	0.1401	-0.0077	5.1830	0
	Frequentist	0.1486	0.0008	0.5729	0
VI (0.4016)	Mean	0.3949	-0.0068	1.6819	0
	Median	0.3946	-0.0070	1.7420	0
	Mode	0.3941	-0.0075	1.8643	0
	Frequentist	0.4023	0.0007	0.1749	0

eTable 10: Results for the interval estimators of $P(Y = 1 | X_1 = 1, X_2 = 1)$

Scenario	Estimator	Coverage (%)	Superior limit greater than 1 (n)
I	Equal Tail	93.0587	0
	HPD	89.0160	0
	Frequentist	96.2370	0
II	Equal Tail	94.4000	0
	HPD	92.0500	0
	Frequentist	95.2750	0
III	Equal Tail	94.4750	0
	HPD	93.4500	0
	Frequentist	94.6250	0
IV	Equal Tail	93.6905	0
	HPD	90.8613	0
	Frequentist	95.5433	0
V	Equal Tail	95.0250	0
	HPD	93.7750	0
	Frequentist	94.8500	0
VI	Equal Tail	95.4750	0
	HPD	94.7750	0
	Frequentist	94.7500	0

9.4 Material Suplementar do Artigo 2

9.4.1 Códigos para os dados dos pacientes com ICAD

```
##### ANÁLISE BAYESIANA NO R #####

# Importando o banco do SPSS
library(foreign)
dados = read.spss("banco_ICAD.sav", to.data.frame=TRUE)

# Retirando missings
attach(dados)
dadoscompl = na.omit(data.frame(óbito, Septo.mm, Na.baseline, PSAP))

# Carregando pacote BRugs
library(BRugs)

# Definindo banco para BRugs
dadosbugs = list(N=65, Y=dadoscompl$óbito , X1 =
dadoscompl$Septo.mm, X2 = dadoscompl$Na.baseline,
X3=dadoscompl$PSAP)

# Definindo modelo log-binomial para BRugs
modelo = function(){
  for(i in 1:N){
    Y[i] ~ dbern(p[i])
    log(p[i]) <- a0 + a1*X1[i]+ a2*X2[i]+ a3*X3[i]
  }
  # Prioris
  a0 ~dnorm(0,1.0E-6)
  a1 ~dnorm(0,1.0E-6)
  a2 ~dnorm(0,1.0E-6)
  a3 ~dnorm(0,1.0E-6)
  # Cálculo dos RRs
  RR1 <-exp(a1)
  RR2 <-exp(a2)
  RR3 <-exp(a3)
  # Implementando restrição para probabilidades entre 0 e 1
  for (i in 1:N){
    ones[i] <- 1
    ones[i] ~ dbern(C1[i])
    C1[i] <- step(1-p[i])
  }
}

# Identificando parâmetros para os quais se deseja estimativas
parameters <- c("a0", "a1", "a2", "a3", "RR1", "RR2", "RR3", "p")

# Estabelecendo valores iniciais para 3 cadeias, eles devem produzir
probabilidades válidas, recomenda-se números negativos para o
intercepto
inits <- list(
  list(a0 =-10, a1=0, a2=0, a3=0),
  list(a0 =-20, a1=0, a2=0, a3=0),
  list(a0 =-30, a1=0, a2=0, a3=0)
)
```

```

# Rodando simulações MCMC
simul <- BRugsFit(data=dadosbugs, para=parameters, inits=inits,
  modelFile=modelo, numChains=3, nIter=100000, nThin=1,
  nBurnin=0)

# Análise gráfica - Gelman e Rubin exemplificado apenas para o
intercepto
samplesHistory("*")
samplesAutoC("*",chain=1)
a0 = buildMCMC("a0",beg=50001,thin=100)
gelman.plot(a0)

# Obtendo estimativas para período de aquecimento e thin escolhidos
samplesStats("*",beg=50001,thin=100)

# Obtendo moda apenas para intercepto como exemplo
sims = c(a0[[1]],a0[[2]],a0[[3]])
kernel0 = density(sims, bw="nrd0", n = 512, from=min(sims),
to=max(sims))
moda = kernel0$x[which.max(kernel0$y)]

##### ANÁLISE FREQUENTISTA NO R #####

##### Poisson robusta

# Carregando pacotes lmtest e sandwich
library(lmtest)
library(sandwich)

# Ajustando o modelo e obtendo estimativas com variância robusta
modelo <- glm(óbito ~ Septo.mm + Na.baseline + PSAP ,family=poisson,
data=dadoscompl)
coefs = coefTest(modelo,vcov=sandwich)

##### Log-binomial

# Tentativa de ajustar o modelo (não se obtém convergência)
modelolog <- glm(óbito ~ Septo.mm + Na.baseline + PSAP,
family=binomial(link=log), data=dadoscompl)

