

Universidade Federal de Ouro Preto
Departamento de Ciências Biológicas

**Acurácia controlada na estimação intervalar em análise
sequencial com dados Poisson: monitoramento de eventos
adversos seguidos de drogas e vacinas recém-comercializadas.**

Orientando: Marco Antônio Bahia Costa

Orientador: Ivair Ramos Silva

Relatório Final, referente ao período de
março de 2022 a de março de 2023,
apresentado à Universidade Federal de
Ouro Preto, como parte das exigências
do programa de iniciação científica/(PIP
1º semestre).

Ouro Preto – Minas Gerais - Brasil
Março de 2023

Resumo

A análise estatística sequencial é definida como uma ferramenta de análise de dados que se acumulam no tempo. Desta forma, procedimentos de inferência estatística, tais como estimação intervalar e testes de hipóteses, podem ser repetidamente aplicados aos dados, de forma dinâmica, conforme novas informações são agregadas ao longo do tempo. Um importante exemplo de aplicação da análise sequencial é a fase III de experimentos clínicos no desenvolvimento de novas drogas e vacinas. Outro campo de grande relevância em que a análise sequencial encontra papel de destaque é o monitoramento de eventos adversos seguidos de drogas e vacinas recém comercializadas. Em ambos os tipos de aplicação citados acima, o tempo médio de monitoramento e o tempo médio de sinalização são as medidas de desempenho que precisam ser otimizadas. Outra medida de desempenho de grande interesse é a precisão do estimador do risco de ocorrência de eventos adversos causados pela droga/vacina. No presente projeto, objetiva-se desenvolver uma nova metodologia para construção de desenhos sequenciais que favoreçam o controle da precisão do estimador do risco relativo para dados Poisson. Para tanto, propõe-se o controle da acurácia do estimador por meio da imposição de uma cota superior arbitrária para a amplitude do intervalo de confiança para o risco relativo.

Palavras-chave: Monitoramento de drogas e vacinas, Eventos adversos, Processo Poisson, Intervalos de confiança.

Introdução

Dados Poisson são observados em uma grande gama de estudos empíricos. Historicamente, variáveis que seguem a distribuição Poisson cumprem um papel central em experimentos clínicos, (Jennison e Turnbull, 2000). O modelo Poisson também tem se destacado em problemas modernos, tal como o monitoramento de eventos adversos causados por vacinas e drogas recém-aprovadas (Davis et al., 2005; Lieu et al., 2007; Yih et al., 2011; Leite et al., 2016). No último caso, o interesse é monitorar o número de eventos adversos que ocorrem como proporção do número de pessoas que tomaram a droga/vacina monitorada. O evento adverso a ser monitorado é definido à priori de acordo com sua gravidade e identificação prévia favorecida por informações de medicamentos similares anteriores ou por sua composição. Como exemplos de eventos adversos comumente monitorados, pode-se citar a febre alta, paralisia facial, perda de memória permanente, reações alérgicas, convulsões, e sangramento intestinal, dentre outros (Yih et al., 2011). Seja $X(t)$ um processo estocástico a tempo contínuo tal que, para t fixo, $X(t)$ segue uma distribuição Poisson de parâmetro $R \cdot t$, onde $t > 0$ é uma constante conhecida que representa o número esperado de eventos adversos caso a droga/vacina não altere o risco de ocorrência de eventos adversos, e $R < 0$ é o “risco relativo”, parâmetro desconhecido a ser estimado com os dados que se acumulam ao longo do tempo t . Portanto, se a droga/vacina for segura, então R é um número entre 0 e 1, ou seja, ela não aumenta o risco de que um evento adverso ocorra. Do contrário, ou seja, se $R > 1$, isso significa que a droga/vacina monitorada aumenta o risco de que eventos adversos ocorram. Assim, o monitoramento se dá para testar as hipóteses $H_0: R \leq 1$ contra $H_1: R > 1$. O procedimento de análise sequencial consiste em se comparar uma estatística de teste, digamos $W(t)$, calculada como função do número de eventos adversos no tempo t , com um

limiar de monitoramento, $C(t)$. $C(t)$ é construído de modo a garantir que a probabilidade global de ocorrência do erro Tipo I seja cotada superiormente por uma constante definida pelos analistas, chamada de nível de significância. Também se faz necessário definir o tempo máximo de monitoramento na escala de t , aqui denotado por T . O procedimento de teste sequencial é baseado na seguinte regra de parada: se $W(t) \geq C(t)$ para algum $t \leq T$, então o monitoramento é interrompido e a hipótese nula é rejeitada, ou seja, conclui-se que a droga/vacina aumenta o risco relativo para ocorrência do evento adverso alvo. Do contrário, tão logo t se torne maior que T , o monitoramento é interrompido e a hipótese nula não é rejeitada, ou seja, conclui-se que a droga/vacina é segura ($R \leq 1$).

