

Modelos de Regressão Linear Mistos para dados discretos: Uma abordagem utilizando MCMC através do Stan integrado ao R.

Guilherme Artoni - RA160318

Citizen4 - RAXXXXXX

Student - RAXXXXXX

Malba Tahan - RAXXXXXX

The Stan project develops a probabilistic programming language that implements full Bayesian statistical inference via Markov Chain Monte Carlo, rough Bayesian inference via ‘variational’ approximation, and (optionally penalized) maximum likelihood estimation via optimization. In all three cases, automatic differentiation is used to quickly and accurately evaluate gradients without burdening the user with the need to derive the partial derivatives.

1 Introdução

MOTIVAÇÃO SOBRE O MODELO:

- Modelo com efeitos fixos e aleatórios.
- Considerar variabilidade de perfis individuais.
- Estudar e estimar componentes da variância descompactando e adicionando complexidade aos erros.
- Resolver problemas de interdependência dos dados.

Importante em diversas disciplinas

- ANOVA com efeitos mistos (Estatística, Econometria)
- Modelos lineares hierárquicos (Educação)
- Modelos de efeitos contextuais (Sociologia)

MOTIVAÇÃO SOBRE OS DADOS/EXPERIMENTO

- Dados disponibilizados pelo Grupo de Estudo de Terapias Farmacológicas para Degeneração Macular (GETFDM) em 1997.
- Trata-se de informações sobre ensaios clínicos aleatorizados realizados em diferentes centros de estudos.
- O objetivo era comparar um tratamento experimental chamado *interferon- α* e o placebo para pacientes diagnosticados com Degeneração Macular Relacionada a Idade (DMRI).
- Os dados mostrados são em relação ao placebo e a maior dose administrada do *interferon- α* .

MOTIVAÇÃO SOBRE A DOENÇA

- Pacientes com DMRI gradativamente perdem a visão.
- Durante os ensaios, a qualidade da visão de cada um dos 240 pacientes foi medida no início e após 4, 12, 24 e 52 semanas.

- A qualidade da visão foi medida através da quantidade de letras que os pacientes foram capazes de ler em gráficos de visão padronizados.
- Segue que temos dados longitudinais para cada paciente em forma de medidas da qualidade de sua visão.

MOTIVAÇÃO SOBRE MODELOS MISTOS

$$\mathbf{Y}_{j(k_j \times 1)} = \mathbf{X}_{j(k_j \times p)}\boldsymbol{\beta}_{(p \times 1)} + \mathbf{Z}_{j(k_j \times q)}\mathbf{b}_{j(q \times 1)} + \boldsymbol{\xi}_{j(k_j \times 1)}$$