```

9.4.2 Códigos para os dados do ensaio clínico em cluster

```

##### ANÁLISE BAYESIANA NO R #####

# Definindo banco de dados para BRugs, tal como está apresentado em
Kerry e Bland (com número de sucessos e total de pacientes por
médico)
dados = list(N = 34, y = dadosbland$Sucessos, x = dadosbland$Grupo,
n = dadosbland$Total)

# Definindo modelo para BRugs
modelo = function(){
  for (i in 1:N) {
    y[i] ~ dbin(p[i],n[i])
    log(p[i]) <- (alpha0 + alpha1 * x[i] + u[i])
    u[i] ~ dnorm(0.0,tau)
  }
}

```

```

# Prioris
alpha0 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
alpha1 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
sigma ~ dunif(0.01, 100)
tau <- 1/(sigma*sigma) # Transformando desvio em precisão
s2 <- sigma*sigma # Transformando desvio em variância

RR <- exp(alpha1) # Calculando RR
ICC <- s2/(s2+1) # Calculando ICC

# Implementando restrição para probabilidades entre 0 e 1
for (i in 1:N){
  ones[i] <- 1
  ones[i] ~ dbern(C1[i])
  C1[i] <- step(1-p[i])
}
}

# Definindo valores iniciais, é necessário sempre colocar valores
iniciais para os efeitos aleatórios que garantam probabilidades
entre 0 e 1 dado os demais valores iniciais, indica-se colocar
valores negativos

inits <- function(){
  list(alpha0 = -3, alpha1 = 0, sigma=1,u=rep(-3,34))
  list(alpha0 = -3, alpha1 = -1, sigma=1,u=rep(-3,34))
  list(alpha0 = -4, alpha1 = 1, sigma=1,u=rep(-3,34))
}

# Definindo parâmetros
parameters <- c("alpha0", "alpha1", "RR", "s2","ICC")

# Rodando MCMC, a semente (seed) é para obter os resultados
idênticos aos apresentados
simul <- BRugsFit(data=dados, inits=inits, para=parameters,
modelFile=modelo, numChains=3, nIter=210000, nThin=600,
nBurnin=50000, seed=9)

##### ANÁLISE FREQUENTISTA NO SAS #####

* Para essas análises criou-se um banco extendido, denominado de
blandext, onde para cada médico criou-se um desfecho binário com os
sucessos e fracassos correspondentes.

* Log-binomial com efeitos aleatórios - não converge;
proc glimmix data=blandext;
  class medico grupo;
  model desfecho = grupo /dist=bin link=log solution cl;
  random int /sub=medico;
  covtest 'nulo' GLM /cl ;
run;

* Poisson GEE - matriz exchangeable;
proc genmod data=blandext;
  class medico grupo;
  model desfecho = grupo /dist=poisson link=log cl ;
  estimate 'RR' gruporec 1 -1 /exp;
  repeated subject=medico/type=exch ;
run;

```

```

* Log-binomial GEE - matriz exchangeable;
proc genmod data=blandext descending;
  class medico grupo;
  model desfecho = grupo /dist=bin link=log cl ;
  estimate 'RR' grupo 1 -1 /exp;
  repeated subject=medico/type=exch ;
run;