As estatísticas para teste sequencial largamente utilizadas para dados Poisson são as de Pocock (1977), O'Brien e Fleming (1979), Slud and Wei (1982), Kulldorff et al. (2011), e Li e Kulldorff (2009). A escolha entre estes métodos é baseada nos objetivos e características da estrutura dos dados em cada tipo de aplicação. As medidas estatísticas pré-experimentais que são utilizadas para se comparar os desempenhos destes diferentes métodos são o tempo médio de monitoramento, o tempo médio de sinalização, e o poder estatístico do teste sequencial. Uma questão que ainda não recebeu a devida atenção na literatura é a precisão do estimador do risco relativo ao final do monitoramento. Um desenho sequencial pode ser capaz de manter o nível nominal do teste sob um poder elevado, mas, simultaneamente, gerar estimativas pontuais que apresentam grandes desvios em relação ao verdadeiro valor de R .

O objetivo deste trabalho é estudar o formato do limiar de monitoramento que favoreça a minimização da amplitude do intervalo de confiança do risco relativo seguido de testes sequenciais para dados Poisson. Para tanto, foram realizados os cálculos exatos das

amplitudes de intervalos de confiança usando uma gama de cenários para a forma do limiar de monitoramento. Todos os cálculos foram executados com o uso do pacote *R Sequential* (Silva e Kulldorf, 2022).

Este trabalho está organizado da seguinte forma: a próxima seção apresente uma visão geral sobre as principais definições e resultados necessário para o entendimento deste trabalho. A Seção 3 apresenta os resultados deste estudo, e a Seção 4 apresenta as conclusões.

2- Revisão da Literatura

2.1 Análise sequencial

A análise estatística sequencial consiste em monitorar, pelo uso de técnicas de inferência estatística, informações amostrais que são coletadas de forma periódica e cumulativa no tempo, sendo por procedimento contínuo ou por agrupamento, diferenciando-se assim da análise única que é feita com apenas uma amostra. O objetivo da análise sequencial é identificar se certas hipóteses sobre o processo estocástico original serão confirmadas pelos dados que chegam sequencialmente ao longo do tempo, favorecendo a rápida detecção de potenciais riscos à saúde da população. Quanto antes um risco aumentado é identificado, maior o número de pessoas que serão protegidas de reações adversas indesejáveis. Serão mencionados neste trabalho, os principais métodos de análise sequencial, sendo dois métodos por grupos o de Pocock e de O'Brien & Fleming, dois métodos da razão de probabilidades e um método do gasto de alpha. Métodos que foram utilizados para o monitoramento da segurança de vacinas e drogas pós-comercializadas.

2.2 - Dados Poisson

São importantes em análise sequencial os Dados Poisson pois tem aplicação relevante em experimentos clínicos e no desenvolvimento de novas drogas. Outra aplicação é o monitoramento de efeito adverso pós-vacinação. No contexto do monitoramento de eventos adversos seguidos de drogas e vacinas recém aprovadas, a vantagem do teste sequencial sobre o teste clássico (não sequencial) é a possibilidade de se antecipar as conclusões sobre a hipótese de que a droga/vacina é segura, pois os dados são analisados tão logo as primeiras observações amostrais são acessadas, o que possibilita uma rápida tomada de decisão. para qualquer procedimento sequencial por grupo, sempre existe um procedimento sequencial contínuo que é ‘tão bom quanto’ e que, para processos de Poisson, sempre existe um procedimento contínuo melhor. No caso Poisson, é sempre possível considerar teste adicionais em um teste por agrupamento de modo a obter um outro que seja uniformemente melhor. Isto segue do fato de poder-se usar os valores críticos A_i como as barreiras associadas a um teste adicional arbitrário em um tempo t^* , onde i será tal que $t^* \in (t_i, t_{i+1}]$. Serão descritos agora os principais métodos de análise para monitoramento da segurança de vacinas e drogas pós-comercializadas.

2.3- Estatísticas para teste sequencial

Pocock (1977)

Seja Y_1, Y_2, \dots uma sequência de observações independentes e identicamente distribuídas, todas apresentando a mesma variância σ^2 conhecida e seguindo alguma distribuição contínua. O teste proposto é direcionado a testar $H_0: E[Y_t] \leq \mu_0$ contra $H_1: E[Y_t] > \mu_0$.