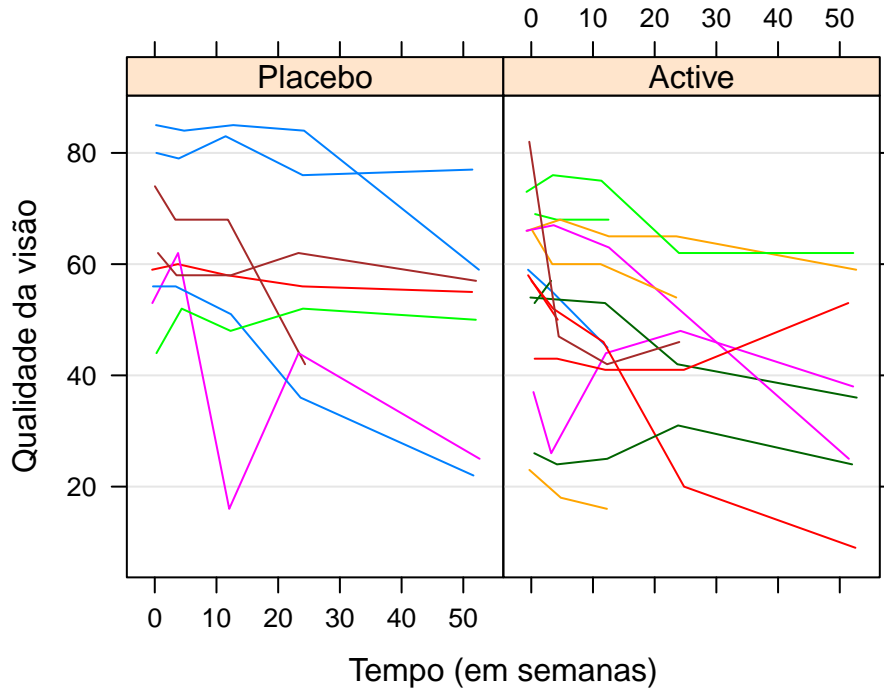
Onde $j = 1, 2, \dots, n$ é o indivíduo

- $\mathbf{Y}_j = (y_{j1}, \dots, y_{jk_j})$, onde k_j : número de avaliações realizadas no indivíduo j .
- \mathbf{X}_j : matriz de planejamento associada aos efeitos fixos para o indivíduo j .
- $\boldsymbol{\beta}$: vetor de efeitos fixos
- \mathbf{Z}_j : matriz de planejamento associada aos efeitos aleatórios para o indivíduo j .
- \mathbf{b}_j : vetor de efeitos aleatórios associado ao indivíduo j .
- $\boldsymbol{\xi}_j$: vetor de erros associado ao indivíduo j .

$$\mathbf{b}_j \sim \mathcal{N}_k(\mathbf{0}, \mathcal{D}) \text{ e } \boldsymbol{\xi}_j \sim \mathcal{N}_{n_i}(\mathbf{0}, \Sigma_j)$$

2 Metodologia

2.1 Análise Descritiva



Contagem dos dados não faltantes

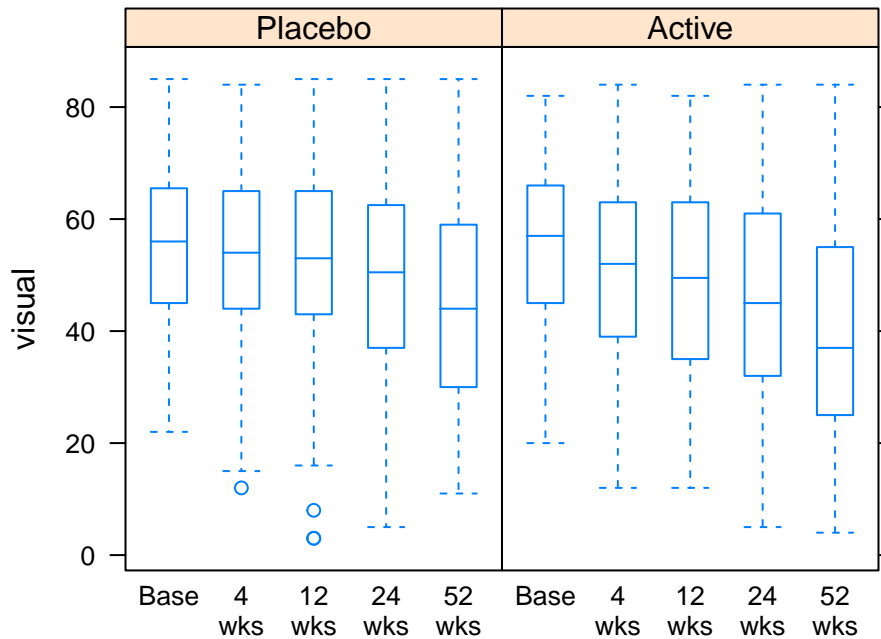
Tempo	Placebo	Active
Início	119	121
4º semana	117	114
12º semana	117	110
24º semana	112	102
52º semana	105	90

Tabela 1: Contagem das vezes que os pacientes foi fazer a medição da qualidade da visão.