```

9.4.3 Códigos para os dados do estudo multinível sobre satisfação com o SUS

```

##### ANÁLISE BAYESIANA NO R #####

# Modelo para BRugs
modelo = function(){
  for (i in 1:12879) {
    y[i] ~ dbern(p[i])
    log(p[i]) <- (a0 + a1 * x1[i] + a2*x2[i] + a3*x3[i] +
a4*x4[i] + a5*x5[i] + a6*x6[i] + a7*x7[i] + a8*x8[i] + a9*x9[i] +
a10*x10[i]+ a11*x11[i] + a12*x12[i] + a13*x13[i] + a14*x14[i] +
a15*x15[i] + a16*x16[i] + a17*x17[i] + a18*x18[i] + a19*x19[i] +
a20*x20[i] + a21*x21[i] + a22*x22[i] + a23*x23[i] + a24*x24[i] +
u[municip[i]])
  }

  for(j in 1:61){
    u[j] ~ dnorm(0.0,tau)
  }

# Prioris
a0 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a1 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a2 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a3 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a4 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a5 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a6 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a7 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a8 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a9 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a10 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a11 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a12 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a13 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a14 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a15 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a16 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a17 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a18 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a19 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a20 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a21 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a22 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a23 ~ dnorm(0, 1.0E-6)
a24 ~ dnorm(0, 1.0E-6)

# Transformações da variância
sigma ~ dunif(0.01, 100)
tau <- 1/(sigma*sigma)

```



```

s2 <- sigma*sigma

# Cálculos das RPs
RP1 <- exp(a1)
RP2 <- exp(a2)
RP3 <- exp(a3)
RP4 <- exp(a4)
RP5 <- exp(a5)
RP6 <- exp(a6)
RP7 <- exp(a7)
RP8 <- exp(a8)
RP9 <- exp(a9)
RP10 <- exp(a10)
RP11 <- exp(a11)
RP12 <- exp(a12)
RP13 <- exp(a13)
RP14 <- exp(a14)
RP15 <- exp(a15)
RP16 <- exp(a16)
RP17 <- exp(a17)
RP18 <- exp(a18)
RP19 <- exp(a19)
RP20 <- exp(a20)
RP21 <- exp(a21)
RP22 <- exp(a22)
RP23 <- exp(a23)
RP24 <- exp(a24)

# Implementando restrição
for (i in 1:12879){
  ones[i] <- 1
  ones[i] ~ dbern(C1[i])
  C1[i] <- step(1-p[i])
}

# Centrando (isto é, descontando a média) as variáveis contínuas
para melhorar a convergência. Deve ser criado previamente variáveis
dicotômicas (dummies) para as variáveis categóricas
dadosb = data.frame(municip=as.numeric(município),
x1=densidade1000-mean(densidade1000),
x2=perpopalfabetizada-mean(perpopalfabetizada),
x3=rendapc1000-mean(rendapc1000),
x4=pobreza-mean(pobreza), x5=idh-mean(idh),
x6=ubscemmilhab-mean(ubscemmilhab), x7=cobesf-mean(cobesf),
x8=idsus-mean(idsus), x9=idade1, x10=idade2, x11=idade3, x12=idade4,
x13=idade5, x14=cor01, x15=escol1, x16=escol2, x17=escol3, x18=escol4,
x19=atendidoondemora01, x20=fimatend1, x21=fimatend2, x22=tempo1,
x23=tempo2, x24=tempo3, y=comovoceavaliaoSUS)

# Definindo valores iniciais, é necessário sempre colocar valores
iniciais para os efeitos aleatórios que garantam probabilidades
entre 0 e 1 dado os demais valores iniciais, indica-se colocar
valores negativos
inits <- list(
  list(a0 = log(0.5), a1=0, a2=0, a3=0, a4=0, a5=0, a6=0, a7=0, a8=0, a9=0,
    a10=0, a11=0, a12=0, a13=0, a14=0, a15=0, a16=0, a17=0, a18=0, a19=0,
    a20=0, a21=0, a22=0, a23=0, a24=0, sigma=1, u=rep(-3, 61)),
  list(a0 = log(0.5), a1=0, a2=0, a3=0, a4=0, a5=0, a6=0, a7=0, a8=0, a9=0,

