Letícia Maria Silva Coutinho

**Comparação empírica dos modelos de Cox, log-binomial e Poisson
para estimar razões de prevalência.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre
em Ciências.

Área de concentração: Medicina Preventiva

Orientador: Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes

São Paulo

2007

Ao meu amor, André.

Aos meus pais,

Pedro e Vera.

AGRADECIMENTOS

É hora de agradecer àquelas pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Pessoas que me incentivaram de diferentes maneiras.

Ao Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes, orientador desta dissertação, pela supervisão, cuidado, confiança e amizade.

A todos os colegas que integraram a equipe do estudo “Epidemiologia da Demência e doença de Alzheimer em populações miscigenadas do Brasil e Cuba”, sem os quais este trabalho não seria possível.

Ao Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que proporcionou meu crescimento e aprendizado.

Aos professores que compuseram a banca para o exame de qualificação, Profs. Drs. Aluisio Jardim Dornellas de Barros, Euclides Ayres de Castilho e Julio Cesar Rodrigues Pereira, pelo momento de avaliação e pelas idéias para este trabalho.

À Prof. Dra. Márcia Scazufca, pela valiosa colaboração nas discussões deste trabalho.

Aos meus pais, Pedro e Vera, pelo apoio sempre carinhoso e pelos ensinamentos da vida. Sem vocês eu não chegaria até aqui.

Aos meus irmãos, Gustavo e Marina, pela motivação e compreensão sempre que precisei. Meus verdadeiros amigos.

À minha afilhada Andressa, pelo exemplo de força, de coragem e de vida.

Ao meu marido André, companheiro de todas as horas, pela dedicação, incentivo, preocupação e amor. Sua presença foi essencial em mais esta etapa da minha vida.

SUMÁRIO:

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO	17
3. MÉTODO	19
3.1. AMOSTRA E AVALIAÇÕES	20
3.2. DESFECHOS UTILIZADOS	21
3.3. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DAS ESTIMATIVAS DA RP	22
3.3.1. MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	23
3.3.2. MODELO DE REGRESSÃO DE COX	23
3.3.3. MODELO DE REGRESSÃO DE POISSON	24
3.3.4. MODELO DE REGRESSÃO LOG-BINOMIAL	26
3.4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	27
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÃO	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	
ANEXO I	43
ANEXO II	63

LISTA DE FIGURAS E TABELAS:

FIGURA1.....12

Odds ratio >1 superestima o risco relativo: diferentes odds ratios e diferentes níveis de risco inicial. Fonte: (Davies et al., 1998)

TABELA1.....15

Razões de prevalência e respectivos intervalos de 95% de confiança (obtidos por estratificação de Mantel-Haenszel, regressão de Cox, regressão de Poisson e regressão log-binomial) e OR com intervalo de 95% de confiança (obtido pela regressão Logística) utilizando “ter asma” como desfecho, “mãe fumante” como fator de risco e “classe social” como variável confundidora. Fonte: (Barros & Hirakata, 2003).

TABELA 2.....15

Comparação das razões de prevalência e respectivas estimativas do intervalo de confiança (obtidos por regressão de Cox, regressão de Poisson e regressão Logística) e OR com estimativa do intervalo de confiança (obtido pela regressão Logística) com a razão de prevalência de Mantel-Haenszel na análise dos dados utilizando “mãe com trabalho remunerado” como desfecho, “pai morar com a família” como o fator de risco e “classe social” como confundidora. Fonte:(Barros & Hirakata, 2003).

TABELA 3.....30

Prevalência de demência por nível de escolaridade, faixa etária e sexo, e associações entre a exposição principal e variáveis de confusão.

TABELA 4.....30

Estimativa da razão de prevalência e intervalo de confiança de 95% para a associação entre nível de escolaridade e demência, controlando para faixa etária, faixa etária e sexo, e idade e sexo, usando estratificação de MH, modelos de regressão de Cox, Poisson e log-binomial e regressão logística. Estimativa bruta: 2.07 (IC95% 1.42 - 3.01).

TABELA 5.....32

Prevalência de Transtorno Mental Comum (TMC) por nível de escolaridade, sexo e faixa etária, e associações entre exposição principal e variáveis de confusão.

TABELA 6.....32

Estimativa da razão de prevalência e intervalo de confiança de 95% para a associação entre nível de escolaridade e Transtorno Mental Comum (TMC), controlando para sexo, sexo e faixa etária, e sexo e idade, usando estratificação de MH, modelos de regressão de Cox, Poisson e log-binomial e regressão logística. Estimativa bruta: 1.22 (IC95% 1.10 - 1.36).

TABELA 7.....34

Prevalência de auto-percepção de saúde ruim por episódio depressivo, nível de renda e sexo, e associações entre a exposição principal e variáveis de confusão.

TABELA 8.....34

Estimativa da razão de prevalência e intervalo de confiança de 95% para a associação entre episódio depressivo e auto-percepção de saúde ruim, controlando para faixa de renda, faixa de renda e sexo, e renda e sexo, usando estratificação de MH, modelos de regressão de Cox, Poisson e log-binomial e regressão logística. Estimativa bruta: 1,72 (IC95% 1.58 – 1,87).

RESUMO

Coutinho, L.M.S. Comparação empírica dos modelos de Cox, log-binomial e Poisson para estimar razões de prevalência. 33p. São Paulo, 2007. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Introdução: Em estudos de corte transversal com desfechos binários, a associação entre a exposição e o desfecho é estimada pela razão de prevalência (RP). Os modelos de regressão de Cox, log-binomial e Poisson têm sido sugeridos como bons métodos estatísticos para obter estimativas da RP ajustadas para variáveis de confusão.

Objetivo: Comparar empiricamente as regressões de Cox, log-binomial, Poisson e logística para desfechos com alta prevalência, prevalência intermediária e baixa prevalência.

Metodologia: Os dados foram obtidos de um estudo epidemiológico de corte transversal, de base populacional, sobre prevalência de demência e outros transtornos mentais em idosos residentes em áreas de baixa renda da cidade de São Paulo. O diagnóstico de demência (prevalência baixa), a ocorrência de transtorno mental comum (prevalência intermediária) e a auto-percepção de saúde ruim (alta prevalência) foram escolhidos como desfechos para o estudo. Valores de referência da estimativa da razão de prevalência (RP) foram obtidos pela estratificação de Mantel-Haenszel. Estimativas da RP ajustada foram calculadas usando modelos de regressão de Cox, log-binomial e Poisson, além do OR bruto e do OR ajustado pela regressão logística.

Resultados: As estimativas do ponto e do intervalo obtidas com as regressões de Poisson e Cox, com variância robusta, se aproximaram muito bem dos resultados obtidos pela estratificação de Mantel-Haenszel, independentemente da prevalência inicial do desfecho, e permitiram controlar para covariáveis contínuas. O modelo log-binomial se comportou ligeiramente pior que os modelos de Cox e Poisson quando o desfecho teve uma prevalência alta, com dificuldade de convergência. A regressão logística produziu estimativas do ponto e do intervalo sempre mais elevadas do que aquelas obtidas pelos outros métodos, e estas estimativas eram particularmente mais elevadas quando o desfecho era freqüente.

Conclusão: Os modelos de regressão de Cox e Poisson, com variância robusta, são boas alternativas à regressão logística. Quanto ao modelo de regressão log-binomial, deve-se ficar atento às restrições referentes ao seu uso, pois apresenta estimativas um pouco mais distantes das geradas pelos demais métodos quando o risco inicial do desfecho de interesse é alto e apresenta também dificuldade de convergência quando temos uma covariável contínua no modelo. Ao analisar as associações em estudos de corte-transversal, os pesquisadores devem usar métodos de regressão que forneçam estimativas do ponto e do intervalo adequadas independente da prevalência do desfecho em estudo.

Palavras-chave: Razão de prevalências, distribuição de Poisson, modelos logísticos, estudos transversais.

ABSTRACT

Coutinho, L.M.S. Empirical comparison of Cox, log-binomial and Poisson models for estimating prevalence ratios. 33p. São Paulo, 2007. Dissertation (Master degree) – University of Sao Paulo Medical School.

Introduction: In cross-sectional studies with binary outcomes, the association between exposure and outcome is estimated with the prevalence ratio (PR). Cox, log-binomial and Poisson regression models have been suggested as statistical methods that yield correct estimates of PR adjusted for confounding variables.

Aim: To compare empirically Cox, log-binomial, Poisson and logistic regressions for outcomes with low, intermediate and high prevalence.

Methodology: The data came from an epidemiologic population-based cross-sectional study about prevalence of dementia and other mental health problems among older persons from an economically deprived area in the city of Sao Paulo. The diagnosis of dementia (low prevalence), caseness for common mental disorders (intermediate prevalence) and poor self-rated health (high prevalence) were chosen as outcomes of the study. Reference values for point and interval estimates of PR were obtained with the Mantel-Haenszel stratification. Adjusted estimates of PR were then calculated using Cox, log-binomial and Poisson regression models. Crude and adjusted Odds Ratios (OR) were obtained with logistic regression.