Cada vez que um montante de m observações forem observadas. para o i -ésimo teste, o método de Pocock é baseado na estatística padronizada:

$$Z_i = \frac{1}{\sqrt{im\sigma^2}} \left(\sum_{j=1}^{im} Y_j - im\mu_0 \right) = \frac{1}{\sqrt{im\sigma^2}} (X_{im} - im\mu_0), \text{ com } i = 1, \dots, G.$$

O monitoramento é interrompido e H_0 é rejeitada para o primeiro i tal que $Z_i > c$, sendo c um valor crítico constante para todo $i = 1, \dots, G$, i.e., interrompa o monitoramento se $x_{t_i} > A_i = c + \frac{t_i\mu_0}{\sqrt{t_i\sigma^2}}$, onde $t_i = im$ e $X_{t_i} = \sum_{j=1}^{t_i} Y_j$. Note que, neste exemplo t é discreto e representa a ordem de chegada das observações. O valor crítico c_i , $i = 1, \dots, G$, é obtido por se assumir que Y_t segue uma distribuição normal, sendo essa suposição, crucial para a obtenção dos valores críticos. Se o teste for para a comparação de duas populações, digamos populações a e b , para as quais as observações Y_{a1}, Y_{a2}, \dots e Y_{b1}, Y_{b2}, \dots são observadas, com hipóteses $H_0: E[Y_{at}] \leq E[Y_{bt}]$ contra $H_1: E[Y_{at}] > E[Y_{bt}]$, então a estatística de teste de Pocock é da forma:

$$Z_i = \frac{1}{\sqrt{im\sigma^2}} \left(\sum_{j=1}^{im} Y_{aj} - \sum_{j=1}^{im} Y_{bj} \right), \text{ com } i = 1, \dots, G.$$

O'brien & Fleming (1979)

O'Brie & Fleming (1979) propuseram que o valor crítico não seja uma constante com respeito a t mas sim uma função decrescente em t . Sendo c o valor crítico estabelecido para o teste de Pocock, O'Brie e Fleming (1979) sugeriram o uso do valor crítico $c_i = \frac{c}{\sqrt{G/i}}$ para o i -ésimo teste. Com este valor crítico, comparado ao método de Pocock, será mais difícil que

H_0 seja rejeitada no início do monitoramento, e isto fará com que uma amostra maior seja acumulada antes que o monitoramento seja interrompido fazendo com que, para um mesmo tamanho máximo amostral, o teste de O'Brien & Fleming apresente um maior poder estatístico, o valor crítico a ser usado é c_i . O monitoramento é interrompido, e H_0 é rejeitada, para o primeiro i tal que $Z_i > c_i$, onde c_i é o valor crítico para o i -ésimo teste, i.e., interrompa o monitoramento se $X_{t_i} > A_i = c + \frac{t_i \mu_0}{\sqrt{t_i \sigma^2}}$, onde $t_i = im$ e $X_{t_i} = \sum_{j=1}^{t_i} Y_j$. Em resumo, o teste de Pocock é mais recomendado para os casos em que a redução do tempo médio de monitoramento é o fator mais importante na análise. Mas, se o poder for a medida de performance mais importante, então o método de O'Brien & Fleming é o mais indicado.

Teste Sequencial da Razão de Probabilidade de Wald (SPRT)

Os métodos que foram apresentados até então, se enquadram na categoria de procedimentos sequenciais por agrupamento. agora de será apresentado um dos principais precursores dos métodos sequencias contínuos. O teste sequencial da razão de probabilidades (SPRT) foi introduzido por Wald (1945), tendo recebido este nome por ser baseado na razão de verossimilhanças. O SPRT é bastante geral, podendo ser utilizado para diversas distribuições de probabilidade para X_t Aqui será descrito para o caso particular em que X_t segue uma distribuição Poisson. A fundamentação básica é a mesma para qualquer outra distribuição de probabilidade. Seja C_t um processo de Poisson homogêneo, a tempo contínuo, e seja C_t o correspondente valor observado dada uma realização de C_t . Suponha que, sob a hipótese nula, o valor esperado de C_t seja fixa e conhecida, denotada por μ_t , e que, sob a hipótese alternativa, seu valor esperado seja $t\mu_t$ ou seja, a taxa do processo é

alterado em r vezes em relação ao esperado sob H_0 . Portanto, r é dito ser o efeito de alteração do risco de um evento relativamente ao que se espera sob H_0 : ou, simplesmente, risco relativo. Para o caso particular $t = 0$, tempo $C_0 = c_0 = 0$. Assim, as hipóteses a serem testadas no esquema sequencial são $H_0: r = 1$ contra $H_1: r = r_1 \neq 1$, onde r_1 é uma constante fixa e conhecida para a qual deseja-se fazer o teste. A estatística de teste SPRT é definida para cada t segundo a teoria clássica da razão de verossimilhanças, a estatística de teste é dada por:

$$U_t = \ln \frac{\Pr(C_t = c_t | r = r_1)}{\Pr(C_t = c_t | r = 1)} = \ln \frac{e^{-r_1 \mu_t} (r_1 \mu_t)^{c_t} / c_t!}{e^{-\mu_t} (\mu_t)^{c_t} / c_t!} = \ln e^{(1-r) \mu_t} r^{c_t} = (1-r) \mu_t + c_t \ln r, \text{ se } t > 0 \text{ e } U_t = 0$$