```

```

        a10=0,a11=0,a12=0,a13=0,a14=0,a15=0,a16=0,a17=0,a18=0,a19=0,
        a20=0,a21=0,a22=0,a23=0,a24=0,sigma=0.5,u=rep(-3,61)),
list(a0 = log(0.6),a1=0,a2=0,a3=0,a4=0,a5=0,a6=0,a7=0,a8=0,a9=0,
      a10=0,a11=0,a12=0,a13=0,a14=0,a15=0,a16=0,a17=0,a18=0,a19=0,
      a20=0,a21=0,a22=0,a23=0,a24=0,sigma=1,u=rep(-3,61))
)

# Definindo parâmetros
params <- c("a0", "a1", "a2", "a3", "a4", "a5", "a6", "a7",
            "a8", "a9", "a10", "a11", "a12", "a13", "a14", "a15", "a16",
            "a17", "a18", "a19", "a20", "a21", "a22", "a23", "a24", "RR1",
            "RR2", "RR3", "RR4", "RR5", "RR6", "RR7", "RR8", "RR9",
            "RR10", "RR11", "RR12", "RR13", "RR14", "RR15", "RR16", "RR17",
            "RR18", "RR19", "RR20", "RR21", "RR22", "RR23", "RR24", "s2")

# Rodando MCMC
simul <- BRugsFit(data=dadosb, inits=inits, para=params,
                  modelFile=modelo, numChains=3, nIter=480000, nThin=400,
                  nBurnin=250000)

```

```
##### ANÁLISE FREQUENTISTA NO SAS #####
```

```

* Modelo logístico de efeitos aleatórios;
proc glimmix data=banco_final;
    class municipio idadeusuario corusuario escolaridadeusuario
    atendidoondemora fimatendimento quantotempoesperou;
    model comovoceavaliaoSUS(event='Regular/Ruim/MuitoRuim') =
    densidadel1000 perpopalfabetizada rendapcl1000 pobreza idh
    ubscemmilhab cobesf idsus idadeusuario corusuario
    escolaridadeusuario atendidoondemora fimatendimento
    quantotempoesperou /dist=binary solution oddsratio;
    random int /sub=municipio;
    covtest 'nulo' GLM /cl ;
run;

```

9.4.4 Códigos para os dados sobre baixo peso ao nascer

```
##### ANÁLISE BAYESIANA NO R #####
```

```

# Definindo banco para BRugs
# nobs = número de nascidos
# ndesfechos = número de categorias do desfecho politômico
# Y = matriz que contém as variáveis dicotômicas correspondentes a
# cada desfecho, a categoria de referência deve sempre ser a última
# coluna
# X1 e X2 são os preditores, os categóricos devem sempre ser
# transformados em variáveis dicotômicas (dummies)
# nx = número de preditores
dadoslog = list(nobs=189, ndesfechos=4,
                Y=cbind(Desfecho_B,Desfecho_C,Desfecho_D,Desfecho_A),
                X1=smoke,X2=age, nx=2)

# Modelo para BRugs
modelo <- function(){
  for (i in 1:nobs){
    Y[i, 1:ndesfechos] ~ dmulti(p[i, 1:ndesfechos], 1)
    for (j in 1:(ndesfechos-1)) {

```

```

        log(p[i,j]) <- b[j,1] + b[j,2]*X1[i] +
b[j,3]*X2[i]
    }
    # Restrição para a probabilidade da categoria de
referência
    p[i,ndesfechos] <- 1 - sum(p[i,1:(ndesfechos-1)])
  }

  # Prioris
  for(j in 1:(ndesfechos-1)){
    for(k in 1:(nx+1)){
      b[j,k] ~ dnorm(0, 1.0E-6)
    }
  }

  # Cálculo dos RRs
  for(j in 1:(ndesfechos-1)){
    for(k in 2:(nx+1)){
      RR[j,k] <- exp(b[j,k])
    }
  }

  # Restrição para probabilidades entre 0 e 1
  for (i in 1:nobs){
    for(j in 1:(ndesfechos-1)){
      ones[i,j] <- 1
      ones[i,j] ~ dbern(C1[i,j])
      C1[i,j] <- step(1-p[i,j])
    }
  }
}

# Definindo parâmetros de interesse
parameters <- c("b","RR")

# Definindo valores iniciais, que devem garantir probabilidades
válidas
inits = function(){
  list(b = matrix(c(-1.5,-1.5,-1.5,0,0,0,0,0,0),nrow=3))
  list(b = matrix(c(-2,-1.5,-1.5,0,0,0,0,0,0),nrow=3))
  list(b = matrix(c(-3,-1.5,-1.0,0,0,0,0,0,0),nrow=3))
}

# Rodando MCMC
simul <- BRugsFit(data=dadoslog, para=parameters, inits=inits,
modelFile=modelo, numChains=3, nIter=3012000, nThin=3000,
nBurnin=30000)

##### ANÁLISE FREQUENTISTA NO R #####

# Mesmos códigos utilizados para os dados dos pacientes com ICAD,
para cada desfecho binário criado