Results: The point and interval estimates obtained with Poisson and Cox regressions, with robust variance, approximated very well to those obtained with Mantel-Haenszel stratification, independently of the outcome base prevalence, and allowed to control for continuous covariates. The log-binomial model performed slightly worse than the Poisson and Cox models when the outcome had a high prevalence, with difficulty in convergence. Logistic regression produced point and interval estimates that were always higher than those obtained by the other methods, and were particularly higher when the outcome was frequent.

Conclusion: The Cox and Poisson models, with robust variance, are good alternatives to logistic regression. Regarding the log-binomial regression model, it is necessary to be alert to restrictions in its use, since it may yield estimates slightly different from those generated by the others methods when the outcome has a high prevalence and also presents difficulty in convergence with the continuous covariate in the model. When analyzing associations in cross-sectional studies, investigators should use regression methods that yield adequate point and interval estimates regardless of the base prevalence of the outcome investigated.

Keywords: Prevalence ratio, Poisson distribution, logistic models, cross-sectional studies.

1. INTRODUÇÃO

O estudo de corte transversal (ou seccional) é um dos delineamentos de estudo epidemiológico em que todas as informações são coletadas simultaneamente, ou seja, os sujeitos do estudo são contatados em uma única oportunidade (*Altman, 1991*). Em estudos de corte transversal com respostas binárias, a associação entre exposição e desfecho é estimada pela razão de prevalência (RP). Quando é necessário ajustar para possíveis variáveis de confusão, pode-se utilizar a estratificação ou modelos multivariados. Como, com frequência, o número de potenciais variáveis de confusão é grande, geralmente são utilizados modelos de regressão logística. Estes modelos investigam a relação entre uma resposta binária e um conjunto de variáveis explanatórias, controlando para possíveis efeitos de variáveis de confusão e permitindo examinar a ocorrência de interações. O modelo fornece uma estimativa do Odds Ratio (OR) e esse geralmente é utilizado em situações em que a RP é estimável (*Barros & Hiraqueta, 2003*). Entretanto, o OR não se aproxima bem da RP quando o risco inicial é alto e interpretar o *Odds Ratio* como se fosse a razão de prevalência pode ser inadequado (*Zocchetti et al, 1997; Davies et al, 1998; Thompson et al, 1998; Zhang & Kai, 1998*).

Há ainda considerável debate sobre os métodos apropriados para análise de estudos de prevalência. Artigos recentes têm discutido que a RP é obviamente a melhor medida e que o OR não é facilmente interpretável (*Barros & Hiraqueta, 2003; Davies et al, 1998*), e existem demonstrações de que quando a doença é comum, a RP e o OR podem ser muito diferentes (*Thompson et al, 1998; Barros & Hiraqueta, 2003; Davies et al., 1998*).

Davies et al (1998) discutem situações onde ocorre a superestimação do risco relativo pelo OR. Os autores explicam que o risco relativo de um grupo comparado com outro é a razão dos riscos nos dois grupos, e que o OR, calculado de forma similar, é a razão do *odds* nos dois grupos de interesse. Quando os riscos ou *odds* nos dois grupos são pequenos, o *odds* será aproximadamente o risco e o *Odds Ratio* será

aproximadamente o risco relativo. Porém, se o risco é maior que 20%, a diferença entre o OR e o risco relativo pode ser grande. Zhang & Kai (1998) apresentam essa diferença já a partir do risco inicial de 10%, e também mostram que quanto mais freqüente o desfecho, mais o OR superestima o risco relativo.

A figura 1 ilustra o quanto o *Odds Ratio* superestima o risco relativo, para diferentes OR e diferentes níveis de prevalência inicial. Pode-se observar que existe uma discrepância entre o OR e o risco relativo para estudos que apresentam o OR maior que 1. Para prevalências iniciais de 10% ou menos, mesmo os OR de até 8 podem ser interpretados como riscos relativos. Para prevalências iniciais de até 30%, o OR acima de 3 superestima em mais de 50% o risco relativo. A partir daí, quanto maior o risco inicial e quanto maior o OR, maior a superestimação do risco relativo pelo OR.

Figura 1: Odds ratio >1 superestima o risco relativo: diferentes odds ratios e diferentes níveis de risco inicial:

Fonte: (Davies et al. 1998)

Várias alternativas para modelar dados com técnicas que estimam diretamente a RP e seu intervalo de confiança vêm sendo discutidas na literatura (Barros & Hirakata, 2003; McNutt et al, 2003; Thompson et al, 1998; Zou, 2004). Particularmente, têm sido

sugeridos os modelos de regressão de Cox, log-binomial e Poisson como alternativas para obter a estimativa da RP ajustando para possíveis variáveis de confusão.

Thompson et al (1998) discutem que a escolha entre OR e RP é motivo de debate em epidemiologia. Os autores reforçam a idéia de que o OR e a RP são similares para doenças raras, porém muito discrepantes para doenças freqüentes, e complementam dizendo que em epidemiologia as doenças freqüentes são o foco dos estudos de corte transversal. O artigo, através do estudo de uma coorte dinâmica hipotética de pessoas expostas e não expostas a um fator de risco (qualquer) e que apresentam ou não o desfecho de interesse, conclui que existem fortes argumentos a favor do uso da razão de prevalência no lugar do OR. Em seguida apresentam como alternativa à regressão logística na análise multivariada os modelos de Cox, com período de risco constante, e log-binomial. Os autores concluem que ambos os modelos propostos como alternativa ao modelo de regressão logística apresentam alguns pontos negativos: o modelo de Cox estima diretamente a RP, porém com estimativas não precisas de intervalos de confiança, e o modelo log-binomial apresenta problemas de convergência.

McNutt et al (2003) também defendem que o OR e a RP são diferentes quando a prevalência do desfecho é maior que 10%. Os autores propõem os modelos de Poisson e log-binomial como alternativas para produzir a RP ajustada e seu intervalo de confiança quando a prevalência da doença é freqüente. Eles exemplificam com estudos hipotéticos gerando a associação entre um fator de risco e a doença ajustada para um confundidor. Concluem que em algumas situações o modelo log-binomial não converge e sugerem que uma interação adicional ao processo de modelagem deva ser requerida. Quanto à regressão de Poisson, para estudos de desfechos comuns é gerado um intervalo de confiança que é conservativo, sugerindo menos precisão do que o verdadeiro. O artigo

conclui que os melhores métodos para estimar a RP são análises estratificadas e modelo de regressão log-binomial.

Zou (2004) discute o uso da regressão de Poisson para estimar diretamente a RP e sugere a regressão de Poisson com variância robusta a fim de evitar resultados conservadores. No artigo ele diz que o modelo de Poisson gera estimativas muito próximas às obtidas pelo método de MH, quando a covariável de interesse é categórica.

Barros & Hirakata (2003) exemplificam a diferença entre as estimativas de razão de prevalência calculadas pelos métodos de Mantel-Haenszel, regressão de Cox, log-binomial e Poisson, e OR calculado pela regressão logística, utilizando dados de um estudo de corte transversal realizado com crianças e suas mães em Pelotas, Brasil. Dois dos três desfechos explorados foram ter asma (prevalência: 31,2%) e ter mães com trabalho remunerado (prevalência: 51,4%). Nas tabelas 2 e 3 pode-se observar a superestimação da RP pelo OR e as estimativas obtidas pelos modelos de Cox e Poisson (sem ajuste, com ajuste pelo qui-quadrado, pela deviance, pela variância robusta), pelo modelo log-binomial e pela regressão logística. Os autores concluem que o uso das regressões de Cox e Poisson sem ajuste, como sugerido algumas vezes na literatura, pode levar a erros na estimativa dos intervalos de confiança. Tomando os devidos cuidados, os modelos de Cox, Poisson e log-binomial levam a estimativa correta da RP e intervalo de confiança.

Tabela 1: Razões de prevalência e respectivos intervalos de 95% de confiança (obtidos por estratificação de Mantel-Haenszel, regressão de Cox, regressão de Poisson e regressão log-binomial) e OR com intervalo de 95% de confiança (obtido pela regressão Logística) utilizando “ter asma” como desfecho, “mãe fumante” como fator de risco e “classe social” como variável confundidora. (Barros & Hirakata, 2003).

Modified data	Point estimate		95% Confidence interval			
	value	% diff.	lower	upper	width	% diff.
PR Mantel-Haenszel	1,62	--	1,41	1,87	0,47	--
PR Poisson/Cox (unadj)	1,62	-0,4%	1,33	1,96	0,63	36,0%
PR Poisson (qui-quadrado)	1,62	-0,4%	1,38	1,90	0,52	10,9%
PR Poisson (deviance)	1,62	-0,4%	1,39	1,88	0,49	4,3%
PR Poisson/Cox (robust)	1,62	-0,4%	1,40	1,86	0,46	-2,0%
PR log-binomial	1,65	1,7%	1,44	1,90	0,46	-1,5%
OR logistic regression	2,49	53,5%	1,90	3,27	1,37	193,1%

2003).

