CONSIDERAÇÕES SOBRE A INCLUSÃO DE EFEITOS ALEATÓRIOS EM MODELOS DE TRANSIÇÃO DE MARKOV

Idemauro Antonio Rodrigues de LARA[1]
Clarice Garcia Borges DEMÉTRIO[2]
Sílvia Emiko SHIMAKURA[3]

▪ RESUMO: Neste trabalho é considerada a estrutura de medidas repetidas no tempo com variáveis binárias e apresenta-se um modelo de transição misto. O método de ajuste é baseado na teoria da máxima verossimilhança e foi implementado no *software* R. Verificou-se, por meio de simulação, que há uma tendência de que esses modelos "escondam" a existência de efeitos aleatórios quando o número de ocasiões é limitado, levando a estimativas viciadas. O procedimento pode ser útil em situações em que se deseja adicionar efeitos aleatórios ao modelo de transição, unificando duas classes de modelos e permitindo a interpretação das matrizes de probabilidades de transição em termos individuais.

▪ PALAVRAS-CHAVE: Dados longitudinais; modelos de transição; efeitos aleatórios; máxima verossimilhança.

1 Introdução

A escolha do modelo para a análise de dados longitudinais deve levar em conta a natureza da variável resposta e os objetivos do estudo. Nesse contexto, a literatura frequentemente apresenta os modelos marginais, de transição e de efeitos aleatórios, como três propostas independentes e de objetivos específicos. Uma discussão comparativa desses modelos pode ser vista em Zeger e Liang (1992).

[1]Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, CEP: 59078-970, Natal, RN, Brasil. E-mail: *idemauro@ccet.ufrn.br*
[2]Departamento de Ciências Exatas, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo – USP, Caixa Postal 9, CEP: 13418-900, Piracicaba, SP, Brasil. E-mail: *clarice@esalq.usp.br*
[3]Laboratório de Estatística e Geoinformação, Departamento de Estatística, Universidade Federal do Paraná – UFPR, CEP: 81531-990, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: *silvia.shimakura@ufpr.br*

Embora a interpretação dos parâmetros e inferências decorrentes difiram de um modelo para outro, na prática, essa segmentação estrutural dos três modelos não é tão restritiva quanto parece.

Considere um estudo longitudinal e seja $\boldsymbol{y}_i$ o vetor de variáveis respostas do i-ésimo indivíduo, de dimensões $n_i \times 1$, isto é, $\boldsymbol{y}_i = (y_{i1}, y_{i2}, \ldots, y_{in_i})'$, de tal forma que numa ocasião t, a observação y_{it} esteja associada a um vetor, $p \times 1$, de variáveis explicativas $\boldsymbol{x}_{it} = (x_{it1}, \ldots, x_{itp})'$. De acordo com Diggle et al. (2002), um modelo de transição de Markov especifica um modelo linear generalizado para a distribuição condicional de Y_{it} dadas as respostas passadas, representadas por um vetor, $q \times 1$, $\boldsymbol{h}_{it} = (y_{i1}, y_{i2}, \ldots, y_{i,(t-1)})$, e um conjunto de variáveis explicativas $\boldsymbol{x}_{it}$. Assim, um modelo de transição caracteriza-se por uma distribuição condicional de Y_{it}, pertencente à família exponencial na forma canônica, ou seja,

$$f(y_{it} \mid \boldsymbol{h}_{it}) = \exp\left\{\frac{w_i}{\phi}\Big[y_{it}\theta_{it} - b(\theta_{it})\Big] + c(y_{it}, \phi)\right\},$$

em que w_i é um peso a priori (em grande parte dos casos igual a 1), ϕ é um parâmetro de dispersão suposto conhecido, θ_{it} representa o parâmetro canônico, $b(\theta_{it})$ é uma função que depende do parâmetro θ_{it} e $c(y_{it}, \phi)$ é uma função que depende da variável aleatória Y_{it} e do parâmetro de dispersão ϕ, seguindo as pressuposições de definição de um modelo linear generalizado, a menos pelo fato de se ter uma estrutura de medidas repetidas no tempo, justificado pela inclusão do índice t. A média e a variância condicionais a $\boldsymbol{h}_{it}$, respectivamente, são dadas por