Para todo $t > 0$, a estatística a ser monitorada é $\Lambda_t = \sum_{j=1}^t U_j$. As regras de decisão seguidas de cada teste são: continue o monitoramento se $\psi_{w,t} = 0$; encerre o monitoramento e rejeite H_0 se $\psi_{w,t} = 1$ e; encerre o monitoramento e não rejeite H_0 se $\psi_{w,t} = 2$, onde:

$$\psi_{w,t} = \begin{cases} 0, & \text{se } a < \Lambda_t < b \\ 1, & \text{se } \Lambda_t \geq b \\ 2, & \text{se } \Lambda_t \leq a \end{cases}$$

A grande contribuição de Wald (1945) foi o estabelecimento de uma regra exata para a escolha de a e b em função das probabilidades dos erros tipo I e tipo II. A solução exata pode levar a algum trabalho numérico dependendo da distribuição de X_t . Assim, Wald (1945) fornece uma aproximação simplificada fazendo $a = \ln[\beta/(1-\alpha)]$ e

$b = \ln[(1-\beta)/\alpha]$, onde α é a probabilidade de erro tipo I global do teste (probabilidade de erroneamente rejeitar H_0 , e β é a probabilidade de erro tipo II (probabilidade de não rejeitar H_0 quando esta deveria ser rejeitada). Por exemplo, suponha que queiramos $\alpha = 0.05$ e um poder de 0,99 ($\beta = 0,01$). Assim, as barreiras de monitoramento inferior e superior são aproximadamente iguais a -4.55 e 2,99, respectivamente.

SPRT Maximizado

Uma deficiência relevante do SPRT clássico é a possibilidade de se ter poderes bem abaixo do alvo estipulado para cálculo das barreiras a e b . Isso ocorre quando a veracidade sobre o risco relativo destoa muito do parâmetro r_1 arbitrado na construção da estatística Λ_t . Este é um problema típico dos testes para hipóteses simples mesmo no contexto não sequencial. Assim, no lugar de fixar um valor para r_1 , Kulldorff et al. (2011) propôs o procedimento baseado na maximização da verossimilhança, sob H_1 , com respeito a r . Com isto, o teste passa a ser para hipóteses compostas, pois r é estimado por máxima verossimilhança no processo de construção da estatística de teste, e daí seu nome, MaxSPRT. Seguindo a definição de Siegmund e Gregory (1980) e de Lai (2002), o MaxSPRT pode ser classificado como um ‘procedimento de teste sequencial generalizado da razão de verossimilhanças’. Seu desenvolvimento se deu como uma resposta aos esforços do projeto do governo dos Estados Unidos, no âmbito do ‘Disease Control and Prevention sponsored Vaccine Safety Datalink’, para monitoramento eficaz de vacinas pós-comercializadas Lieuet al. (2007).

Seja C_t a variável aleatória que conta o número de pacientes que receberam a vacina

antes do tempo t e que tiveram um evento adverso de 1 a W dias após receberem a vacina. Seja c_t : o correspondente valor observado para o número de pacientes que apresentaram eventos adversos. Para eventos adversos raros, é razoável modelar C_t como um processo Poisson. Sob a hipótese nula, C_t segue uma distribuição Poisson com média μ_t refletindo um conhecimento a priori sobre a taxa de ocorrência de eventos adversos, ajustada por idade, sexo e outras covariáveis. Sob a hipótese alternativa, C_t segue uma Poisson com média $RR\mu_t$ onde RR é o risco relativo desconhecido devido à vacina. A estatística MaxSPRT, definida por meio da teoria da razão de verossimilhanças por Kulldorff et al. (2011), é escrita da seguinte forma:

$$\Lambda_t = \ln \max_{H_a} \frac{P(C_t = c_t | H_a)}{P(C_t = c_t | H_0)} = \max_{RR > 1} \ln \frac{e^{-RR\mu_t} (RR\mu_t)^{c_t} / c_t!}{e^{-\mu_t} (\mu_t)^{c_t} / c_t!}$$

Na abordagem de vigilância sequencial contínua, a estatística Λ_t é monitorada para todos os valores de $t > 0$, e a vigilância é interrompida para a rejeição de H_0 tão logo Λ_t se mostre maior que um valor crítico CV , ou, quando $\mu_t = T$, caso em que a hipótese nula não é rejeitada. T é definida a priori como um limite superior para o tamanho amostral, definido na escala do número médio de eventos adversos sob a hipótese nula. Nesta definição, até mesmo um único evento adverso poderia ser responsável pela rejeição da hipótese nula caso o tempo até sua ocorrência fosse extremamente baixo. Uma versão alternativa do MaxSPRT requer um número mínimo de eventos adversos, digamos M , antes que a hipótese nula possa ser rejeitada, o que pode simultaneamente aumentar o poder estatístico e diminuir o tempo médio de detecção de um risco elevado (SILVA; KULLDORFF, 2012). O valor crítico CV o poder estatístico, o tempo médio até sinalização de um risco elevado e

o tempo máximo de monitoramento, podem todos serem calculados usando algoritmos para cálculo numérico iterativos via cadeias de Markov (KULLDORFF et al., 2011).