Médias e medianas amostrais das medidas de qualidade da visão

Tempo	Placebo			Active		
	Núm. de Indiv.	Média	Mediana	Núm. de Indiv.	Média	Mediana
Início	119	55,34	56,0	121	54,58	57,0
4º semana	117	53,97	54,0	114	50,91	52,0
12º semana	117	52,87	53,0	110	48,67	49,5
24º semana	112	49,33	50,5	102	45,46	45,0
52º semana	105	44,44	44,0	90	39,10	37,0

Tabela 2: Médias e medianas amostrais das medidas de qualidade da visão.



- Há um forte indício de simetria nas distribuições por médias e medianas apresentarem valores próximos.
- Podemos observar que o decrescimento das médias e medianas ao longo do tempo é também observado nos boxplots.
- Nota-se nos boxplots um aumento da variabilidade dos dados que foram coletados nas últimas semanas. Pode ser que o aumento no número de dados faltantes tenha ocasionado isso.
- **Matriz de variancias e covariancias e matriz de correlações amostrais:**

$$\Sigma = \begin{pmatrix} 220.31 & 206.71 & 196.24 & 193.31 & 152.71 \\ 206.71 & 246.22 & 224.79 & 221.27 & 179.23 \\ 196.24 & 224.79 & 286.21 & 257.77 & 222.68 \\ 193.31 & 221.27 & 257.77 & 334.45 & 285.23 \\ 152.71 & 179.23 & 222.68 & 285.23 & 347.43 \end{pmatrix} \quad \mathbf{D} = \begin{pmatrix} 1.00 & 0.89 & 0.78 & 0.71 & 0.55 \\ 0.89 & 1.00 & 0.85 & 0.77 & 0.61 \\ 0.78 & 0.85 & 1.00 & 0.83 & 0.71 \\ 0.71 & 0.77 & 0.83 & 1.00 & 0.84 \\ 0.55 & 0.61 & 0.71 & 0.84 & 1.00 \end{pmatrix}$$

A partir das covariâncias observa-se que há um aumento da variabilidade dos dados coletados nas últimas semanas. Em concordância com as informações contidas nos boxplots.

Considerando as correlações, estas sugerem forte ou moderada correlação entre as medidas. Observa-se também que as correlações diminuem com as últimas medidas tomadas, possivelmente consequência dos dados faltantes.

2.2 Modelagem

3 MODELO NORMAL INDEPENDENTE HOMOCEDASTICO

Vamos considerar o seguinte modelo:

$$Y_{it} = \beta_{0t} + \beta_1 x_{1i} + \beta_{2t} x_{2i} + \xi_{it}, \quad (3)$$

- Y_{it} é o valor da qualidade da visão medido no paciente i ($i = 1, \dots, 240$) no tempo t ($t = 1, 2, 3, 4$, correspondendo aos valores 4, 12, 24 e 52 semanas, respectivamente).
- x_{1i} é valor medido inicialmente da qualidade da visão.
- x_{2i} é o indicador do tratamento (0 se placebo e 1 caso contrário).

Interpretação dos parâmetros

- β_{0t} representa o intercepto específico para cada tempo de medição, ou seja o valor esperado de Y_{it} quando as covariáveis x_{1i} e x_{2i} são simultaneamente iguais a zero.
- β_1 é o incremento positivo ou negativo no valor esperado de Y_{it} devido a variação em uma unidade da qualidade da visão inicial, fixada a covariável x_{2i} .
- β_{2t} é o incremento positivo ou negativo no valor esperado de Y_{it} específico para cada tempo de medição, fixada a covariável x_{1i} , ou seja é o efeito causado pelo tratamento proposto ao longo das semanas.
- ξ_{it} representa o erro aleatório, tal que $\xi_{it} \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma^2) \forall i$ e t .
- **Observação:** Como atualmente ainda não há uma cura para DMRI, é pouco provável que um indivíduo que chegue com $x_{1i} = 0$ no início do estudo, ou seja com sua qualidade de visão nula venha a ter uma medição posterior positiva.
- Junto a isso desconsideraremos β_0 , um intercepto geral no ajuste do modelo.