(fonte: Barros e Hirakata, 2003)

Tabela 2: Comparação das razões de prevalência e respectivas estimativas do intervalo de confiança (obtidos por regressão de Cox, regressão de Poisson e regressão Logística) e OR com estimativa do intervalo de confiança (obtido pela regressão Logística) com a razão de prevalência de Mantel-Haenszel na análise dos dados utilizando “mãe com trabalho remunerado” como desfecho, “pai morar com a família” como o fator de risco e “classe social” como confundidora.

Modified data	Point estimate		95% Confidence interval			
	value	% diff.	lower	upper	width	% diff.
PR Mantel-Haenszel	1,58	--	1,39	1,79	0,40	--
PR Poisson/Cox (unadj)	1,61	2,0%	1,31	1,97	0,66	63,2%
PR Poisson (qui-quadrado)	1,61	2,0%	1,4	1,85	0,45	10,3%
PR Poisson (deviance)	1,61	2,0%	1,37	1,89	0,53	31,0%
PR Poisson/Cox (robust)	1,61	2,0%	1,42	1,83	0,41	2,1%
PR log-binomial	1,71	8,7%	1,53	1,92	0,39	-4,7%
OR logistic regression	2,97	88,1%	2,14	4,11	1,96	385,9%

(fonte: Barros e Hirakata, 2003)

Uma limitação do estudo de Barros e Hirakata é não ter testado os modelos para variáveis contínuas, devido à técnica de Mantel-Haenszel, utilizada como comparação, trabalhar apenas com dados categóricos.

Observa-se assim que os modelos de Cox, Poisson e log-binomial são alternativas pouco exploradas pela literatura em epidemiologia para gerar a RP. Os modelos testados, quando aplicados a estudos de corte transversal, utilizaram uma variável de desfecho, um único fator de risco e uma única variável confusão.

Sendo assim, o presente trabalho propõe-se a comparar os modelos de Cox, Poisson, log-binomial e logístico para gerar estimativas ajustadas de RP. O trabalho aplica estes métodos em situações com mais de uma variável de confusão, algumas com mais de dois níveis de exposição ou medida com valores contínuos, a fim de verificar o comportamento dos modelos multivariados.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é comparar empiricamente modelos de regressão de Cox, log-binomial, Poisson e logístico para estimar a RP ajustada, comparando seus resultados com os obtidos pelo método de Mantel-Haenszel (MH), usando dados de um estudo de corte transversal já realizado, o projeto “Epidemiologia da Demência e doença de Alzheimer em populações miscigenadas do Brasil e Cuba”, coordenado em São Paulo por professores da Universidade de São Paulo. A aplicação destes métodos foi estendida para situações com duas variáveis de confusão, algumas dessas com mais de dois níveis de exposição ou com valores contínuos. Foram utilizados desfechos com diferentes prevalências, com o objetivo de verificar como se comportam os modelos de Cox, log-binomial e Poisson para estimar a RP e o modelo logístico para estimar o OR conforme a prevalência do desfecho aumenta.

3. MÉTODO

3.1. AMOSTRA E AVALIAÇÕES

Os dados para a presente análise foram obtidos de um estudo epidemiológico de corte transversal, de base populacional, sobre prevalência de demência e outros transtornos mentais em idosos de áreas de baixa renda da região oeste da cidade de São Paulo, o projeto “Epidemiologia da Demência e doença de Alzheimer em populações miscigenadas do Brasil e Cuba”, coordenado em São Paulo pelos Profs. Drs. Paulo Rossi Menezes, Marcia Scazufca e Homero Pinto Vallada, da Faculdade de Medicina da USP.

No referido estudo, foram selecionadas áreas residenciais dos distritos administrativos do Butantã, Rio Pequeno e Raposo Tavares, cobertos pelo Hospital Universitário da USP (HU), um hospital secundário ligado à Universidade de São Paulo (USP), que atende uma população de cerca de 500.000 habitantes. Estas áreas residenciais foram escolhidas com base na expectativa de que os moradores tivessem um status socioeconômico, padrão de migração e miscigenação raciais bem heterogêneos. Os idosos de cada setor censitário incluído foram enumerados por arrolamento domiciliar para estabelecer um registro de pessoas residentes com idade de 65 anos ou mais. Todos os residentes com 65 anos ou mais foram convidados a participar do estudo.

Foram realizadas entrevistas nas casas dos participantes, por uma equipe treinada de pesquisadores, que coletava informações dos idosos e de seus cuidadores ou co-residentes. A avaliação dos participantes constou de entrevista clínica, teste cognitivo e avaliação neurológica. A avaliação clínica identificou os casos de demência e outras condições relevantes para o diagnóstico diferencial de demência e seus subtipos, como psicose, depressão, transtorno ansioso, alcoolismo, epilepsia e acidente vascular

cerebral. O diagnóstico de demência foi obtido por um procedimento desenvolvido pelo grupo de pesquisa 10/66 para ser usado em estudos de base populacional em países em desenvolvimento, uma avaliação detalhada do início e curso da demência (*Prince et al. 2003*). A classificação dos indivíduos como possíveis casos de transtorno mental comum (TMC) foi obtida pelo SRQ-20, um questionário desenvolvido pela World Health Organization (*WHO, 1994*) para estudos de países em desenvolvimento. O ponto de corte usado foi 4/5, de acordo com a validação da versão brasileira do SRQ-20 realizada para o presente estudo.

Foram registradas informações sobre características sócio-demográficas e socio-econômicas (sexo, idade, estado civil, renda, nível de escolaridade, local de nascimento, acesso à energia elétrica e saneamento básico), presença de doenças como diabetes, hipertensão, derrame, malária, tuberculose ou doenças cardiovasculares, história familiar de déficit cognitivo e contato recente com serviços primários de saúde. A coleta dos dados durou 24 meses, tendo ocorrido de maio/2003 a abril/2005.

3.2. DESFECHOS UTILIZADOS

Três desfechos foram escolhidos para o presente estudo: diagnósticos de demência, ocorrência de transtorno mental comum e auto-percepção de saúde ruim. A auto-percepção de saúde foi avaliada por uma simples questão: “No geral, como você classificaria sua saúde nos últimos 30 dias?”. Esta questão tinha 5 possíveis respostas: “muito bom”, “bom”, “regular”, “ruim” e “muito ruim”. As possíveis respostas foram então

subdivididas a fim de classificar os participantes como tendo auto-percepção de saúde boa (“muito boa” e “boa”) ou ruim (“regular”, “ruim” e “muito ruim”).

Estes três desfechos foram selecionados baseados em suas prevalências (baixa para demência, intermediária para TMC e alta para auto-percepção de saúde ruim). Cada desfecho foi associado com uma exposição principal e dois potenciais fatores de confusão. Para o desfecho demência, o fator de risco principal foi nível de escolaridade e as variáveis de confusão foram idade e sexo. Para TMC, o fator de risco principal também foi nível de escolaridade e as variáveis de confusão foram sexo e idade. Para auto-percepção de saúde ruim, o fator de risco principal foi a presença de episódios depressivos e as variáveis de confusão foram renda e sexo.

3.3. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DAS ESTIMATIVAS DA RP:

Valores de referência para a estimativa ajustada da RP e intervalo de confiança de 95% para a associação entre cada desfecho e respectivo fator de risco foram obtidos pela estratificação de Mantel-Haenszel, controlando para o efeito dos potenciais confundidores. Estimativas da RP ajustada foram calculadas usando modelos de regressão de Cox, log-binomial e Poisson, e foram calculados também o OR bruto e o OR ajustado pela regressão logística. Depois disto, para cada desfecho de interesse, uma variável de confusão foi testada com valores contínuos.

3.3.1. Modelo de regressão logística:

Estudos de corte transversal e respostas binárias utilizam análise de regressão logística a fim de estimar o *Odds Ratio*. A técnica consiste em relacionar, através de um modelo, a variável resposta com os fatores que influenciam a ocorrência de um determinado evento. O modelo pode ser escrito pela equação:

$$P(X) = \frac{e^{\beta'X}}{1 + e^{\beta'X}}$$

onde $\beta' = [\beta_0 + \beta_1 + \dots + \beta_p]$ e $X = [1, X_1, \dots, X_p]$

A regressão logística estima diretamente a probabilidade de um evento ocorrer. (Hosmer and Lemeshow, 1989).

3.3.2. Modelo de regressão de Cox:

A Regressão de Cox geralmente é utilizada para analisar o tempo até um evento, ou seja, a resposta é o tempo gasto por um indivíduo para apresentar o desfecho de interesse. A Regressão de Cox estima a função da taxa de risco, que expressa como a taxa de risco depende de um grupo de covariáveis.

A equação do modelo é:

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 z_1 + \dots + \beta_k z_k)$$

onde $h_0(t)$ é a função inicial de risco no tempo, z_i são covariáveis e β_i os coeficientes para as k covariáveis.

A regressão de Cox, sugerida por Lee & Chia (1993), com período de risco constante atribuído a todos da coorte, estima a RP em estudos de corte transversal. Esse modelo estima a variância muito próxima da variância binomial quando o desfecho é raro, porém superestima essa variância à medida que o desfecho se torna mais freqüente, o que gera intervalos de confiança muito grandes. Sendo assim, o uso da variância robusta é sugerido por Lin & Wei (1989) para gerar estimativas de intervalos de confiança menores. A regressão de Poisson também requer variância robusta para estimar a RP.