Quando não é possível obter uma estimativa confiável de μ_t uma opção é aplicar o ‘conditional maximized sequential probability ratio test (cMaxSPRT)’, proposto por Li e Kulldorff (2010). O cMaxSPRT não requer a estimação de μ_t , e é baseado no teste Monte Carlo.

2.3- Função Gasto de Alpha

Foi visto até netão que a estratégia comumente utilizada para interrupção do monitoramento é a adoção de um valor crítico, c_t para monitorar X_t . Alternativamente a este método, ao invés de se definir um limiar c_t pode-se definir um limite superior para o montante de probabilidade associada à ocorrência do erro Tipo I em cada teste a ser realizado. Isto é feito pelo uso do conceito de ‘função gasto de alpha’. Para o caso em que o processo X_t é a tempo discreto, o que se faz é ditar a parcela da probabilidade de erro Tipo I a ser gasta em cada um dos G testes que serão realizados. O valor total de probabilidade do erro Tipo I, gasto ao final dos G testes, deverá atender ao nível global de significância, α , de interesse.

Denote o gasto pontual de alpha, no t -ésimo teste, por

$f_\alpha(t)$, $t = 1, 2, \dots, G$, e seja $F_\alpha(t) = \sum_{i=1}^t f_\alpha(i)$ uma função arbitrária tal que $F_\alpha(t) =$

$\sum_{i=1}^t f_\alpha(i) = \alpha$. $F_\alpha(t)$ é chamada de ‘função acúmulo da probabilidade do erro tipo I’. Para

o caso em que o processo X_t é a tempo contínuo, temos que $\int_0^t f_\alpha(l)dl = F_\alpha(t)$ e

$\int_0^L f_\alpha(l)dl = \alpha$, onde L é o tempo máximo de monitoramento. Um vasto acervo de

propostas para a escolha de $F_\alpha(t)$ pode ser encontrado na literatura. Jennison e Turnbull

(2000) apresenta uma rica discussão sobre o tema, bem como alguns exemplos de funções mais usuais, dentre as quais dá destaque à forma do tipo potência:

$$F_{\alpha}(t) = \min (\alpha t^{\rho}, \alpha),$$

onde t representa uma fração do tempo máximo de monitoramento, e ρ é um parâmetro de ajuste a ser arbitrado pelo analista. Veja que, para o caso particular $\rho = 1$, $F_{\alpha}(t)$ é uma reta com inclinação positiva igual a α . De acordo com Jennison e Turnbull (2000), estudos anteriores sugerem o uso de valores para ρ em torno de 1, 1,5 e 2.

3- Resultados

A seguir são apresentados os resultados dos cálculos para os intervalos de confiança usando diferentes cenários para o número de testes sequenciais (G) realizados até o final do monitoramento, o tempo máximo de monitoramento (N), o nível de significância (α), e o parâmetro que define a forma da função gasto de alpha (ρ). Os cenários utilizados foram:

$G = 5, 10,$

$N = 50, 100, 200,$

$\alpha = 0,01, 0,05,$

$\rho = 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2.$

Para cada cenário, foram calculados os intervalos de confiança para cada possibilidade de tempo de finalização do monitoramento. Por exemplo, para $G=5$ testes e $N=50$, a análise sequencial pode ser interrompida, na prática, em 5 possíveis diferentes momentos, $t=10$, $t=20$, $t=30$, $t=40$, e $t=50$. Em cada caso, um intervalo de confiança diferente seria obtido.

Portanto, a avaliação da amplitude do intervalo de confiança, como função de uma escolha específica de ρ , deve ser feita para cada possível tempo de finalização do teste sequencial.

Como são muitos cenários avaliados, visando parcimônia na apresentação dos resultados, apenas uma parcela das tabelas está disponibilizada neste texto, mas isso é feito sem perda para a compreensão geral que procuramos para concluirmos sobre as melhores escolhas de ρ que favoreçam minimizar a amplitude do intervalo de confiança.

Em cada uma das tabelas apresentadas a seguir, são disponibilizados os limites inferiores (L), limites superiores (U) e as amplitudes (U-L) para cada possível tempo de finalização do teste sequencial.

Os intervalos de confiança calculados para cada um dos cenários estudados foram obtidos pelo método da inversão de um teste de hipóteses sequencial, tal como proposto por Silva e Zhuang (2022).