```

9.4.5 Demonstração do ICC para o modelo log-binomial de efeitos aleatórios

Seja o modelo log-binomial de efeitos aleatórios com apenas um preditor, por simplicidade e sem perda de generalidade:

$$\theta_{ij} = P(Y_{ij} = 1|X_{ij}, u_i) = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_i)$$

onde Y_{ij} é o desfecho binário para a j -ésima unidade do i -ésimo *cluster*, com distribuição Bernoulli, e X_{ij} é o valor do preditor para esta observação e u_i é o efeito aleatório do i -ésimo *cluster*, para o qual assume-se $u_i \sim N(0, \sigma_u^2)$. Suponha-se que o desfecho binário veio originalmente de uma categorização de uma variável latente contínua Y_{ij}^* , de tal forma que $Y_{ij} = 1$ se $Y_{ij}^* \geq 0$ e $Y_{ij} = 0$ caso contrário. O modelo para a variável latente equivalente ao modelo da equação anterior é dado por:

$$Y_{ij}^* = \beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_i + \varepsilon_{ij}$$

onde $\varepsilon_{ij} \sim \text{Exponencial}(1)$. Isto porque,

$$\begin{aligned} \theta_{ij} &= P(Y_{ij} = 1|X_{ij}, u_i) = P(Y_{ij}^* \geq 0|X_{ij}, u_i) \\ &= P(\varepsilon_{ij} \geq -(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_i)|X_{ij}, u_i) = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + u_i). \end{aligned}$$

Assim, a correlação entre duas unidades dentro do mesmo *cluster* para a variável latente é dada por:

$$ICC_{log-bin} = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + 1}$$

já que a variância de ε_{ij} é também igual a 1.

9.5 Projeto de Pesquisa

Apresentado na disciplina de Seminários de Doutorado em Dezembro de 2011.

1. JUSTIFICATIVA

Em estudos epidemiológicos do tipo coorte ou transversais, em geral a medida da associação entre um fator e o desfecho dicotômico mais interessante é o risco relativo (RR), também chamado de razão de prevalências (RP). Uma maneira de estimar o RR é aproximá-lo através da razão de chances (RC), ou *odds ratio* (OR), obtida através do modelo de regressão logística. Entretanto, muitos estudos demonstram que esta aproximação não é boa para desfechos comuns (>10%) e propõem alternativas (1-7). A alternativa que parece mais adequada é o modelo log-binomial, que estima diretamente o RR. Entretanto, os programas comuns de estatística frequentemente enfrentam problemas de convergência ao estimar esse modelo (1,3,8-10). Quando o modelo log-binomial não converge, alguns autores recomendam utilizar regressão de Poisson com variância robusta (2,8,11). Neste caso, aproxima-se uma distribuição de Poisson para uma variável dicotômica, e a consequência disto é que as probabilidades estimadas pelo modelo podem ser maiores que 1.

Deddens, Petersen e Lei (9) comentam que o problema de convergência do modelo log-binomial acontece especialmente com fatores contínuos ou prevalência alta do desfecho. A não convergência ocorre quando a estimativa de máxima verossimilhança encontra-se no limiar do espaço paramétrico, que é composto pelos valores dos coeficientes nos quais a probabilidade predita está no intervalo 0 a 1. Para obter uma solução aproximada quando os programas usuais não convergem, esses autores propuseram o método COPY, que consiste em replicar o banco de dados original c vezes, das quais $c-1$ serão cópias idênticas e uma será uma cópia com eventos e não-eventos trocados. Após as replicações, ajusta-se o modelo log-binomial com um ajuste nos erros padrões, e os autores mostram que as estimativas obtidas serão muito próximas das verdadeiras.