3.3.3. Modelo de regressão de Poisson:

A Regressão de Poisson é geralmente usada em epidemiologia para analisar estudos longitudinais onde a resposta é o número de episódios de um evento ocorridos em um determinado período de tempo.

A equação do modelo é:

$$\log\left(\frac{n}{t}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$$

onde n é o número de eventos para um dado indivíduo, t o período de tempo do estudo, e X_i as covariáveis. Os parâmetros (β_i) do modelo são log dos riscos relativos.

Neste contexto, a Regressão de Poisson é equivalente à Regressão de Cox, e os parâmetros estimados são os mesmos (Barros & Hirakata, 2003).

A regressão de Poisson é muito usada em estudos de doenças raras, onde pacientes são seguidos por intervalos de tempo diferentes. Para estudos de coorte em que todos os indivíduos têm tempo de seguimento igual, a regressão de Poisson pode ser utilizada de uma maneira similar à regressão logística, com o valor de tempo em risco igual a 1 para cada indivíduo. Se o modelo ajustar corretamente os dados, esta aproximação fornece uma estimativa correta do risco relativo ajustado. Para estudos com desfecho freqüente, a regressão de Poisson calcula um intervalo de confiança menos preciso do que o verdadeiro, geralmente mais largos quando comparados com um modelo log-binomial ou com a análise estratificada. Isto acontece porque os resíduos do modelo de Poisson são estimativas excedentes dos resíduos binomiais quando o desfecho é freqüente, o que não ocorre quando os desfechos são raros, em que os resíduos de Poisson são aproximadamente iguais aos binomiais. (McNutt *et al.*, 2003).

Quando a regressão de Poisson é aplicada a dados binomiais, o erro para o risco relativo será superestimado. Entretanto, este problema pode ser corrigido usando o procedimento de variância robusta. A distribuição de Poisson com variância robusta não tem dificuldade para convergir, e produz resultados muito semelhantes àqueles obtidos pelo uso do procedimento de Mantel-Haenszel quando a covariável de interesse é categórica. (Zou, 2003).

3.3.4. Modelo de regressão log-binomial:

O modelo log-binomial é um modelo linear generalizado onde a função de ligação é o logaritmo da proporção em estudo e a distribuição do erro é binomial. A medida de efeito neste modelo é também o risco relativo.

Para k covariáveis, o modelo é escrito como:

$$\log(\pi) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$$

onde π é a probabilidade de sucesso (a proporção de pessoas que apresentam o desfecho em um grupo), e X_i as covariáveis. O risco relativo estimado de uma dada covariável é e^{β} (Barros & Hirakata, 2003; McCullagh & Nelder, 1989).

O modelo log-binomial é proposto como uma aproximação do risco relativo ajustado e é usado para análise de respostas binárias. Tanto a regressão log-binomial como a regressão logística modela a probabilidade do desfecho dada a exposição e confundidores, e ambas assumem que os resíduos têm uma distribuição binomial.

Na regressão log-binomial é produzida uma estimativa não viesada do risco relativo ajustado. As restrições oferecidas por esse método são mínimas. O intervalo de confiança, por exemplo, pode ser mais estreito que o verdadeiro, e algumas vezes é similar ao encontrado na análise estratificada. Outra restrição possível de ser encontrada é a falta de convergência para fornecer estimativas do parâmetro (Lee & Chia, 1993). Problemas de convergência no processo de estimação são mais prováveis de ocorrer quando o modelo é formado por variáveis contínuas ou politômicas, ou quando a prevalência do desfecho é alta (Wacholder, 1986). Normalmente esta falta de convergência é devido a softwares que têm um critério de convergência “default”

insuficiente. Este problema pode ser solucionado solicitando-se uma iteração adicional no processo de modelagem. (McNutt et al., 2003).

3.4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi aprovado pela CAPPesq HC_FMUSP sob protocolo de número 929/05.

4. RESULTADOS

O total de participantes incluídos no estudo foi de 2072 idosos de 65 anos ou mais e pertencentes às áreas dos setores censitários do distrito do Butantã. A maioria dos participantes eram mulheres (60.6%), 42.9% tinham entre 65 e 69 anos de idade, 38.3% eram analfabetos e 50.4% tinham renda pessoal de R\$360,00 ou menos. Cento e cinco idosos (5.1%) apresentaram critérios para o diagnóstico de demência, 784 (34.8%) foram classificados como prováveis casos de TMC e 1113 (53.8%) classificaram sua saúde como “regular”, “ruim” ou “muito ruim”.

Na análise bivariada, o desfecho demência (baixa prevalência) mostrou associação estaticamente significativa com nível de escolaridade e faixa etária, mas não se associou com sexo (tabela 3). O fator de risco nível de escolaridade mostrou associação estatisticamente significativa com faixa etária e sexo. Sendo assim, houve alguma confusão relativa à faixa etária na estimativa da associação entre nível de escolaridade e risco de demência, como mostra a estratificação de MH (tabela 4). Comparando os resultados dos diferentes modelos para o desfecho demência com o fator de risco nível de escolaridade e a variável de confusão faixa etária (com quatro níveis de exposição), a estimativa do ponto obtida pelos modelos de Poisson, Cox e log-binomial aproximou-se muito bem à estimativa dada pela estratificação de MH (tabela 4). Os respectivos intervalos de confiança também se aproximaram bem ao gerado pela estratificação de MH. A regressão logística forneceu uma estimativa um pouco maior que a obtida pelos outros modelos de regressão. O resultado observado quando adicionada uma outra potencial variável de confusão (sexo) em cada modelo foi similar. Quando colocada a variável idade contínua nos modelos, no lugar de faixa etária, a confusão foi mais bem ajustada pelos modelos, e a estimativa deixou de ser significativa.

Tabela 3: Prevalência de demência por nível de escolaridade, faixa-etária e sexo, e associações entre exposição principal e variáveis de confusão.

CARACTERÍSTICAS	N(%)	N(%) COM DEMÊNCIA NA CATEGORIA	P-VALOR	P-VALOR (ENTRE VARIÁVEIS DO ESTUDO)
Variável de exposição				
ESCOLARIDADE (anos)				
Nenhum	793 (38,3)	59 (7,4)	< 0,01*	< 0,01* escolaridade/sexo
1 ou mais anos	1279 (61,7)	46 (3,6)		< 0,01* escolaridade/idade
Variáveis de confusão				
FAIXA ETÁRIA				
66 a 69 anos	889 (42,9)	20 (2,3)	< 0,01*	0,28 idade/sexo
70 a 74 anos	556 (26,8)	11 (2,0)		
75 a 79 anos	346 (16,7)	27 (7,8)		
80 anos ou mais	281 (13,6)	47 (16,7)		
SEXO				
Feminino	1255 (60,6)	68 (5,4)	0,37	
Masculino	817 (39,4)	37 (4,5)		

* Diferenças entre os grupos significativa: $p < 0.05$. Diferença entre os grupos testada pelo qui-quadrado.

Tabela 4: Estimativa da razão de prevalência e intervalo de confiança de 95% para a associação entre nível de escolaridade e demência, controlando para faixa etária, faixa etária e sexo, e idade e sexo, usando estratificação de MH, modelos de regressão de Cox, Poisson e log-binomial e regressão logística. Estimativa bruta: 2.07 (IC95% 1.42 - 3.01).

	GRUPO 1					
	(demência, escolaridade e faixa etária)		(demência, escolaridade e faixa etária) + sexo		(demência, escolaridade e idade (contínua) + sexo)	
	ESTIMATIVAS DO PONTO	IC 95%	ESTIMATIVAS DO PONTO	IC 95%	ESTIMATIVAS DO PONTO	IC 95%
RP MANTEL-HAENSZEL	1,47	1,01 – 2,15	1,50	1,02 – 2,19	-	-
RP COX ROBUSTO	1,47	1,01 – 2,13	1,46	1,01 – 2,12	1,43	0,98 – 2,09
RP POISSON ROBUSTO	1,47	1,01 – 2,13	1,46	1,01 – 2,12	1,43	0,98 – 2,09
RP LOG-BINOMIAL	1,48	1,02 – 2,15	1,47	1,01 – 2,14	1,43	0,97 – 2,10
OR REGRESSÃO LOGÍSTICA	1,53	1,01 – 2,30	1,52	1,00 – 2,29	1,49	0,98 – 2,25

O desfecho TMC (prevalência intermediária), na análise bivariada, mostrou associação estatisticamente significativa com nível de escolaridade, sexo e faixa etária (tabela 5). O fator de risco nível de escolaridade também se associou com faixa etária e sexo. Sendo assim, houve alguma confusão devido a sexo na estimativa da associação entre nível de escolaridade e risco de TMC, como mostra a estratificação de MH (tabela 6). Comparando os resultados dos diferentes modelos para o desfecho TMC com o fator de risco nível de escolaridade e a variável de confusão sexo (com dois níveis de exposição), a estimativa do ponto obtida pelos modelos de Poisson, log-binomial e Cox aproximou bem da obtida pela estratificação de MH (tabela 6). Os respectivos intervalos de confiança também aproximaram ao gerado pela estratificação de MH. A regressão logística forneceu uma estimativa maior que aquela obtida pelos outros modelos de regressão. O resultado observado quando adicionada outra potencial variável de confusão (faixa etária), com quatro níveis de exposição, para cada modelo, foi similar. Com a variável idade contínua o resultado também se manteve.