Tabela 1: N= 50, G= 5, alpha= 0,01, ρ : 0,1

L	U	U - L
1.11	3.19	2.08
1.06	2.44	1.38
1.03	2.13	1.1
1.02	1.95	0.93
1.01	1.85	0.84
média	=	1.27

Tabela 2: N= 50, G=10, alpha= 0,01, $\rho= 0,1$

L	U	U - L
1.22	4.57	3.57
1.08	3.18	2.18
1.06	2.75	1.75
1.03	2.43	1.43
1.02	2.27	1.27
1.02	2.15	1.15
1.02	2.07	1.07
1.01	1.99	0.99
1.01	1.92	0.92
1.01	1.88	0.88
média	=	1.52

Tabela 3: N= 50, G=10, alpha= 0,05, $\rho= 0,1$

L	U	U - L
1.24	3.4	2.16
1.12	2.53	1.41
1.08	2.21	1.13
1.05	2	0.95
1.03	1.87	0.84
1.02	1.8	0.78
1.02	1.74	0.72
1.01	1.68	0.67
1.01	1.65	0.64
1.01	1.62	0.61
média	=	0.99

Tabela 4: N=100, G=10, alpha= 0,01, $\rho= 0,1$

L	U	U - L
1.11	3.19	2.08
1.06	2.44	1.38
1.03	2.13	1.1
1.02	1.97	0.95
1.01	1.85	0.84
1.01	1.78	0.77

1.01	1.73	0.72
1.01	1.68	0.67
1.01	1.64	0.63
1.01	1.61	0.6
média	=	0.97

Analisando o valor de ρ igual a 0,1, observa-se que a amplitude média de acordo com as variações apresentadas nas Tabelas de 1 a 4, foi de 1,18. A seguir, será analisado o valor de ρ igual a 0,5.

Tabela 5: N=50, G=5, alpha= 0,01, $\rho= 0,5$

L	U	U - L
1.19	3.32	2.13
1.08	2.45	1.37
1.05	2.14	1.09
1.03	1.95	0.92
1.02	1.83	0.81
média	=	1.26

Tabela 6: N=50, G=5, alpha= 0,05, $\rho= 0,5$

L	U	U - L
1.25	2.67	1.42
1.11	2.03	0.92
1.06	1.8	0.74
1.03	1.65	0.62
1.02	1.58	0.56
média	=	0.85

Tabela 7: N= 50, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 0,5$

L	U	U - L
1.36	4.83	3.47
1.17	3.31	2.14
1.11	2.77	1.66
1.08	2.49	1.41
1.06	2.28	1.22
1.04	2.13	1.09
1.03	2.02	0.99
1.02	1.96	0.94
1.02	1.9	0.88
1.01	1.84	0.83
média	=	1.46

Tabela 8: N=50, G=10, alpha= 0,05, $\rho= 0,5$

L	U	U - L
1.39	3.65	2.26
1.21	2.65	1.44
1.13	2.23	1.1
1.08	2.01	0.93
1.06	1.88	0.82
1.05	1.81	0.76
1.03	1.72	0.69
1.02	1.67	0.65
1.02	1.62	0.6
1.01	1.59	0.58
média	=	0.98

Tabela 9: N= 100, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 0,5$

L	U	U - L
1.26	3.44	2.18
1.13	2.51	1.38
1.07	2.14	1.07
1.05	1.97	0.92
1.04	1.85	0.81
1.03	1.77	0.74
1.02	1.69	0.67
1.01	1.65	0.64

1.01	1.61	0.6
1.01	1.57	0.56
média	=	0.96

Tabela 10: N= 100, G= 10, alpha= 0,05, $\rho= 0,5$

L	U	U - L
1.25	2.67	1.42
1.14	2.08	0.94
1.09	1.84	0.75
1.06	1.68	0.62
1.04	1.6	0.56
1.03	1.54	0.51
1.02	1.5	0.48
1.02	1.46	0.44
1.01	1.43	0.42
1.01	1.4	0.39
média	=	0.65

Analisando o valor de ρ igual a 0,5, observa-se que a amplitude média foi de 1,026. A seguir será analisado o valor de ρ igual a 1.

Tabela 11: N= 50, G=5, alpha= 0,01, $\rho= 1$

L	U	U - L
1.26	3.44	2.18
1.13	2.51	1.38
1.07	2.14	1.07
1.04	1.95	0.91
1.02	1.81	0.79
média	=	1.27

Tabela 12: N= 50, G= 5, alpha= 0,05, $\rho= 1$

L	U	U - L
1.33	2.79	1.46
1.16	2.09	0.93
1.08	1.81	0.73
1.04	1.66	0.62
1.02	1.56	0.54
média	=	0.86

Tabela 12: N= 50, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 1$

L	U	U - L
1.5	5.09	3.59
1.25	3.43	2.18
1.17	2.86	1.69
1.11	2.5	1.39
1.08	2.28	1.2
1.06	2.14	1.08
1.04	2.03	0.99
1.03	1.94	0.91
1.02	1.88	0.86
1.01	1.82	0.81
média	=	1.47

Tabela 13: N= 50, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 1$

L	U	U - L
1.7	4.14	2.44
1.32	2.79	1.47
1.2	2.32	1.12
1.14	2.08	0.94
1.11	1.93	0.82
1.07	1.8	0.73
1.05	1.72	0.67
1.03	1.65	0.62
1.02	1.61	0.59