Outra alternativa proposta recentemente para resolver a não-convergência no ajuste do modelo log-binomial é uma macro SAS desenvolvida por Yu e Wang (10), que usa o procedimento “Nonlinear Programming” (Proc NLP) do SAS. Entretanto, os próprios autores detectaram através de um estudo de simulação que este método e o método COPY obtém estimativas praticamente idênticas.

Na situação em que o desfecho de interesse é politômico, as discussões sobre como estimar diretamente o risco relativo ainda estão evoluindo. A idéia análoga de aproximar o RR pelo OR ainda é muito utilizada, sendo que neste caso, o OR é obtido ajustando-se uma regressão logística multinomial. Blizzard e Hosmer (12) propuseram o modelo log-multinomial, generalização do modelo log-binomial para desfechos politômicos, entretanto ainda não há implementação computacional do procedimento para encontrar as estimativas desse modelo. Os mesmos autores também sugeriram a utilização de regressões de Poisson robustas separadas. Comey et al. (13) mostraram através de um estudo de simulação que o método das regressões de Poisson separadas produz melhores estimativas de RR do que a aproximação do OR obtido pela regressão logística multinomial.

Embora muitas pessoas tenham trabalhado com o modelo log-binomial no contexto de estatística clássica, sob abordagem bayesiana muito pouco tem sido estudado. No início deste projeto de doutorado, Zhou e Sivaganesan (14) era a única referência encontrada que abordava a análise bayesiana para o modelo log-binomial. Em dezembro de 2010, foi publicado o trabalho de Chu e Cole (15), que compara os métodos bayesiano e clássico para o modelo log-binomial através de simulações.

A principal diferença entre a inferência clássica e a inferência bayesiana é que a primeira supõe que os parâmetros desconhecidos do modelo analisado são constantes, enquanto a segunda os considera variáveis aleatórias. Sendo assim, a abordagem bayesiana baseia-se em distribuições de probabilidade para os parâmetros desconhecidos. Antes de observar uma amostra de dados estas distribuições são construídas baseadas em toda a informação existente sobre estes parâmetros e são chamadas de distribuição a priori. Dunson (16) comenta que uma vantagem da análise bayesiana é a flexibilidade de incorporar informações anteriores ao estudo, através da especificação da distribuição a priori. Entretanto, o autor argumenta que, mesmo

quando não há informações anteriores para incorporar, a análise bayesiana lida muito mais flexivelmente com modelos complexos, podendo ajustar modelos altamente realistas que consideram características complicadas de estudos epidemiológicos como erro de medida, um número grande de parâmetros e dados correlacionados. Greenland (17,18) também aponta vantagens da inferência bayesiana em pesquisas epidemiológicas.

Zhou e Sivaganesan (14) comentam que, no caso do modelo log-binomial, a análise bayesiana sempre converge. Além disso, mesmo se a abordagem clássica converge, pode-se enfrentar problemas se houver interesse em prever as probabilidades para indivíduos com valores da variável independente fora do intervalo em que o modelo foi ajustado. Já a análise bayesiana não enfrenta essa dificuldade, segundo os autores.

Chu e Cole (15) simularam um modelo com duas variáveis preditoras contínuas e estudaram doze diferentes combinações de valores para os parâmetros, mas não variaram o tamanho da amostra (400). Os autores avaliaram as propriedades do estimador mediana a posteriori para estimar um coeficiente do modelo e uma probabilidade, logo as propriedades para estimar o risco relativo não foram verificadas. A conclusão dos autores foi que a mediana tende a fornecer uma estimativa levemente viesada do coeficiente do modelo e da probabilidade, mas mesmo assim é preferível que o estimador frequentista por ter apresentado menor erro quadrático médio.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é estudar os modelos log-binomial e log-multinomial sob abordagem bayesiana, mais especificamente pretende-se:

- a) Implementar computacionalmente os métodos para estimar os parâmetros do modelo;
- b) Ilustrar a aplicação desses modelos sob abordagem bayesiana;
- c) No caso do modelo log-binomial, estender as simulações de Chu e Cole (15), abordando diferentes tamanhos de amostra e outros estimadores.