$$\mu_{it}^C = \mathrm{E}(Y_{it} \mid \boldsymbol{h}_{it}) = b'(\theta_{it}) \quad \text{e} \quad v_{it}^C = \mathrm{Var}(Y_{it} \mid \boldsymbol{h}_{it}) = b''(\theta_{it})\phi = v(\mu_{it}^C)\phi,$$

sendo $v(\mu_{it}^C)$ a função de variância do modelo. Considera-se, ainda, a seguinte estrutura para o preditor linear

$$g(\mu_{it}^C) = \eta_{it} = \boldsymbol{x}_{it}'\boldsymbol{\beta} + \sum_{r=1}^{s} f_r(\boldsymbol{h}_{it}; \boldsymbol{\alpha}), \tag{1}$$

em que $g(\mu_{it}^C)$ denota a função de ligação, uma função monótona e derivável e o somatório caracteriza a inclusão de até s funções das respostas passadas, indexadas pelo vetor de parâmetros $\boldsymbol{\alpha}$. Por isso, decorre da equação (1) que as funções das respostas passadas são tratadas como variáveis explicativas adicionais no modelo markoviano e que a média condicional depende tanto delas quanto das covariáveis. Os parâmetros de interesse, a priori, podem ser representados pelo vetor $\boldsymbol{\delta} = (\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\alpha})$, em que $\boldsymbol{\beta}$ está associado às covariáveis e $\boldsymbol{\alpha}$ às respostas passadas. Logicamente, assim como no caso dos modelos marginais, esses parâmetros referem-se a efeitos fixos e em decorrência disso têm interpretações para a média populacional, isto é, são modelos da classe PA (*population-averaged*).

Quando se trabalha com variáveis categorizadas um dos objetivos é especificar as probabilidades de transição entre as categorias de resposta. Em particular, para dados binários assumindo alcance 1 para a cadeia e função de ligação canônica tem-se

$$\pi_{ab}(t) = \frac{\exp(\eta_{it})}{1+\exp(\eta_{it})} \quad \text{com} \ \ a, b \in \{0,1\},$$

o que possibilita especificar a matriz das probabilidades de transição

$$\boldsymbol{P}(t) = \begin{pmatrix} \pi_{00}(t) = \dfrac{1}{1+\exp(\boldsymbol{x}'_{it}\boldsymbol{\beta})} & \pi_{01}(t) = \dfrac{\exp(\boldsymbol{x}'_{it}\boldsymbol{\beta})}{1+\exp(\boldsymbol{x}'_{it}\boldsymbol{\beta})} \\ \\ \pi_{10}(t) = \dfrac{1}{1+\exp(\boldsymbol{x}'_{it}\boldsymbol{\beta}+\alpha)} & \pi_{11}(t) = \dfrac{\exp(\boldsymbol{x}'_{it}\boldsymbol{\beta}+\alpha)}{1+\exp(\boldsymbol{x}'_{it}\boldsymbol{\beta}+\alpha)} \end{pmatrix},$$

em que $\pi_{00}(t) = 1 - \pi_{01}(t)$ e $\pi_{10}(t) = 1 - \pi_{11}(t)$. Maiores detalhes sobre matrizes de probabilidades de transição bem como referências sobre o assunto podem ser encontrados em Lara et. al (2007).

No entanto, não há razões para se restringir apenas aos efeitos fixos, nem ao menos para se escolher entre o uso do modelo de transição ou de efeitos aleatórios, quando se sabe que o modelo ideal para a interpretação dos resultados é aquele que considera na estrutura do preditor linear da equação (1) a propriedade markoviana com a inclusão de fatores aleatórios convenientes. Apesar de a idéia de modelos de transição com efeitos aleatórios não ser usual (em geral, são modelos definidos para efeitos fixos), essa técnica foi considerada sob o enfoque de séries temporais, nos trabalhos de Korn e Whittemore (1979) e Stiratelli, Laird e Ware (1984).