Tabela 5: Prevalência de Transtorno Mental Comum (TMC) por nível de escolaridade, sexo e faixa-etária, e associações entre exposição principal e variáveis de confusão.

CARACTERÍSTICAS	N(%)	N(%) COM TMC NA CARTEGORIA	P-VALOR	P-VALOR (ENTRE VARIÁVEIS DO ESTUDO)
Variável de exposição				
ESCOLARIDADE (anos)				
Nenhum	793 (38,3)	334 (42,1)	< 0,01*	< 0,01* escolaridade/sexo
1 ou mais anos	1279 (61,7)	450 (35,2)		< 0,01* escolaridade/idade
Variáveis de confusão				
SEXO				
Feminino	1255 (60,6)	580 (46,2)	< 0,01*	0,28 sexo/idade
Masculino	817 (39,4)	204 (25,0)		
FAIXA ETÁRIA				
65 a 69 anos	889 (42,9)	311 (35,0)	< 0,01*	
70 a 74 anos	556 (26,8)	211 (38,0)		
75 a 79 anos	346 (16,7)	141 (40,8)		
80 anos ou mais	281 (13,6)	121 (43,1)		

* Diferenças entre os grupos significativa: $p < 0.05$. Diferença entre os grupos testada pelo qui-quadrado.

Tabela 6: Estimativa da razão de prevalência e intervalo de confiança de 95% para a associação entre nível de escolaridade e Transtorno Mental Comum (TMC), controlando para sexo, sexo e faixa etária, e sexo e idade, usando estratificação de MH, modelos de regressão de Cox, Poisson e log-binomial e regressão logística. Estimativa bruta: 1,22 (IC95% 1.10 – 1,36).

	GRUPO 2					
	(TMC, escolaridade e sexo)		(TMC, escolaridade e sexo) + faixa etária		(TMC, escolaridade e sexo) + idade (contínua))	
	ESTIMATIVAS DO PONTO	IC 95%	ESTIMATIVAS DO PONTO	IC 95%	ESTIMATIVAS DO PONTO	IC 95%
RP MANTEL-HAENSZEL	1,16	1,04 – 1,29	1,12	1,01 – 1,25	-	-
RP COX ROBUSTO	1,14	1,02 – 1,27	1,11	1,00 – 1,24	1,11	1,00 – 1,24
RP POISSON ROBUSTO	1,16	1,04 – 1,29	1,12	1,01 – 1,25	1,12	1,01 – 1,25
RP LOG-BINOMIAL	1,16	1,04 – 1,29	1,12	1,01 – 1,25	1,12	1,00 – 1,24
OR REGRESSÃO LOGÍSTICA	1,30	1,07 – 1,57	1,23	1,01 – 1,49	1,22	1,00 – 1,48

Já o desfecho auto-percepção de saúde ruim (alta prevalência), na análise bivariada, mostrou associação estatisticamente significativa com episódio depressivo, sexo e renda (tabela 7). O fator de risco episódio depressivo também esteve associado com renda. Sendo assim, houve alguma confusão devido à renda na estimativa da associação entre episódio depressivo e auto-percepção de saúde ruim, como mostrou a estratificação de MH (tabela 8). Comparando os resultados de diferentes modelos para o desfecho auto-percepção de saúde ruim, com o fator de risco episódio depressivo e a variável de confusão renda (com quatro níveis de exposição), as estimativas obtidas pelos modelos de Cox e Poisson aproximaram muito bem da obtida pela estratificação de MH. Os respectivos intervalos de confiança também aproximaram bem daquele dado pela estratificação de MH. No caso da estimativa obtida pelo modelo log-binomial, o modelo se comportou pior do que os outros. O respectivo intervalo de confiança também não se aproximou tanto daquele gerado pela estratificação de MH (tabela 8). A regressão logística forneceu uma estimativa muito maior do que aquelas obtidas pelos outros modelos de regressão. Os resultados observados quando adicionada outra potencial variável de confusão (sexo) a cada modelo foram similares. Quando usada a variável renda com valores contínuos obtivemos um melhor ajuste para a confusão. Com a prevalência do desfecho alta, na presença de variáveis contínuas, o modelo log-binomial não convergiu.

Tabela 7: Prevalência de auto-percepção de saúde ruim por episódio depressivo, nível de renda e sexo, e associações entre a exposição principal e variáveis de confusão.

CARACTERÍSTICAS	N(%)	N(%) COM AUTO- PERCEPÇÃO DE SAÚDE RUIM NA CATEGORIA	P-VALOR	P-VALOR ENTRE VARIÁVEIS DO ESTUDO
Variável de exposição				
EPISÓDIO DEPRESSIVO				
Não caso	1925 (92,9)	993 (51,6)	< 0,01*	0,84 ep. depressivo/sexo
Caso	99 (4,8)	87 (87,9)		0,04* ep. depressivo/renda
Variáveis de confusão				
RENDA				
Nenhuma até R\$240	643 (31,0)	409 (63,6)	< 0,01*	< 0,01* renda/sexo
R\$241 a R\$360	402 (19,4)	230 (57,2)		
R\$361 a R\$700	515 (24,9)	257 (49,9)		
R\$701 ou mais	512 (24,7)	217 (42,4)		
SEXO				
Feminino	1255 (60,6)	726 (57,9)	< 0,01*	
Masculino	817 (39,4)	387 (47,4)		

* Diferenças entre os grupos significativa: $p < 0.05$. Diferença entre os grupos testada pelo qui-quadrado.

Tabela 8: Estimativa da razão de prevalência e intervalo de confiança de 95% para a associação entre episódio depressivo e auto-percepção de saúde ruim, controlando para faixa de renda, faixa de renda e sexo, e renda e sexo, usando estratificação de MH, modelos de regressão de Cox, Poisson e log-binomial e regressão logística. Estimativa bruta: 1,72 (IC95% 1,58 – 1,87).

	GRUPO 3					
	(TMC, escolaridade e sexo)		(TMC, escolaridade e sexo) + faixa etária		(TMC, escolaridade e sexo) + idade (contínua))	
	ESTIMATIVAS DO PONTO	IC 95%	ESTIMATIVAS DO PONTO	IC 95%	ESTIMATIVAS DO PONTO	IC 95%
RP MANTEL-HAENSZEL	1,65	1,52 – 1,79	1,67	1,53 – 1,81	-	-
RP COX ROBUSTO	1,63	1,50 – 1,78	1,64	1,50 – 1,79	1,64	1,50 – 1,79
RP POISSON ROBUSTO	1,65	1,52 – 1,79	1,66	1,52 – 1,81	1,66	1,52 – 1,80
RP LOG-BINOMIAL	1,57	1,46 – 1,69	1,56	1,45 – 1,67	1,61	1,49 – 1,74
OR REGRESSÃO LOGÍSTICA	6,99	3,69 – 13,21	7,10	3,80 – 13,40	7,03	3,70 – 13,30

5. *DISCUSSÃO*

Em um estudo prévio realizado por Barros e Hirakata (2003) foi mostrado que os modelos de regressão de Cox e Poisson, com variância robusta, e o modelo de regressão log-binomial geram estimativas adequadas da razão de prevalência e seus intervalos de confiança em estudos de corte transversal. O atual estudo explora tais métodos para diferentes prevalências de desfechos de interesse, para mais de uma variável de confusão, e para covariáveis contínuas, mostrando que os métodos da regressão de Cox e de Poisson geram estimativas corretas do ponto e do intervalo em todas as situações, enquanto os modelos log-binomial não convergiram com a presença da variável contínua na situação em que a prevalência do desfecho era alta.

Nas três situações investigadas (prevalências dos desfechos baixa, intermediária e alta), os modelos de regressão de Cox e Poisson apresentaram estimativas da razão de prevalência e seus intervalos de confiança muito próximos entre si, com pequenas diferenças somente no segundo dígito decimal. Estas estimativas eram também muito similares àquelas obtidas pela estratificação de MH, nossa referência. O uso de métodos robustos para a estimativa da variância nos modelos de Cox e de Poisson corrigiu para a superestimação da variância, e produziu intervalos de confiança adequados. Os modelos de Cox e Poisson também se comportaram bem com a presença de covariáveis contínuas. Quando tal covariável do modelo é um potencial confundidor, como no caso da idade ao examinar a associação entre o nível educacional e a demência, a estimativa obtida é mais bem ajustada para o efeito da confusão.

Os modelos de regressão log-binomial também se comportaram bem na maioria das situações testadas neste estudo, tanto na estimativa do ponto como na estimativa do intervalo de confiança. As estimativas geradas pelo modelo log-binomial se aproximaram das estimativas obtidas pela estratificação de Mantel-Haenszel. Entretanto, quando a prevalência

do desfecho era alto, o modelo log-binomial produziu estimativas ligeiramente mais baixas do que aquelas obtidas pela estratificação de MH e pelas regressões de Cox e Poisson. Também, quando uma das covariáveis era contínua, o modelo log-binomial não convergiu bem.