1.01	1.56	0.55
média	=	0.99

Tabela 14: N= 100, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 1$

L	U	U - L
1.34	3.57	2.23
1.17	2.57	1.4
1.12	2.22	1.1
1.07	1.99	0.92
1.05	1.86	0.81
1.04	1.77	0.73
1.03	1.7	0.67
1.02	1.64	0.62
1.02	1.6	0.58
1.01	1.56	0.55
média	=	0.96

Tabela 15: N= 100, G= 10, alpha= 0,05, $\rho= 1$

L	U	U - L
1.41	2.91	1.5
1.2	2.15	0.95
1.13	1.88	0.75
1.09	1.71	0.62
1.06	1.61	0.55
1.04	1.54	0.5
1.03	1.49	0.46
1.02	1.45	0.43
1.02	1.42	0.4
1.01	1.39	0.38
média	=	0.65

Tabela 16: N= 200, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 1$

L	U	U - L
1.3	2.75	1.45
1.15	2.08	0.93
1.11	1.84	0.73
1.07	1.69	0.62

1.05	1.59	0.54
1.04	1.53	0.49
1.03	1.48	0.45
1.02	1.44	0.42
1.01	1.4	0.39
1.01	1.38	0.37
média	=	0.64

Analisando o valor de ρ igual a 1, observa-se que a amplitude média de acordo com as variações apresentadas nos testes foi de 0,98 A seguir será analisado o valor de ρ igual a 1,5.

Tabela 17: N= 50, G= 5, alpha= 0,01, $\rho= 1,5$

L	U	U - L
1.34	3.57	2.23
1.17	2.57	1.4
1.08	2.15	1.07
1.05	1.95	0.9
1.02	1.81	0.79
média	=	1.28

Tabela 18: N= 50, G= 5, alpha= 0,05, $\rho= 1,5$

L	U	U - L
1.41	2.91	1.5
1.2	2.15	0.95
1.11	1.85	0.74
1.05	1.66	0.61
1.02	1.55	0.53
média	=	0.87

Tabela 19: N= 50, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 1,5$

L	U	U - L
1.64	5.35	3.71
1.33	3.56	2.23

1.23	2.94	1.71
1.16	2.57	1.41
1.12	2.33	1.21
1.09	2.18	1.09
1.06	2.03	0.97
1.04	1.95	0.91
1.03	1.88	0.85
1.02	1.81	0.79
média	=	1.49

Tabela 20: N= 50, G= 10, alpha= 0,05, $\rho= 1,5$

L	U	U - L
1.85	4.38	2.53
1.41	2.91	1.5
1.26	2.4	1.14
1.19	2.14	0.95
1.13	1.94	0.81
1.1	1.83	0.73
1.07	1.73	0.66
1.04	1.66	0.62
1.03	1.61	0.58
1.02	1.56	0.54
média	=	1.01

Tabela 21: N= 100, G=10, alpha= 0,05, $\rho= 1,5$

L	U	U - L
1.58	3.15	1.57
1.29	2.27	0.98
1.18	1.92	0.74
1.12	1.75	0.63
1.09	1.64	0.55
1.07	1.56	0.49
1.04	1.5	0.46
1.03	1.45	0.42
1.02	1.41	0.39
1.01	1.38	0.37
média	=	0.66

Tabela 22: N= 100, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 1,5$

L	U	U - L
1.41	3.69	2.28
1.21	2.63	1.42
1.15	2.26	1.11
1.1	2.01	0.91
1.08	1.88	0.8
1.05	1.78	0.73
1.04	1.7	0.66
1.03	1.64	0.61
1.02	1.59	0.57
1.01	1.55	0.54
média	=	0.96

Tabela 23: N= 200, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 1,5$

L	U	U - L
1.3	2.75	1.45
1.15	2.08	0.93
1.11	1.84	0.73
1.07	1.69	0.62
1.05	1.59	0.54
1.04	1.53	0.49
1.03	1.48	0.45
1.02	1.44	0.42
1.01	1.4	0.39
1.01	1.38	0.37
média	=	0.64

Analisando o valor de ρ igual a 1,5, observa-se que a amplitude média de acordo com as variações apresentadas foi de 0,99. A seguir será analisado o valor de ρ igual a 2.