Korn e Whittemore (1979) consideram que as observações para o i-ésimo indivíduo provêm de uma série temporal extensa (observações diárias durante um período de oito meses) e propõem uma análise em duas etapas. Na etapa 1, é modelada a variabilidade intra-unidade experimental (σ_i^2) e são estimados os parâmetros individuais (β_i), ajustando-se, para cada indivíduo, um modelo logístico de transição. Na etapa 2, modela-se a variação entre os indivíduos, isto é, entre os coeficientes das curvas individuais, adotando-se a suposição de que os β_i são uma amostra de uma distribuição normal com média β e variância σ^2. Stiratelli, Laird e Ware (1984) usam os mesmos dados que Korn e Whittemore (1979), mas propõem uma análise em uma única etapa, na qual assume-se que os coeficientes de regressão têm uma distribuição normal multivariada e usam o algoritmo EM para obter as estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros de um modelo logístico misto. A proposta desses autores se aproxima da linha metodológica usual dos modelos lineares generalizados mistos. Esses dois trabalhos são exemplos de como a estrutura dos modelos de transição pode ser adaptada para considerar a inclusão de efeitos aleatórios. Conforme salientam Ware, Lipsitz e Speizer (1988), os resultados dessas propostas podem não ter boa performance quando não se tem um número razoável de observações por indivíduo. Por outro lado, Diggle et al. (2002) ao descreverem os procedimentos metodológicos relacionados a um modelo de transição levantam a questão da inclusão de efeitos aleatórios e da sua implicação para as transições individuais.

Adicionalmente, há de se considerar o problema do uso de variáveis dicotômicas. Esse tipo de dados é usual em estudos longitudinais, sobretudo pela facilidade de interpretação dos parâmetros e obtenção da razão de chances associadas a fatores desejáveis. Apesar dessas vantagens, dados binários, muitas vezes, podem ter problemas, como, por exemplo, o excesso de zeros ou até omitir informações importantes em face da sua natureza. Nesse trabalho, considera-se a estrutura de medidas repetidas com variáveis binárias e propõe-se um modelo de transição com a inclusão de efeitos aleatórios.

2 Material e métodos

2.1 Exemplo de motivação

Considere um estudo longitudinal sobre doença respiratória, em que os indivíduos em cada uma das ocasiões são qualificados em bom (1) ou ruim (0) quanto a sua condição de saúde, tendo ainda associadas as covariáveis de tratamento, idade e sexo. O objetivo é estimar as probabilidades de transição, que são as probabilidades de os indivíduos passarem de uma categoria para a outra em ocasiões sucessivas, bem como avaliar a influência do tratamento e das demais covariáveis sobre essas probabilidades. Sob um modelo de transição de Markov misto, pode-se considerar que o efeito do tratamento tem o mesmo peso nas probabilidades de transição para o estado de doença de qualquer paciente, assim como o estado do indivíduo na ocasião $(t-1)$ contribui com peso fixo para o estado do indivíduo na ocasião t. Entretanto, pode-se considerar que cada indivíduo tem uma propensão para a doença, refletindo suas predisposições genéticas e influências não mensuráveis de fatores ambientais. Assim, as probabilidades de transição são determinadas não somente por efeitos fixos, mas também por um componente aleatório (intercepto). Assumindo dependência de ordem 1, o modelo logístico de transição misto para o indivíduo i na ocasião t tem, então, a seguinte estrutura funcional

$$\eta_{it} = (\beta_0 + d_{i0}) + \boldsymbol{x}'_{it}\boldsymbol{\beta} + \alpha y_{i(t-1)}, \tag{2}$$

em que $\boldsymbol{x}'_{it}$ representa as covariáveis referentes aos efeitos de tratamento, sexo e idade enquanto que $y_{i(t-1)}$ é a covariável de Markov. O parâmetro β_0 é inerente a todos os indivíduos mas o termo d_{i0} representa a propensão individual para a probabilidade de doença respiratória e é um componente aleatório desse modelo. Nessa estrutura, a correlação entre as respostas para um indivíduo é resultante da heterogeneidade natural nos coeficientes de regressão e da história dos indivíduos.