As estimativas obtidas pelos modelos de regressão logística foram próximas às obtidas pela estratificação de MH quando a prevalência do desfecho era muito baixa (demência), embora mesmo assim tivesse uma tendência de superestimar a associação verdadeira. Na situação da prevalência intermediária (transtorno mental comum), o OR superestimou a RP em aproximadamente 50%. O OR obtido quando a prevalência do desfecho era alta (auto-percepção de saúde ruim) foi de aproximadamente 4 vezes maior que a estimativa da RP obtida pela estratificação de MH e pelos modelos de regressão de Cox, Poisson e log-binomial, mostrando a inadequação do uso da regressão logística para obter estimativas da RP nestas condições.

O presente estudo tem algumas limitações. A força de associação para os fatores de risco testados nas três situações não era grande, fazendo com que as estimativas obtidas pelos vários métodos ficassem mais próximas. Também, os efeitos da confusão não foram acentuados, a não ser para o efeito da idade no risco de demência, o que pode ter reduzido possíveis diferenças entre os métodos investigados. Apesar dessas limitações, o presente estudo dá suporte adicional para o uso das técnicas dos modelos testados, que agora estão disponíveis na maioria dos pacotes estatísticos frequentemente utilizados para análise de estudos epidemiológicos, como alternativa à regressão logística.

6. CONCLUSÃO

Em estudos de corte transversal a razão de prevalência é a medida de associação adequada. Em situações de análise multivariada, a regressão logística gera estimativas que, quanto maior o risco inicial do desfecho de interesse, mais superestimam a razão de prevalência. Os modelos de regressão de Cox, Poisson e log-binomial são alternativas mais adequadas para analisar estudos de corte transversal.

Os modelos de regressão de Cox e Poisson, com variância robusta, estimam diretamente a razão de prevalência e se aproximam muito bem da razão de prevalência gerada pelo método de estratificação de MH. Esses modelos se comportam de forma adequada na presença de covariáveis dicotômicas, politômicas ou contínuas. Se mostraram boas alternativas à regressão logística.

O modelo de regressão log-binomial estima a razão de prevalência e se aproxima bem da razão de prevalência gerada pela estratificação de MH e pelos modelos de Cox e Poisson, porém apresenta estimativas um pouco mais distantes das geradas pelos demais métodos quando o risco inicial do desfecho de interesse é alto. Além disso, apresenta dificuldade de convergência quando temos uma covariável contínua no modelo. Sendo assim, deve-se ficar atento a essas restrições referentes ao uso do modelo log-binomial.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Altman DG, (1991). Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman & Hall.

Barros AJ, 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.

Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M: When can odds ratios mislead? BMJ 1998, 316: 989-991.

Hosmer DW and Lemeshow S (1989). Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons, Inc.

Lee J, Chia KS: Estimation of prevalence rate ratios for cross sectional data: an example in occupational epidemiology (letter). British Journal of Industrial Medicine 1993, 50: 861-862.

Lin DY, Wei LJ: The robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model. Journal of the American Statistical Association 1989, 84: 1074 - 1078.

McCullagh P, Nelder JA: Generalized Linear Models. 2.ed. Chapman & Hall, 1989. p.98-148.

McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP: Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. Am J Epidemiol 2003, 157: 940-943.

Prince M, Acosta D, Chiu H, Scazufca M, Varghese M: Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet* 2003, 361: 909-917.

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: 272-277.

Wacholder, S: Binomial regression in GLIM: Estimating risk ratio and risk differences. *American Journal of Epidemiology* 1986, 123: 174-184.

World Health Organization (1994) A user's guide to the Self-Reporting Questionnaire (SRQ). WHO, Geneva

Zhang J, Yu KF: What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998, 280: 1690-1691.

Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA: Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. *Int J Epidemiol* 1997, 26: 220-223.

Zou G: A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004, 159: 702-706.

ANEXO I

ESTIMATING PREVALENCE RATIOS WITH COX, LOG-BINOMIAL, POISSON AND LOGISTIC REGRESSION MODELS IN CROSS-SECTIONAL STUDIES

Methods for prevalence ratios

LETICIA MARIA SILVA COUTINHO¹⁻², MARCIA SCAZUFCA²⁻³, PAULO ROSSI MENEZES¹⁻²

1 Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

2. Núcleo de Epidemiologia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

3. Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

Correspondence:

Paulo Rossi Menezes

Academic Unit of Psychiatry, Department of Community Based Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Bristol

Cotham House, Cotham Hill, Bristol, BS6 6JL, UK

Tel: +44 117 9546667, Fax: +44 117 9546672

Email: pmenezes@usp.br

Funding: The study that yielded the data was funded by the Wellcome Trust, UK.

Abstract

In cross-sectional studies with binary outcomes, the association between exposure and outcome is estimated with the prevalence ratio (PR). Cox, log-binomial and Poisson regression models have been suggested as good statistical methods to obtain estimates of PR adjusted for confounding variables. This study compares empirically Cox, log-binomial, Poisson and logistic regressions for low, intermediate and high outcomes prevalence. The results suggest that the point and interval estimates obtained with Poisson and Cox regressions with robust variance for outcomes with low, intermediate or high prevalence approximated very well to those obtained with Mantel-Haenszel stratification, and allowed to control for continuous covariates. Point and interval estimates obtained with log-binomial models were also adequate when the prevalence of the outcome was low or intermediate, but the model performed slightly worse than the Poisson and Cox models when the outcome had a high prevalence, with difficulty in convergence. Logistic regression produced point and interval estimates that were always higher than those obtained by the other methods, and were particularly higher when the outcome was frequent. When analyzing associations in cross-sectional studies, investigators should start using regression methods that yield adequate point and interval estimates regardless of the base prevalence of the outcome investigated.

Key words: prevalence ratio, Poisson, Cox, log-binomial, logistic regression, cross-sectional studies.

Introduction

In cross-sectional studies with binary outcomes, the association between exposure and outcome is estimated with the prevalence ratio (PR). When adjustment by potential confounders is needed, models of logistic regression are frequently used. This type of model supplies estimates of odds ratios (OR), and frequently the OR is reported in situations where the PR is estimable (Barros & Hirakata, 2003). However, the OR does not approximate well to the PR when the initial risk is high, and to interpret the OR as if it was the PR can be inadequate (Zocchetti et al, 1997; Davies et al, 1998; Thompson et al, 1998).

Some alternative statistical models that may estimate directly the RP and its confidence interval have been discussed in the literature (Zhang & Yu, 1998; Barros & Hirakata, 2003; McNutt et al, 2003; Thompson et al, 2003; Zou, 2004). Cox, log-binomial and Poisson regression models have been suggested as good alternatives to obtain estimates of PR adjusted for confounding variables. Using data adapted from a cross-sectional study, Barros & Hirakata (2003) showed that these models yield adjusted estimates of PR very similar to those obtained by the Mantel-Haenszel (MH) method.

The aim of the present work was to further compare empirically Cox, log-binomial, Poisson and logistic regression models in their adequacy to estimate adjusted PR, comparing their results with those obtained with the MH method, using data from a population-based survey of older persons. We extended the application of these methods for situations with two confounding variables, some of which with more than 2 levels of exposure or measured as continuous values, in order to verify the behavior of the multivariate models. We worked with outcomes of different

frequencies, with the objective of examining how, as the prevalence of the outcome increases, the Cox, log-binomial, Poisson and logistic models behave to estimate the PR.

Method

Sample

The data used in the present investigation came from a cross-sectional population-based study, aimed at estimating the prevalence of dementia and other mental health problems among older persons, aged 65 years or older, resident in an economically deprived area of the district of Butantã, in the city of Sao Paulo, Brazil. Standardized procedures were used to assess cognitive functioning and psychiatric symptoms. Information on socio-demographic and socio-economic characteristics was obtained. A total of 2,072 participants were included in that study.

Statistical analysis

Three outcomes were chosen to be used in the present study: the diagnosis of dementia, caseness for common mental disorders (CMD), and poor self-rated health. The diagnosis of dementia was obtained with a harmonized one-phase dementia diagnostic procedure developed by the 10/66 Dementia Research Group to be used in population-based studies in developing countries, and a detailed assessment of the onset and course of the dementia syndrome (Prince et al, 2003). The classification of the individuals as probable cases of CMD was obtained with the SRQ-20, a questionnaire developed by the WHO for studies in developing countries (WHO,1994). The cut-off points used were 4/5, according to the validation of the Brazilian version of the SRQ-20 carried out for the present study. Self-rated health was assessed with a single question (“On the whole, how would you classify your health in the last 30 days?”), with 5 possible answer options (“very good”, “good”, “regular”, “poor”, and “very poor”), which were then pooled, in order to

classify participants as either having good (“very good” and “good”) or poor health (“regular”, “poor” and “very poor”). The 3 outcomes were chosen based on their prevalence (low for dementia, intermediate for CMD and high for self-rated poor health). Each outcome was associated with a main exposure and two potential confounding factors. For the outcome dementia, the main exposure was educational level and the confounding variables were age group and gender; for CMD, the main exposure was also educational level and the confounding variables were age group and gender; for poor self-rated health, the main exposure was the presence of depressive episodes, diagnosed according to ICD-10 criteria for depression, and the confounding variables were income and gender.