- d) Comparar por simulação as estimativas obtidas pelas abordagens clássica e bayesiana para o modelo log-multinomial.

3. MÉTODOS

Para atingir os objetivos anteriormente propostos, se utilizará basicamente revisão de literatura e implementação computacional dos resultados encontrados. Serão escritos dois artigos: um sobre o modelo log-binomial e outro sobre o modelo log-multinomial.

4. CRONOGRAMA

Tarefa	1° Sem	2° Sem	3° Sem	4° Sem	5° Sem	6° Sem	7° Sem	8° Sem
Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X
Simulação ou Análises do artigo 1		X	X	X				
Redação do artigo 1			X	X				
Simulação ou análises do artigo 2					X	X	X	X
Redação do artigo 2							X	X
Defesa								X

5. QUESTÕES ÉTICAS

Por ser um trabalho de desenvolvimento metodológico, este trabalho não possui conflitos éticos.

6. ORÇAMENTO

Este trabalho não precisa de recursos financeiros para ser desenvolvido, pois serão utilizados recursos já disponíveis pela Universidade, como o programa SAS, ou programas livres, como R e WinBUGS.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Petersen MR, Deddens JA. A comparison of two methods for estimating prevalence ratios. BMC Med Res Methodol. 2008;8(1):9.

2. Barros AJD, Hiraakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003 out 20;3:21.
3. Deddens JA, Petersen MR. Approaches for estimating prevalence ratios. *Occupational and Environmental Medicine*. 2008 jul;65(7):501-506.
4. McNutt L-A, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am. J. Epidemiol*. 2003 maio 15;157(10):940-943.
5. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Estimation of prevalence rate ratios from cross-sectional data. *Int J Epidemiol*. 1995 out;24(5):1064-1067.
6. Greenland S. Model-based estimation of relative risks and other epidemiologic measures in studies of common outcomes and in case-control studies. *Am. J. Epidemiol*. 2004 ago 15;160(4):301-305.
7. Skov T, Deddens J, Petersen MR, Endahl L. Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. *Int J Epidemiol*. 1998 fev;27(1):91-95.
8. Spiegelman D, Hertzmark E. Easy SAS Calculations for Risk or Prevalence Ratios and Differences. *American Journal of Epidemiology*. 2005 jun;162(3):199-200.
9. Deddens J, Petersen M, Lei X. Estimation of prevalence ratios when proc genmod does not converge. *Proceedings of the 28th Annual SAS Users Group International Conference [Internet]*. 2003 abr 30; Available from: <http://www2.sas.com/proceedings/sugi28/270-28.pdf>
10. Yu B, Wang Z. Estimating relative risks for common outcome using PROC NLP. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2008 maio;90(2):179-186.
11. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am. J. Epidemiol*. 2004 abr 1;159(7):702-706.
12. Blizzard L, Hosmer DW. The Log Multinomial Regression Model for Nominal Outcomes with More than Two Attributes. *Biom. J*. 2007 jun;49(6):889-902.
13. Camey S, Vigo A, Hiraakata VN, Torman VBL, Valandro P, Cortes RX. Regressão de Poisson como uma alternativa à regressão logística poliatômica para estimar risco relativo. *Anais da 54ª RBRAS e 13º SEAGRO*. 2009;
14. Zhou R, Sivaganesan S. Bayesian Analysis of Log-Binomial Models [Internet]. 2005 maio [citado 2009 set 24]; Available from: http://etd.ohiolink.edu/send-pdf.cgi?acc_num=ucin1115843904
15. Chu H, Cole SR. Estimation of risk ratios in cohort studies with common outcomes: a Bayesian approach. *Epidemiology*. 2010 nov;21(6):855-862.

16. Dunson DB. Commentary: Practical Advantages of Bayesian Analysis of Epidemiologic Data. *American Journal of Epidemiology*. 2001 jun;153(12):1222-1226.
17. Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research: I. Foundations and basic methods. *International Journal of Epidemiology*. 2006 maio;35(3):765-775.
18. Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research. II. Regression analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2006 set;36(1):195-202.