Lara (2007) aplica essa estrutura a um conjunto de dados de um ensaio clínico, considerando alcances 1 e 2 em processos estacionários. No entanto, os modelos ajustados não acusaram a existência de efeitos aleatórios, orientando uma discussão sobre o assunto. Por hipótese, acredita-se que a estrutura do dado binário combinada com o número de ocasiões do estudo corroboraria para camuflar a detecção do efeito aleatório, sinalizando a necessidade de se desenvolverem estudos por simulação.

2.2 Métodos

2.2.1 Definição do modelo de transição misto e estimação

Sob um modelo de transição de Markov misto, as variáveis aleatórias Y_i condicionadas à história do processo ($\boldsymbol{h}_i$) e aos efeitos aleatórios ($\boldsymbol{d}_i$) seguem um modelo linear generalizado. A parte sistemática do modelo inclui as respostas prévias como efeitos fixos, variáveis explicativas associadas exclusivamente aos efeitos aleatórios ou a efeitos fixos e aleatórios. O intercepto do modelo pode ser um parâmetro fixo ou aleatório, dependendo das pressuposições estabelecidas. Assim, de um modelo geral, para uma cadeia de alcance q, tem-se como preditor linear

$$\eta_{it} = \boldsymbol{x}'_{it}\boldsymbol{\beta} + \sum_{r=1}^{s} f_r(\boldsymbol{h}_{it};\boldsymbol{\alpha}) + \boldsymbol{z}'_{it}\boldsymbol{d}_i, \tag{3}$$

em que os parâmetros $\boldsymbol{\beta},\boldsymbol{\alpha}$ estão associados aos efeitos fixos enquanto que $\boldsymbol{z}_{it}$ é a i-ésima linha da matriz do modelo associada ao vetor de efeitos aleatórios, $\boldsymbol{d}_i(k\times 1)$. É usual a escolha da distribuição normal multivariada para esses efeitos aleatórios, ou seja, $\boldsymbol{d}_i \sim \mathrm{N}_k(\boldsymbol{0},\boldsymbol{G})$, em que $\boldsymbol{G}$ denota a matriz de covariâncias.

Para simplificar a equação (3), considere $\boldsymbol{\delta}$ o vetor de parâmetros de efeitos fixos, incluindo $\boldsymbol{\beta},\boldsymbol{\alpha}$ e $\boldsymbol{x}^*_{it}$ a i-ésima linha da matriz de planejamento associada a esses efeitos. Segue que

$$\eta_{it} = \boldsymbol{x}^{*'}_{it}\boldsymbol{\delta} + \boldsymbol{z}'_{it}\boldsymbol{d}_i.$$

Considerando a função de verossimilhança para $\boldsymbol{\delta}$ e $\boldsymbol{G}$ no caso estacionário, tem-se que vale a seguinte proporção

$$L(\boldsymbol{\delta},\boldsymbol{G};\boldsymbol{y}) \propto \prod_{i=1}^{N}\int\prod_{t=2}^{n_i}[\mu_{it}(\boldsymbol{\delta},\boldsymbol{G})]^{y_{it}}[1-\mu_{it}(\boldsymbol{\delta},\boldsymbol{G})]^{1-y_{it}} f(\boldsymbol{d}_i;\boldsymbol{G})d(\boldsymbol{d}_i), \tag{4}$$

em que $\mu_{it}(\boldsymbol{\delta},\boldsymbol{d}_i) = \mathrm{E}(Y_{it} \mid \boldsymbol{d}_i;\boldsymbol{\delta})$ e $f(\boldsymbol{d}_i;\boldsymbol{G})$ é a função de densidade dos efeitos aleatórios $\boldsymbol{d}_i$.