Reference values for the adjusted estimates of PR and respective 95% confidence intervals for the association between each outcome and respective main exposure were obtained with the Mantel-Haenszel stratification, controlling for the effect of the potential confounders. Estimates of each crude and adjusted PR were then calculated using Cox, log-binomial and Poisson regression models, and crude and adjusted OR with logistic regression. After that, for each outcome of interest, one confounding variable was tested as a continuous measure.

Logistic regression model

Logistic regression has been widely used in epidemiologic studies with binary outcomes to obtain estimates of OR adjusted for one or more confounding variables. It consists in relating, through a model, the changeable reply with the factors that influence the occurrence of one definitive event.

The model can be written in the form

$$P(X) = \frac{e^{\beta'X}}{1 + e^{\beta'X}}$$

where $\beta' = [\beta_0 + \beta_1 + \dots + \beta_p]$ e $X = [1, X_1, \dots, X_p]$.

The logistic regression estimates directly the probability of occurrence of an event.

Cox regression model

Usually, Cox regression is used to analyze time-to-event data. Cox regression estimates the hazard rate function that express how the hazard rate depends upon a set of covariate. The model formulation is

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 z_1 + \dots + \beta_k z_k),$$

where $h_0(t)$ is the base hazard function of time, z_k are covariates and β_k the coefficients for the k covariates. When a constant risk period is assigned to all individuals in cohort, the hazard rate ratio estimated by Cox regression equals the cumulative incidence ratio in longitudinal studies, or the PR in cross-sectional studies. However, the use of Cox regression without any adjustment for analysis of cross-sectional studies can lead to errors in the estimates of the confidence interval, which can then be too conservative (that is, wider than it should be). Thus, a method with robust variance has been proposed for such situations (Barros & Hirakata, 2003). In the present study, the Cox regression with equal follow-up times for all individuals was assessed with standard and robust variance estimators.

Poisson regression model

Poisson regression is generally used in epidemiology to analyze longitudinal studies where the outcome is a count of episodes of an event occurring over time. The model formulation is

$$\log\left(\frac{n}{t}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k,$$

where n is the count of events for a given individual, t the time it was followed-up, and X_k the covariates. The model parameters (β_k) are log relative risks. Poisson regression is often used in studies of rare illnesses, where patient are followed for different time intervals. For cohort studies where all individuals have equal follow-up time, the Poisson regression can be used in a similar manner as the Cox regression, with a time-at-risk value equal 1 for each individual. If the model adequately fits the data, this approach provides a correct estimate of the adjusted relative risk. (McNutt et al., 2003).

When the Poisson regression is applied to binomial data, the error for the estimated relative risk will be overestimated. However, this problem may be corrected by using a robust variance procedure. The Poisson regression with robust variance does not have difficulty to converge, and produces very similar results to that by the MH procedure when the interest covariate is categorical. (Zou, 2003)

Log-binomial regression model

Log-binomial model is a generalized linear model where the link function is the logarithm of the proportion under study and the distribution of the error is binomial. The measure of effect in this model is also the relative risk. For k covariates, the model is written as

$$\log(\pi) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k,$$

where π is probability success (who presents the outcome in a group), and X_k the covariates.

The relative risk estimate of a given covariate is e^{β} (Barros & Hirakata, 2003). The log-binomial model has been proposed as a useful approach to compute an adjusted relative risk and it is used for the analysis of dichotomous outcomes. Both the log-binomial regression and the logistic

regression model give the probability of the outcome, given the exposure and confounding variables, and both assume that the error terms have a binomial distribution.

In the log-binomial regression, an unbiased estimate of the adjusted relative risk is produced. A lack of convergence may happen when trying to provide parameter estimates. Normally this problem may be due to software programs that have a default convergence criterion that is insufficient. This can be remedied by requiring additional iterations in the modeling fitting process (McNutt et al., 2003).

Results

The majority of the participants included were women (60.6%), 42.9% had between 65 and 69 years, 38.3% were illiterate and 50.4% had a personal income of R\$ 360.00 or less. One hundred and five (5.1%) met criteria for the diagnosis of dementia, 784 (37.8%) were classified as probable cases of CMD, and 1113 (53.8%) classified their health as “regular”, “poor” or “very poor”.

In the bivariate analysis, the outcome dementia (low prevalence) showed to be associated with educational level and age group, but not with gender (Table 1). The main exposure variable, educational level, was also associated with age group and gender. Indeed, there was some confounding due to age group on the estimate of the association between educational level and risk of dementia, as shown by the MH stratification (Table 2). Comparing the results of the different models that were built with the main exposure and one confounding variable with four levels of exposure, the point estimates obtained with Poisson, Cox and log-binomial models approximated well to that obtained with MH stratification (Table 2). The respective confidence

intervals also approximated well to that given by the MH stratification. Logistic regression produced a point estimate slightly higher than those obtained with the other regression models. The results observed when adding an extra potential confounding variable (gender) to each model were similar. Working with age as a continuous variable seemed to produce further adjustment for confounding, and the estimates for the association between educational level and dementia were not statistically significant anymore.

In the bivariate analysis, the outcome CMD (intermediate prevalence) showed statistically significant associations with educational level, gender and age group (Table 3). The main exposure variable, educational level, was also associated with age group and gender. There was little confounding due to gender on the estimate of the association between educational level and risk of CMD, as shown by the MH stratification (Table 4). Comparing the results of the different models that had the main exposure and one confounding variable with two levels of exposure, the point estimates obtained with Poisson, Cox and log-binomial models approximated well to that obtained with MH stratification (Table 4). The respective confidence intervals also approximated well to that given by the MH stratification. Logistic regression produced a point estimate higher than those obtained with the other regression models. The results observed when adding an extra potential confounding variable (age group), with four levels of exposure, to each model, were also similar to that obtained with MH stratification. Working with age as a continuous variable was similar too, not adding to better control of confounding.

For the outcome self-rated poor health (high prevalence), the bivariate analysis showed to be associated with depressive episode, gender and income, at statistically significant levels (Table 5). The main exposure variable “depressive episode” was also associated with income. Indeed,

there was almost no confounding due to income on the estimate of the association between depressive episode and self-rated poor health, as shown by the MH stratification (Table 6). Comparing the results of the different models that had the main exposure and one confounding variable with four levels of exposure, the point estimates obtained with Poisson and Cox models approximated well to that obtained with MH stratification. The respective confidence intervals also approximated well to that given by the MH stratification. In the case of the point estimate obtained with log-binomial model, the model performed slightly worse than the other models. The respective confidence interval also did not approximate well to that given by the MH stratification. (Table 6). Logistic regression produced a point estimate much higher than those obtained with the other regression models. The results observed when adding an extra potential confounding variable (gender) to each model were similar. Working with income as a continuous variable did not seem to produce further adjustment for confounding. With this highly prevalent outcome, the log-binomial model did not converge in the presence of income as a continuous variable.

Discussion

Previous work (Barros & Hirakata, 2003) showed that Cox or Poisson regression with robust variance and log-binomial regression can provide adequate point and interval estimates of prevalence ratios in cross-sectional studies, regardless of the base prevalence. We further explored such methods as applied to different base prevalences for the outcomes of interest, for more than one potential confounding variable, and for continuous covariates, showing that the Cox and Poisson regression methods generated correct point and interval estimates in all situations, whereas the log-binomial models did not converge as well with the continuous covariate.

In the three situations investigated, the Cox and Poisson models presented very close point and interval estimates for the PR, with small differences only in the second decimal digit. These estimates were also very similar to those obtained with MH stratification, our reference. The use of robust methods for variance estimate in the Cox and Poisson models corrected for the overestimation of the variance, and produced adequate confidence intervals. Both Cox and Poisson regression also behaved well when working with a continuous covariate. Indeed, it seems that when such covariate is a potentially strong confounder, as it is the case for age when examining the association between educational level and dementia, the estimate obtained is better adjusted for the confounding effect.

The log-binomial models also performed well in most situations tested in the present study, yielding point and interval estimates close to those obtained with MH stratification. However, when the base prevalence of the outcome was high, the log-binomial model produced estimates slightly lower than those obtained with MH stratification, Cox and Poisson regression. Also, when one of the covariates was continuous, the log-binomial model did not converge well, as previously described (Barros & Hirakata, 2003).

The estimates obtained with logistic regression models were acceptable when the base prevalence was very low (dementia), although even then there was a tendency to overestimate the true association. In the situation of an intermediate base prevalence (common mental disorders), the OR overestimated the PR in about 50%, even though the relative increase in risk for those with lower educational level was only slightly higher than the risk for those with better educational level. The OR obtained when the base prevalence was high (self-rated poor health) were 3 to 4

times higher than the PR estimates obtained with MH stratification, Cox, Poisson and log-binomial models, showing the inadequacy of using logistic regression to obtain estimates of PR in these conditions.