Dadas as estimativas dos efeitos do tratamento serem negativas isso favorece os efeitos do placebo, ou seja o placebo tem melhores resultados que o tratamento proposto. R^2 : 0,9432 e R^2 ajustado : 0,9426

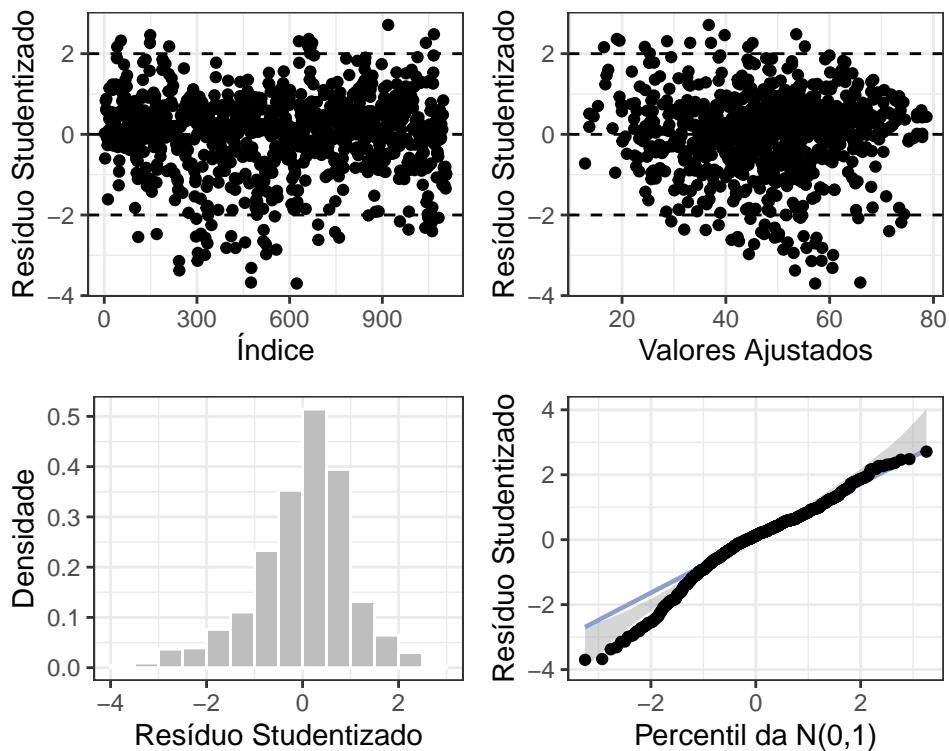
- Visto que há significância no teste-F isso indica que existe efeito no tratamento com a variação do tempo.