A forma da função de verossimilhança estabelecida pela equação (4) é equivalente à definida para os modelos mistos, a menos pelo fato de que os produtórios não envolvem a primeira observação, devido à suposição da cadeia de Markov. Sob essa estrutura e supondo função de ligação canônica e distribuição normal para os efeitos aleatórios, $\boldsymbol{d}_i$, a equação (4) reduz-se a

$$\prod_{i=1}^{N}\int \exp\left[\boldsymbol{\delta}'\sum_{t=2}^{n_i}\boldsymbol{x}^*_{it}y_{it} + \boldsymbol{d}'_i\sum_{t=2}^{n_i}\boldsymbol{z}_{it}y_{it} - \sum_{t=2}^{n_i}\ln\{1+\exp(\boldsymbol{x}^{*'}_{it}\boldsymbol{\delta}+\boldsymbol{z}'_{it}\boldsymbol{d}_i)\}\right]$$
$$(2\pi)^{-1}|\boldsymbol{G}|^{-1/2}\exp\left(\frac{-\boldsymbol{d}'_i\boldsymbol{G}^{-1}\boldsymbol{d}_i}{2}\right)d(\boldsymbol{d}_i). \tag{5}$$

O problema para maximizar a função dada pela equação (5) é a presença das N integrais sob os efeitos aleatórios que, em geral, não podem ser resolvidas analiticamente. Faz-se necessário usar procedimentos de aproximações numéricas. Neste trabalho, optou-se pelo uso da técnica baseada na aproximação dos integrandos, ou simplesmente aproximação de Laplace, devido à otimização do custo operacional das simulações. A lógica desse método é resolver integrais na forma

$$I = \int e^{Q(\boldsymbol{\gamma})} d\boldsymbol{\gamma}, \tag{6}$$

em que $Q(\boldsymbol{\gamma})$ é uma função conhecida e unimodal de uma variável q-dimensional, $\boldsymbol{\gamma}$. Substitui-se na equação (6), $Q(\boldsymbol{\gamma})$, por uma forma aproximada, obtida por intermédio de uma expansão de segunda ordem em série de Taylor dessa função ao redor de sua moda, $\hat{\boldsymbol{\gamma}}$. O que possibilita a aplicação do método de Laplace é o fato de cada integral na função dada pela equação (5) ser proporcional a uma integral dada pela equação (6). Uma discussão mais detalhada dessa técnica bem como de outros procedimentos para maximização da função de verossimilhança podem ser encontrados em Molenberghs e Verbeke (2005).

2.2.2 Aspectos computacionais e estudo por simulação

A implementação computacional para o ajuste de um modelo de transição misto requer que a estrutura estocástica no preditor linear, a função de ligação e a distribuição dos efeitos aleatórios sejam corretamente especificados. Os programas desenvolvidos nos *software* estatísticos para o ajuste de modelos lineares generalizados mistos podem ser adaptados para o modelo de transição, a fim de se estimarem os parâmetros referentes aos efeitos fixos e aleatórios, bem como a variância desses efeitos. Neste trabalho, a implementação computacional foi feita no *software* R, adotando-se um modelo de transição com probabilidades estacionárias, de alcance 1 e com intercepto aleatório, isto é, com preditor linear

$$\eta_{it} = (\beta_0 + d_i) + \beta_1 x_{it} + \alpha y_{i(t-1)}, \tag{7}$$

em que β_0 é o intercepto, d_i é um componente aleatório, sendo $d_i \sim \mathrm{N}(0;\sigma^2)$, β_1 descreve o efeito da covariável X e α é o efeito da covariável de Markov $Y_{i(t-1)}$.