The present study has some limitations. The effect sizes in the three situations examined were not strong, making the estimates obtained by the various methods tested closer. Also, confounding effects were not pronounced, apart from the effect of age on risk of dementia. Nevertheless, it gives further support for the use of such modeling techniques, which are now available in most statistical packages used for analysis of epidemiological studies, instead of logistic regression.

References

- Barros AJ, 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.
- Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ* 1998; 316:989-91.
- McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 940-43.
- Prince M, Acosta D, Chiu H, Scazufca M, Varghese M. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet* 2003; 361: 909-17.
- 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: 272-77.

World Health Organization, 1994. A user's guide to the Self-Reporting Questionnaire (SRQ).

WHO, Geneva

Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. JAMA 1998; 280: 1690-91.

Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. Int J Epidemiol 1997; 26: 220-23.

Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. Am J Epidemiol 2004; 159: 702-06.

Table 1: Prevalence of dementia by education level, age group and gender, and associations between the main exposure and confounding variables.

CHARACTERISTICS	N (%)	N (%) WITH DEMENTIA IN CATEGORY	P-VALUE	P-VALUE (BETWEEN STUDY VARIABLES)	
<i>Main exposure variable:</i>					
EDUCATION (yrs)					
None	793 (38,3)	59 (7.4)	<0.01*	<0.01*	education/gender
1 or more yrs	1279 (61.7)	46 (3.6)		<0.01*	education/age
<i>Confounding variables:</i>					
AGE GROUP					
65 to 69 yrs	889 (42,9)	20 (2.3)	<0.01*	0.28	age/gender
70 to 74 yrs	556 (26,8)	11 (2.0)			
75 to 79 yrs	346 (16,7)	27 (7.8)			
80 or more yrs	281 (13,6)	47 (16.7)			
GENDER					
Female	1255 (60,6)	68 (5.4)	0.37		
Male	817 (39,4)	37 (4.5)			

* Group differences significant at $p < 0.05$. Group differences were assessed with qui-squared tests

Table 2: Prevalence ratio estimates and 95% confidence intervals for the association between educational level and dementia, controlling for age group, age group and gender, and age and gender, using MH stratification, Cox, Poisson, log-binomial and logistic regression models. Crude estimate: 2.07 (95%CI 1.42 - 3.01).

	GROUP 1					
	(dementia, education and age group)		(dementia, education and age group) + gender		(dementia, education and age(continuous)) + gender	
	POINT ESTIMATES	CI 95%	POINT ESTIMATES	CI 95%	POINT ESTIMATES	CI 95%
PR MANTEL-HAENSZEL	1,47	1,01 - 2,15	1,50	1,02 - 2,19	-	-
PR ROBUST COX	1,47	1,01 - 2,13	1,46	1,01 - 2,12	1,43	0,98 - 2,09
PR ROBUST POISSON	1,47	1,01 - 2,13	1,46	1,01 - 2,12	1,43	0,98 - 2,09
PR LOG-BINOMIAL	1,48	1,02 - 2,15	1,47	1,01 - 2,14	1,43	0,97 - 2,10
OR LOGISTIC REGRESSION	1,53	1,01 - 2,30	1,52	1,00 - 2,29	1,49	0,98 - 2,25

Table 3: Prevalence of Common Mental Disorders (CMD) by education level, gender and age group, and associations between the main exposure and confounding variables.

CHARACTERISTICS	N (%)	N (%) WITH CMD IN CATEGORY	P-VALUE	P-VALUE (BETWEEN STUDY VARIABLES)	
Main exposure variable:					
EDUCATION (yrs)					
None	793 (38,3)	334 (42.1)	<0.01*	<0.01*	education/gender
1 or more yrs	1279 (61.7)	450 (35.2)		<0.01*	education/age
Confounding variables:					
GENDER					
Female	1255 (60,6)	580 (46.2)	<0.01*	0.28	gender/age
Male	817 (39,4)	204 (25.0)			
AGE GROUP					
65 to 69 yrs	889 (42,9)	311 (35.0)	<0.01*		
70 to 74 yrs	556 (26,8)	211 (38.0)			
75 to 79 yrs	346 (16,7)	141 (40.8)			
80 or more yrs	281 (13,6)	121 (43.1)			

* Group differences significant at $p < 0.05$. Group differences were assessed with qui-squared tests

Table 4: Prevalence ratio estimates and 95% confidence intervals for the association between educational level and Common Mental Disorders (CMD), controlling for gender, gender and age group, and gender and age, using MH stratification, Cox, Poisson, log-binomial and logistic regression models. Crude estimate: 1.22 (95%CI 1.10 - 1.36).

	GROUP 2					
	(Common Mental Disorders (CMD), education, gender)		(Common Mental Disorders (CMD), education, gender) + age group		(Common Mental Disorders (CMD), education, gender) + age (continuous)	
	POINT ESTIMATES	CI 95%	POINT ESTIMATES	CI 95%	POINT ESTIMATES	CI 95%
PR MANTEL-HAENSZEL	1,16	1,04 - 1,29	1,12	1,01 - 1,25	-	-
PR ROBUST COX	1,14	1,02 - 1,27	1,11	1,00 - 1,24	1,11	1,00 - 1,24
PR ROBUST POISSON	1,16	1,04 - 1,29	1,12	1,01 - 1,25	1,12	1,01 - 1,25
PR LOG-BINOMIAL	1,16	1,04 - 1,29	1,12	1,01 - 1,25	1,12	1,00 - 1,24
OR LOGISTIC REGRESSION	1,30	1,07 - 1,57	1,23	1,01 - 1,49	1,22	1,00 - 1,48

Table 5: Prevalence of self-rated poor health by depressive episode, income level and gender, and associations between the main exposure and confounding variables.

CHARACTERISTICS	N (%)	N (%) WITH BAD SELF-RATED HEALTH IN	P-VALUE	P-VALUE (BETWEEN STUDY VARIABLES)	
Main exposure variable:					
DEPRESSIVE EPISODE					
Non case	1925 (92,9)	993 (51.6)	<0.01*	0.84	depressive episode/gender
Case	99 (4,8)	87 (87.9)		0.04*	depressive episode/income
Confounding variables:					
INCOME					
None to R\$240	643 (31,0)	409 (63.6)	<0.01*	<0.01*	income/gender
R\$241 to R\$360	402 (19,4)	230 (57.2)			
R\$361 to R\$700	515 (24,9)	257 (49.9)			
R\$701 or more	512 (24,7)	217 (42.4)			
GENDER					
Female	1255 (60,6)	726 (57.9)	<0.01*		
Male	817 (39,4)	387 (47.4)			

* Group differences significant at $p < 0.05$. Group differences were assessed with qui-squared tests

Table 6: Prevalence ratio estimates and 95% confidence intervals for the association between depressive episode and self-rated poor health, controlling for income level, income level and gender, and income and gender, using MH stratification, Cox, Poisson, log-binomial and logistic regression models. Crude estimate: 1.72 (95%CI 1.58 - 1.87).

	GROUP 3					
	(self-rated health, depressive episodes and income)		(self-rated health, depressive episodes and income) + gender		(self-rated health, depressive episodes and income(continuous)) + gender	
	POINT ESTIMATES	CI 95%	POINT ESTIMATES	CI 95%	POINT ESTIMATES	CI 95%
PR MANTEL-HAENSZEL	1,65	1,52 - 1,79	1,67	1,53 - 1,81	-	-
PR ROBUST COX	1,63	1,50 - 1,78	1,64	1,50 - 1,79	1,64	1,50 - 1,79
PR ROBUST POISSON	1,65	1,52 - 1,79	1,66	1,52 - 1,81	1,66	1,52 - 1,80
PR LOG-BINOMIAL	1,57	1,46 - 1,69	1,56	1,45 - 1,67	1,61	1,49 - 1,74
OR LOGISTIC REGRESSION	6,99	3,69 - 13,21	7,10	3,8 - 13,4	7,03	3,7 - 13,3

ANEXO II

From: IJMPR [<mailto:ijmpr@psychologie.tu-dresden.de>]
Sent: quarta-feira, 4 de abril de 2007 15:18
To: 'Paulo Rossi Menezes'

Subject: Your submission to IJMPR (Coutinho et al.)

Coutinho et al.: ESTIMATING PREVALENCE RATIOS WITH COX, LOG-BINOMIAL,
POISSON AND LOGISTIC REGRESSION MODELS IN CROSS-SECTIONAL STUDIES

Dear Mr Menezes,

Thank you very much for your submission to IJMPR. We started the review process and I will inform you about the outcome as soon as possible.

Yours sincerely,

Sarah Forberger

Sarah Forberger (M.A.)

Editorial Manager IJMPR

Technische Universität Dresden
Institute of Clinical Psychology & Psychotherapy
01062 Dresden, Germany
Tel: +49 351 463 39827, Fax: +49 351 463 39830

<<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/112094311?CRETRY=1&SRETRY=0>>
Homepage: www.interscience.wiley.com/journal/mpr