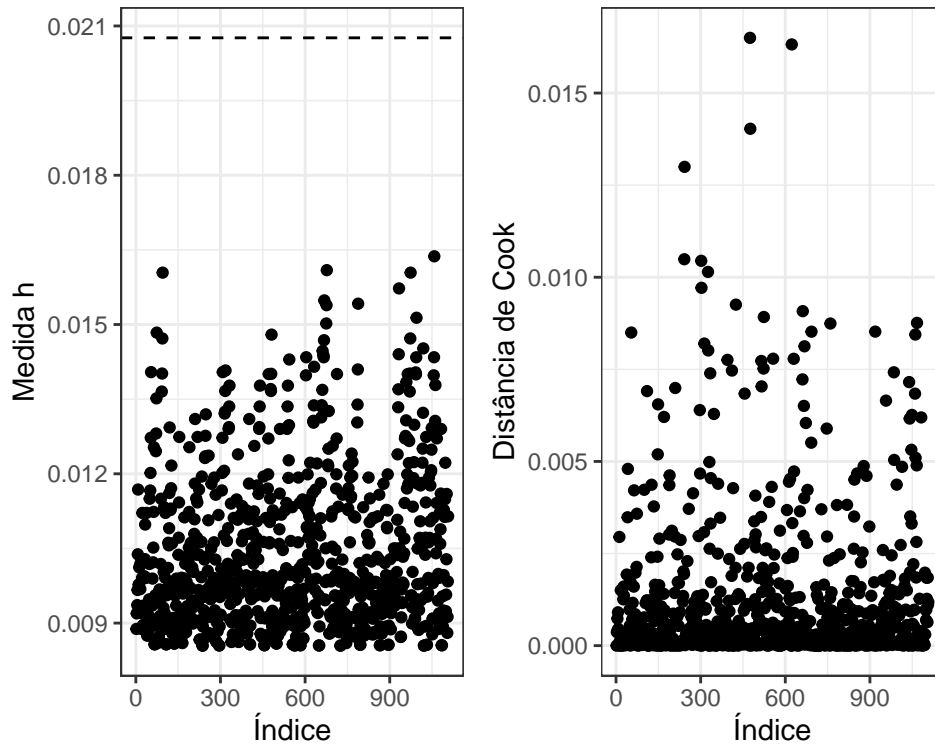
Ajuste do Modelo, estimativas pontuais e intervalares					
Parâmetros	Estimativa	EP	Estat-t	IC(95%)	p-valor
β_1	0.83	0.03	29.21	[0,77 ; 0,89]	< 2.2e-16
β_{01}	8.08	1.94	4.16	[4,26 ; 11,89]	3.6e-05
β_{02}	7.08	1.94	3.65	[3,27 ; 10,89]	< 0.001
β_{03}	3.63	1.95	1.86	[-0,20 ; 7,46]	0.063
β_{04}	-1.75	1.99	-0.88	[-5,65 ; 2,16]	0.380
β_{21}	-2.35	1.63	-1.44	[-5,55 ; 0,84]	0.149
β_{22}	-3.71	1.64	-2.26	[-6,93 ; -0,48]	0.024
β_{23}	-3.45	1.69	-2.04	[-6,77 ; -0,12]	0.042
β_{24}	-4.47	1.78	-2.52	[-7,96 ; -0,98]	0.012
σ	12.38				

Tabela 3: Estimativas pontuais dos parâmetros.

Análise de Variância					
FV	GL	SQ	QM	Estat-F	p-valor
Est. Inic.	1	2165776	2165776	14138.99	< 2.2e-16
Tempo	4	14434	3608	23.56	< 2.2e-16
Tratamento	4	2703	676	4.41	0.002
Resíduos	858	131426	153		

Tabela 4: Análise de Variância com teste - F sequencial.





- Como o modelo proposto não leva em consideração as correlações entre as observações da qualidade visual de cada indivíduo, nem a heterocedasticidade que há entre as diferentes medidas ao longo do tempo, ele não deve ser considerado como base para inferências.

4 MODELO MISTO BAYESIANO

Segundo Manly (1997) a ideia básica por trás da Inferência Bayesiana é mudar as probabilidades para os parâmetros tomando valores numéricos particulares para novas probabilidades como um resultado da coleta de mais dados, com essa mudança sendo alcançada através do Teorema de Bayes. Como um exemplo da abordagem Bayesiana, suponha que temos interesse no valor de um parâmetro θ de uma determinada população, e que antes de qualquer informação ser observada é de alguma forma possível afirmar que θ deve assumir um dos valores entre $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n$ e que a probabilidade de o valor ser θ_i é $\pi(\theta_i)$. Suponha também que alguns dados novos são coletados e a probabilidade de observar estes dados é $\pi(dados|\theta_i)$ se de fato $\theta = \theta_i$. Então o Teorema de Bayes afirma que a probabilidade de θ ser igual a θ_i , dado novas observações, é

$$\pi(\theta_i|dados) = \frac{\pi(dados|\theta_i)\pi(\theta_i)}{\sum_{j=1}^n \pi(dados|\theta_j)\pi(\theta_j)}, \quad (??)$$

Vamos considerar agora o seguinte modelo:

$$Y_{it} = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2it} + \beta_3 x_{3i} + \beta_4 x_{2it} x_{3i} + b_{0i} + \xi_{it}, \quad (4)$$

- Y_{it} é a qualidade da visão do paciente i ($i = 1, \dots, 240$) no tempo t ($t = 1, 2, 3, 4$, correspondendo aos valores 4°, 12°, 24° e 52° semana, respectivamente).