Tabela 24: N= 50, G= 5, alpha= 0,01, $\rho= 2$

L	U	U - L
1.41	3.69	2.28
1.18	2.57	1.39

1.1	2.18	1.08
1.06	1.96	0.9
1.03	1.82	0.79
média	=	1.29

Tabela 25: N= 50, G= 5, alpha= 0,05, $\rho= 2$

L	U	U - L
1.49	3.03	1.54
1.25	2.21	0.96
1.12	1.85	0.73
1.06	1.66	0.6
1.02	1.55	0.53
média	=	0.87

Tabela 26: N= 50, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 2$

L	U	U - L
1.78	5.61	3.83
1.41	3.69	2.28
1.29	3.02	1.73
1.17	2.57	1.4
1.12	2.34	1.22
1.09	2.18	1.09
1.07	2.06	0.99
1.05	1.95	0.9
1.03	1.86	0.83
1.02	1.81	0.79
média	=	1.51

Tabela 27: N= 50, G= 10, alpha= 0,05, $\rho= 2$

L	U	U - L
2.01	4.62	2.61
1.49	3.03	1.54
1.32	2.48	1.16
1.24	2.2	0.96
1.16	1.99	0.83

1.11	1.84	0.73
1.08	1.74	0.66
1.06	1.68	0.62
1.04	1.62	0.58
1.02	1.55	0.53
média	=	1.02

Tabela 28: N= 100, G= 5, alpha= 0,01, $\rho= 2$

L	U	U - L
1.3	2.75	1.45
1.13	2.05	0.92
1.07	1.78	0.71
1.04	1.64	0.6
1.02	1.55	0.53
média	=	0.84

Tabela 29: N= 100, G= 10, alpha= 0.05, $\rho= 2$

L	U	U - L
1.66	3.26	1.6
1.34	2.32	0.98
1.21	1.96	0.75
1.15	1.77	0.62
1.11	1.66	0.55
1.07	1.57	0.5
1.06	1.51	0.45
1.04	1.46	0.42
1.03	1.42	0.39
1.01	1.38	0.37
média	=	0.66

Tabela 30: N= 100, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 2$

L	U	U - L
1.57	3.94	2.37
1.3	2.75	1.45
1.19	2.3	1.11
1.13	2.05	0.92
1.09	1.89	0.8

1.06	1.78	0.72
1.04	1.7	0.66
1.03	1.64	0.61
1.02	1.59	0.57
1.01	1.54	0.53
média	=	0.97

Tabela 31: N= 200, G= 10, alpha= 0,01, $\rho= 2$

L	U	U - L
1.38	2.87	1.49
1.2	2.13	0.93
1.13	1.86	0.73
1.09	1.7	0.61
1.06	1.6	0.54
1.05	1.54	0.49
1.03	1.48	0.45
1.02	1.44	0.42
1.02	1.4	0.38
1.01	1.38	0.37
média	=	0.64

Analisando o valor de ρ igual a 2, observa-se que a amplitude média de acordo com as variações apresentadas nos testes foi de 0,975.

A Tabela 32 apresenta um resumo dos intervalos médios para cada escolha de ρ .

Tabela 32 – Amplitude média por escolha de ρ

ρ	\bar{x}
2	0.975
1	0.98
1.5	0.99
0.5	1.026

4- Conclusões

Conclui-se que, com base nos cenários analisados, o valor de ρ que gera a menor amplitude média para o intervalo de confiança do risco relativo é $\rho = 2$, o que levou a uma amplitude média de 0,975. A escolha de maior amplitude média foi $\rho = 0.5$. É de se observar que, apesar da pequena diferença de apenas 0,01 entre os valores de $\rho = 1,5$ e $\rho = 1$, as suas amplitudes com o experimento realizados tendem a diminuir quando o valor de ρ aumenta, podendo ser possivelmente uma relação inversamente proporcional.

Para trabalhos futuros, seria interessante realizar este mesmo tipo de análise para dados binomiais.

Referências

JENNISON, C.; TURNBULL, B. W. Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. Boca Raton, London, FL: Chapman and Hall/CRC, 2000.

KULLDORFF, M.; DAVIS, R. L.; KOLCZAK, M.; LEWIS, E.; LIEU, T.; PLATT, R. A maximized sequential probability ratio test for drug and vaccine safety surveillance. Sequential Analysis, v.30, n.1, p.58-78, 2011.

LOPES, W.M. (2017). Cálculo do Tempo Máximo de Monitoramento para Análise Sequencial em Processos Poisson Condicionados. Universidade Federal de Ouro Preto Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Departamento de Estatística, Monografia de Conclusão de Curso, Bacharelado em Estatística.

O'BRIEN, P. C.; FLEMING, T. R. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics, Washington, v.35, n.3, p.549-556, 1979.

POCOCK, S. J. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. Biometrika, v.64, n.2, p.191-199, 1977.

SILVA, I. R.; KULLDORFF, M. Sequential-package. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2022. URL <http://www.R-project.org>

SILVA, I. R.; ZHUANG, Y. (2022) . Bounded-width confidence interval following optimal sequential analysis of adverse events with binary data. *Statistical Methods in the Medical Research*, DOI: 096228022211223.

SILVA, I.R. (2014). Análise Sequencial usando R para Monitoramento de Vacinas e Drogas Pós-Comercializadas. *Sigmae*, v3(2): 68--87.

WALD, A. Sequential Tests of Statistical Hypotheses, *Annals of Mathematical Statistics*, pp.117-186, 1945.