Zeger, Liang e Albert (1988) descrevem um estudo feito na cidade de Steubenville, Ohio, em que 537 crianças, que tinham doenças respiratórias, foram observadas dos 7 aos 10 anos. Adicionalmente, foi observada se a mãe era fumante, ou não. A variável resposta de interesse foi do tipo binária, isto é, se a criança apresentou, ou não, problema respiratório na avaliação anual. Ajustando-se o modelo de transição com preditor linear dado pela equação (7) a esses dados, foi possível estabelecer o conjunto de valores para os parâmetros $\boldsymbol{\delta}$ e σ^2, isto é,

$$\boldsymbol{\delta} = (-2,5; 1,0; 2,0) \quad \text{e} \quad d_i \sim \mathrm{N}(0; 0,5) \tag{8}$$

que foram utilizados para gerar os dados para o estudo de simulação.

Inicialmente, desenvolveu-se uma função para organização do conjunto de dados na estrutura que permitiu incorporar ao preditor linear funções das respostas passadas. Com a estrutura descrita na equação (7) e assumindo as suposições dadas em (8), foram feitas 10.000 simulações de dados binários, com $n = 500$ indivíduos e considerando $4, 5, 8$ e 12 ocasiões. A seguir, para cada situação de ocasião, ajustaram-se modelos de transição com interceptos aleatórios (estrutura real descrita pela equação (7)) pela função *glmmML* e ignorando-se essa estrutura pela função *geeglm* (modelos somente com efeitos fixos). A função *glmmML* do *software* R pode ser utilizada para ajustar modelos com intercepto aleatório, usando o método de Laplace, conforme descrito na seção 2.2.1, mas não para ajuste de modelos de transição. Isso justifica a necessidade do desenvolvimento da função que incorpora as respostas passadas ao preditor linear (estrutura da cadeia de Markov).

O critério da informação de Akaike (AIC) foi utilizado para discriminar entre os dois modelos. Observou-se o número de vezes que o AIC do modelo de efeitos fixos foi maior do que o do modelo com intercepto aleatório. O teste de razão de verossimilhanças também foi implementado para avaliar a hipótese nula de que o modelo tem somente efeitos fixos contra a alternativa de que o modelo de transição tem intercepto aleatório. Para tanto, usaram-se os logaritmos das funções de verossimilhanças maximizadas sob os modelos de efeitos fixos e misto. Outro aspecto que se avaliou foi o vício dos estimadores dos parâmetros ao se considerarem duas estruturas distintas para os dados simulados (modelo somente com efeito fixos e modelo misto), adotando-se como medida descritiva o erro quadrático médio.

3 Resultados e discussão

A seguir, apresentam-se os resultados do estudo por simulação considerando o modelo somente com efeitos fixos (Modelo 1) e o modelo com efeitos mistos (Modelo 2), ambos com 4 diferentes números de possibilidades de ocasiões. Os resultados obtidos por simulação comprovaram a hipótese de que a estrutura dos modelos de transição com dados binários pode esconder a presença de efeitos aleatórios, sobretudo com um número reduzido de ocasiões, como mostra a Tabela 1. Com 12 ocasiões, o efeito aleatório é detectado em aproximadamente 97% dos casos.

Tabela 1 - Percentual do número de vezes em que o AIC do Modelo 1 foi maior do que o do Modelo 2 de acordo com o número de ocasiões

	Número de ocasiões			
	4	5	8	12
Percentual	$12,29\%$	$18,66\%$	$62,59\%$	$96,93\%$

Por outro lado, com relação aos vícios dos estimadores (Tabela 2), verificou-se uma tendência dos modelos em subestimar o efeito da covariável X e superestimar o efeito de $Y_{(t-1)}$, sendo esses vícios maiores para o Modelo 1, sobretudo quando o número de ocasiões é maior. Em face dos resultados obtidos, verificou-se que ignorar a existência de efeito aleatório (quando existe), fatalmente, acarretará na obtenção

Tabela 2 - Erro quadrático médio dos estimadores dos parâmetros com base nos dados simulados

	$t = 4$	
Parâmetros	Modelo 1	Modelo 2
β_0	0,01896	0,02364
β_1	0,02749	0,02905
α	0,05632	0,04858
	$t = 5$	
Parâmetros	Modelo 1	Modelo 2
β_0	0,01515	0,01583
β_1	0,02311	0,02221
α	0,05317	0,03952
	$t = 8$	
Parâmetros	Modelo 1	Modelo 2
β_0	0,01070	0,00847
β_1	0,01783	0,01339
α	0,05040	0,02031
	$t = 12$	
Parâmetros	Modelo 1	Modelo 2
β_0	0,00825	0,00533
β_1	0,01573	0,00913
α	0,04926	0,01011

de estimativas viciadas, que consequentemente vão distorcer as probabilidades de transição, comprometendo a análise estatística do modelo.