- x_{1i} é o valor inicial da qualidade da visão.
- x_{2it} é o tempo t de medição no paciente i .
- x_{3i} é o indicador do tratamento, 0 se placebo e 1 caso contrário.
- $x_{2it}x_{3i}$ é a interação entre as duas covariáveis.
- β_0 é o intercepto geral.
- β_1 é o incremento positivo ou negativo no valor esperado de Y_{it} quando variado em uma unidade o valor inicial da qualidade da visão.
- β_2 é o incremento positivo ou negativo na valor esperado de Y_{it} , quando acrescido o tempo em uma semana entre as que foram observadas.
- β_3 é o efeito geral positivo ou negativo no valor esperado de Y_{it} causado pelo tratamento.
- β_4 é o incremento positivo ou negativo sobre o valor esperado de Y_{it} , gerado pela variação do tempo em uma semana entre as que foram observadas sobre o paciente i que estava sob tratamento.
- b_{0i} é o efeito aleatório específico para cada paciente. Tal que $b_{0i} \sim \mathcal{N}(0, d_{11}) \forall i$.
- ξ_{it} é o erro aleatório. Tal que $\xi_{it} \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma^2) \forall i$ e t .
- b_{0i} representa uma variação específica do β_0 para cada paciente.

Em notação matricial, o modelo para o sujeito i com o conjunto completo das quatro medidas da qualidade da visão é expresso por:

$$\begin{pmatrix} Y_{i1} \\ Y_{i2} \\ Y_{i3} \\ Y_{i4} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{1i} & 4 & x_{3i} & 4x_{3i} \\ 1 & x_{1i} & 12 & x_{3i} & 12x_{3i} \\ 1 & x_{1i} & 24 & x_{3i} & 24x_{3i} \\ 1 & x_{1i} & 52 & x_{3i} & 52x_{3i} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \beta_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} b_{0i} + \begin{pmatrix} \xi_{i1} \\ \xi_{i2} \\ \xi_{i3} \\ \xi_{i4} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \boldsymbol{\xi}_i$$

Com $\mathcal{D} \equiv d_{11}$ e $\mathcal{R}_i \equiv \sigma^2 \mathbf{I}_4$, no qual \mathbf{I}_4 é a matrix identidade 4×4 .

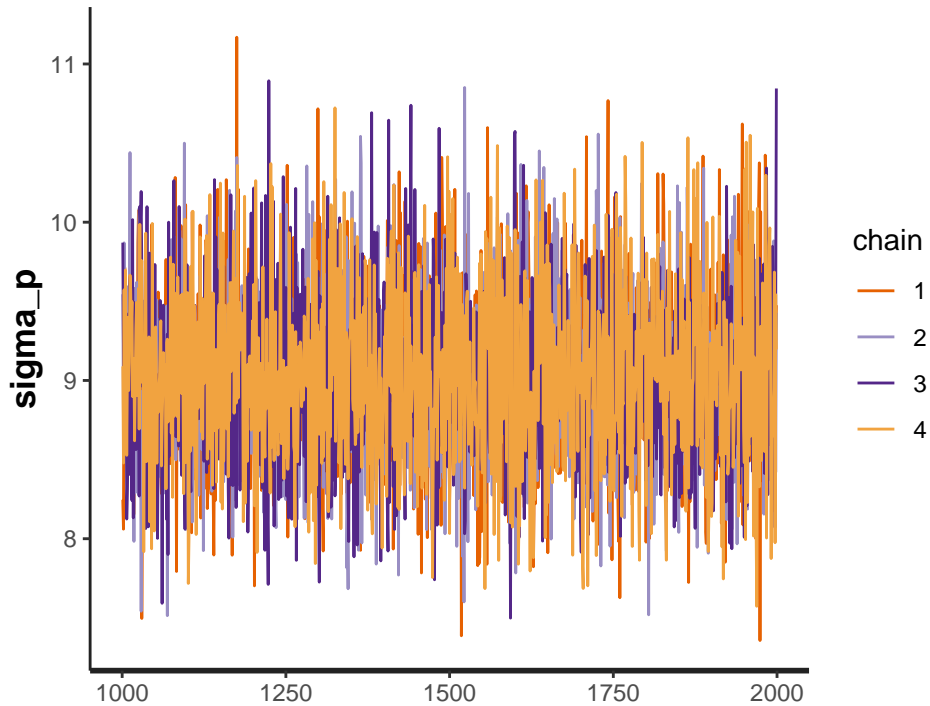
Logo, a parte aleatória do modelo 4, considerando a matriz de variâncias e covariâncias marginal para o indivíduo i com as 4 observações é dada por:

