

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

Felipe Vieira - RA 160424 Guilherme Artoni - RA 160318

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)

- ▶ É uma doença atualmente sem cura;
- ▶ Leva a perda progressiva da visão central;
- ▶ Visão turva é o principal sintoma;
- ▶ É muito comum em pessoas com mais de 55 anos.

Dados

- ▶ Grupo de Estudo de Terapias Farmacológicas para Degeneração Macular;
- ▶ O objetivo é avaliar se um novo medicamento para DMRI tem poder competitivo com o principal existente no mercado;
- ▶ Ensaios clínicos aleatorizados;
- ▶ Realizados em diferentes centros de estudos;
- ▶ 240 pacientes;
- ▶ Foi medida a qualidade da visão de todos os pacientes no início e após 4, 12, 24 e 52 semanas.

Análise Descritiva

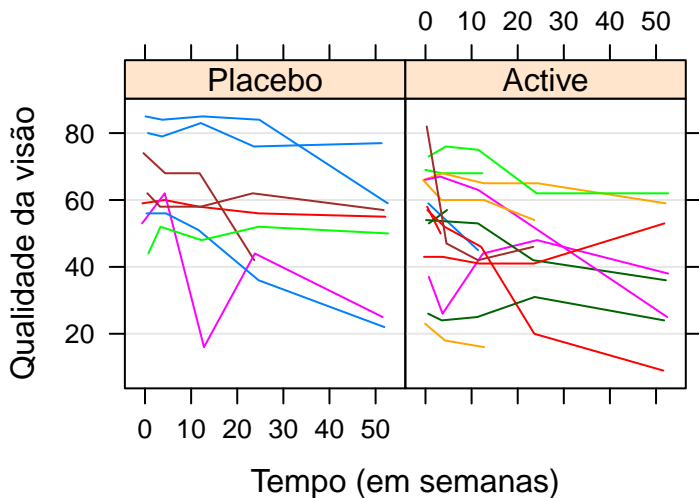


Figura 1: Gráfico de perfis de alguns indivíduos selecionados aleatoriamente

Análise Descritiva

Tabela 1: Número de observações, médias e medianas de cada semana observada.

| | P:n | A:n | P:Média | A:Média | P:Mediana | A:Mediana |
|--------|-----|-----|---------|---------|-----------|-----------|
| Início | 119 | 121 | 55.34 | 54.58 | 56.0 | 57.0 |
| 4smn | 117 | 114 | 53.97 | 50.91 | 54.0 | 52.0 |
| 12smn | 117 | 110 | 52.87 | 48.67 | 53.0 | 49.5 |
| 24smn | 112 | 102 | 49.33 | 45.46 | 50.5 | 45.0 |
| 52smn | 105 | 90 | 44.44 | 39.10 | 44.0 | 37.0 |

Análise Descritiva

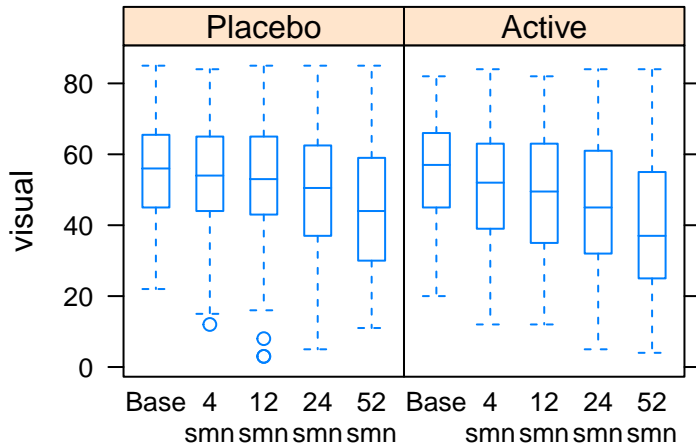


Figura 2: Boxplots das medidas de qualidade da visão de cada tempo observado.

Análise Descritiva

► Matriz de Variâncias e Covariâncias

| ## | | Início | 4smn | 12smn | 24smn | 52smn |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ## | Início | 220.31 | 206.71 | 196.24 | 193.31 | 152.71 |
| ## | 4smn | 206.71 | 246.22 | 224.79 | 221.27 | 179.23 |
| ## | 12smn | 196.24 | 224.79 | 286.21 | 257.77 | 222.68 |
| ## | 24smn | 193.31 | 221.27 | 257.77 | 334.45 | 285.23 |
| ## | 52smn | 152.71 | 179.23 | 222.68 | 285.23 | 347.43 |

Análise Descritiva

► Matriz de Correlações

| ## | | Início | 4smn | 12smn | 24smn | 52smn |
|----|--------|--------|------|-------|-------|-------|
| ## | Início | 1.00 | 0.89 | 0.78 | 0.71 | 0.55 |
| ## | 4smn | 0.89 | 1.00 | 0.85 | 0.77 | 0.61 |
| ## | 12smn | 0.78 | 0.85 | 1.00 | 0.83 | 0.71 |
| ## | 24smn | 0.71 | 0.77 | 0.83 | 1.00 | 0.84 |
| ## | 52smn | 0.55 | 0.61 | 0.71 | 0.84 | 1.00 |

Modelo Misto

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

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

- ▶ $\mathbf{Y}_j = (y_{j1}, \dots, y_{jk_j})$: vetor resposta, no qual k_j é o 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 .

Modelo Proposto

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

- ▶ 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 4º, 12º, 24º e 52º 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.

Modelo Proposto

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

- ▶ 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.

Modelo Proposto

- ▶ b_{0i} é o efeito aleatório específico para cada paciente. Tal que $b_{0i} \sim \mathcal{N}(0, \tau) \forall i$;
- ▶ 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.

Modelo Proposto

- Forma matricial do modelo para o indivíduo i

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

Modelo Proposto

- Estrutura Uniforme da matriz de Variâncias e Covariâncias

$$\begin{pmatrix} \sigma^2 + \tau & \tau & \tau & \tau \\ \tau & \sigma^2 + \tau & \tau & \tau \\ \tau & \tau & \sigma^2 + \tau & \tau \\ \tau & \tau & \tau & \sigma^2 + \tau \end{pmatrix}$$

Slide With Plot

$$\alpha(\theta, \phi) = \min\left\{1, \frac{\pi(\phi)q(\phi, \theta)}{\pi(\theta)q(\theta, \phi)}\right\}$$