Considerações finais

O modelo de transição misto pode ser útil em situações em que se deseja incluir efeitos aleatórios pertinentes no modelo. Certamente, isso muda o foco da interpretação dos resultados, uma vez que o modelo usa tanto a informação da resposta média populacional como a distribuição imposta para os efeitos aleatórios para se estimarem os parâmetros desejados. A própria matriz de probabilidades de transição, nesse sentido, poderia ser interpretada individualmente, ou seja, uma matriz para cada indivíduo. Evidentemente, se faz necessário avaliar a necessidade da inclusão de um efeito aleatório ou ainda testar a existência desse efeito no modelo. Em particular, com dados binários deve-se ficar atento para a possibilidade do efeito existir mas não ser detectado por algum critério em face de se ter um número restrito de ocasiões.

LARA, I. A. R.; DEMÉTRIO, C. G. B.; SHIMAKURA, S. E. Considerations on the inclusion of random effects in the transition Markov models. *Rev. Bras. Biom.*, São Paulo, v.27, n.2, p.269-277, 2009.

▪ *ABSTRACT: This work considers the structure of repeated measures in time with binary outcomes and presents a model for mixed transition. The proposed method is based on the maximum likelihood theory and was implemented in the software R. A simulation study was conducted and the results showed a tendency of these models to hide the existence of random effects when the number of occasions is limited, leading to biased estimates. The procedure can be useful in situations where one want to add random effects on transition models, unifying two classes of models and allowing the interpretation of the matrices of transition probabilities in terms of individuals.*

▪ *KEYWORDS: Longitudinal data; transition models; random effects; maximum likelihood*

Referências

DIGGLE, P. J.; HEAGERTY, P. J.; LIANG, K. Y.; ZEGER, S. L. *Analysis of longitudinal data*. New York: Oxford University Press. 2002. 379 p.

KORN, E. L.; WHITTEMORE, A. S. Methods for analysing panel studies of acute health effects of air pllution. *Biometrics*, Washington, v. 35, p.715-802, 1979.

LARA, I. A. R. *Modelos de transição para dados binários*. 2007, 111 f. Tese (Doutorado em Estatística e Experimentação Agronômica) - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2007.

LARA, I. A. R.; DEMÉTRIO, C. G. B., ANDRADE, D. F., MOTA, J. M. A. Modelos de transição para dados binários: idéias básicas e testes para comparar tratamentos. *Rev. Bras. Biom.*, São Paulo, v.25, n.4, p.77-100, 2007.

MOLENBERGHS, G. VERBEKE, G. *Models for discrete longitudinal data*. New York: Springer-Verlag, 2005. 683 p.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. *R: a language and environment for statistical computing 2.7.2*. Vienna, 2008. Disponível em: <http://www.R-project.org>. Acesso em: 23 jun. 2008.

STIRATELLI, R.; LAIRD, N.; WARE, J. H. Random effects-models for serial observations with binary response. *Biometrics*, Washington, v.40, p.961-971, 1984.

WARE, J. H.; LIPSITZ, S.; SPEIZER, F. E. Issues in the analysis of repeated categorical outcomes. *Stat. Med.*, Chichester, v.7, p.95-107, 1988.

ZEGER, S. L.; LIANG, K. Y.; ALBERT, P. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics*, Washington, v.44, p.1049-1060, 1988.

ZEGER, S.L.; LIANG, K.Y. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Stat. Med.*, Chichester, v.11, p.1825-1839, 1992.

Recebido em 13.05.2009.

Aprovado após revisão em 14.09.2009.