$$\begin{aligned} \mathbf{V}_i &\equiv \mathbf{Z}_i \mathcal{D} \mathbf{Z}_i' + \sigma^2 \mathbf{I}_4 \\ &= \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} d_{11} \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \sigma^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma^2 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

$$= \begin{pmatrix} \sigma^2 + d_{11} & d_{11} & d_{11} & d_{11} \\ d_{11} & \sigma^2 + d_{11} & d_{11} & d_{11} \\ d_{11} & d_{11} & \sigma^2 + d_{11} & d_{11} \\ d_{11} & d_{11} & d_{11} & \sigma^2 + d_{11} \end{pmatrix}$$

Pela estrutura da matriz de variâncias e covariâncias temos um coeficiente de correlação comum para todos os pares de variáveis $\rho = d_{11}/(\sigma^2 + d_{11})$. Pelo fato do d_{11} ser não negativo, implica que ρ é também não negativo.

	mean	se_mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%	n_eff	Rhat
beta[1]	9.35	0.07	2.66	4.18	7.54	9.36	11.09	14.53	1353.70	1
beta[2]	0.83	0.00	0.04	0.74	0.80	0.83	0.86	0.91	1260.69	1
beta[3]	-0.21	0.00	0.02	-0.26	-0.23	-0.21	-0.20	-0.17	6169.03	1
beta[4]	-2.43	0.03	1.52	-5.43	-3.45	-2.43	-1.42	0.55	1956.51	1
beta[5]	-0.05	0.00	0.03	-0.11	-0.07	-0.05	-0.03	0.02	5781.32	1
sigma_e	8.64	0.00	0.25	8.18	8.47	8.63	8.81	9.15	4981.68	1
sigma_p	9.02	0.01	0.54	8.01	8.64	9.01	9.38	10.16	4461.62	1



Matrizes de Variâncias e Covariâncias Condicionais:

$$\begin{pmatrix} 74.65 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 74.65 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 74.65 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 74.65 \end{pmatrix}$$

Matrizes de Variâncias e Covariâncias Marginais:

$$\begin{pmatrix} 156.01 & 81.36 & 81.36 & 81.36 \\ 81.36 & 156.01 & 81.36 & 81.36 \\ 81.36 & 81.36 & 156.01 & 81.36 \\ 81.36 & 81.36 & 81.36 & 156.01 \end{pmatrix}$$

Matrizes de Correlações:

$$\begin{pmatrix} 1 & 0.52 & 0.52 & 0.52 \\ 0.52 & 1 & 0.52 & 0.52 \\ 0.52 & 0.52 & 1 & 0.52 \\ 0.52 & 0.52 & 0.52 & 1 \end{pmatrix}$$

Referências

Manly, Bryan F. J. 1997. *Randomization, Bootstrap and Monte Carlo Methods in Biology*. Chapman & Hall.