

Longitudinal Data Subject to Irregular Observation

A review of methods with a focus on visit process, assumptions, and study design

Elanor M Pullenayegum e Lily SH Lim

6 de novembro de 2017

Statistical Methods in Medical Research, 2014

1. Exemplo Motivacional
2. Processo de Visita
3. Métodos
4. Planejamento do Estudo
5. Comentários

Exemplo Motivacional

Exemplo Motivacional

- ▶ Tumor na Bexiga
- ▶ Estudo Longitudinal
- ▶ Após a primeira remoção, o paciente é aleatorizado em dois grupo (Placebo e Pyrodoxine)

Exemplo Motivacional

- ▶ Tumor na Bexiga
- ▶ Estudo Longitudinal
- ▶ Após a primeira remoção, o paciente é aleatorizado em dois grupo (Placebo e Pyrodoxine)
- ▶ **Acompanhamento:** Visitas Trimestrais

Exemplo Motivacional

- ▶ Tumor na Bexiga
- ▶ Estudo Longitudinal
- ▶ Após a primeira remoção, o paciente é aleatorizado em dois grupo (Placebo e Pyrodoxine)
- ▶ **Acompanhamento:** Visitas Trimestrais
- ▶ **Resposta:** A pyrodoxine diminui a recidiva ?

Frequência das Visitas

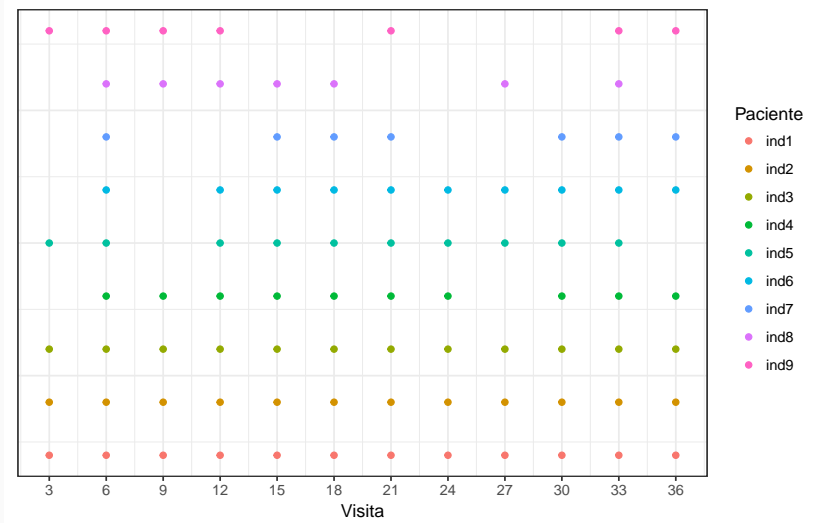


Figura 1: Distribuições das Visitas por Pacientes

- ▶ GEE
- ▶ Modelos Mistos
- ▶ Lin-Ying
- ▶ IIW - GEE
- ▶ Modelo conjunto Semi-paramétrico
- ▶ Modelo conjunto Paramétrico

Processo de Visita

- ▶ Visitas regulares

- ▶ Visitas regulares

Visitas Irregulares

- ▶ Visitas regulares

Visitas Irregulares

- ▶ Visitas Completamente ao acaso (VCAR)

- ▶ Visitas regulares

Visitas Irregulares

- ▶ Visitas Completamente ao acaso (VCAR)
- ▶ Visitas ao acaso (VAR)

- ▶ Visitas regulares

Visitas Irregulares

- ▶ Visitas Completamente ao acaso (VCAR)
- ▶ Visitas ao acaso (VAR)
- ▶ Visitas não esperadas (VNAR)

- ▶ Visitas regulares

Visitas Irregulares

- ▶ Visitas Completamente ao acaso (VCAR)
- ▶ Visitas ao acaso (VAR)
- ▶ Visitas não esperadas (VNAR)

Protocolo

- ▶ Visitas Fixas (Regularidade)

Protocolo

- ▶ Visitas Fixas (Regularidade)
- ▶ Histórico de Dependência
 - ▶ A intensidade da visita é alterada conforme a presença de sintomas ou do tratamento

Protocolo

- ▶ Visitas Fixas (Regularidade)
- ▶ Histórico de Dependência
 - ▶ A intensidade da visita é alterada conforme a presença de sintomas ou do tratamento

Sem Protocolo

- ▶ Médico recomenda somente a próxima visita

Protocolo

- ▶ Visitas Fixas (Regularidade)
- ▶ Histórico de Dependência
 - ▶ A intensidade da visita é alterada conforme a presença de sintomas ou do tratamento

Sem Protocolo

- ▶ Médico recomenda somente a próxima visita
- ▶ Paciente livre

Exemplos



Figura 2: Hemodiálise



Figura 3: Visitas Hemodiálise



Figura 4: Contratempo

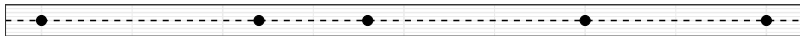


Figura 5: Visitas Contratempo (VCAR)



Figura 6: Acompanhamento Gravidez



Figura 7: Visitas Gravidez (VAR)



Figura 8: Gravidez

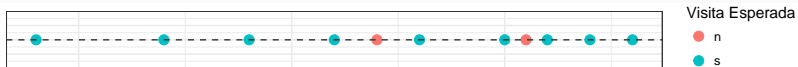


Figura 9: Visitas Gravidéz (VNAR)

Outras Palavras

- ▶ N_i = Visita
- ▶ Y = Resposta
- ▶ X = Covariáveis
- ▶ Z = Variáveis Auxiliares
- ▶ i = Indivíduos
- ▶ t = Tempo
- ▶ ∞ = Qualquer

Outras Palavras

- ▶ N_i = Visita
- ▶ Y = Resposta
- ▶ X = Covariáveis
- ▶ Z = Variáveis Auxiliares
- ▶ i = Indivíduos
- ▶ t = Tempo
- ▶ ∞ = Qualquer

VCAR

Outras Palavras

- ▶ N_i = Visita
- ▶ Y = Resposta
- ▶ X = Covariáveis
- ▶ Z = Variáveis Auxiliares
- ▶ i = Indivíduos
- ▶ t = Tempo
- ▶ ∞ = Qualquer

VCAR

$$E(\Delta N_i(t) | \bar{Y}_i(\infty), \bar{X}_i(\infty), \bar{Z}_i(\infty)) = E(\Delta N_i(t))$$

Outras Palavras

- ▶ N_i = Visita
- ▶ Y = Resposta
- ▶ X = Covariáveis
- ▶ Z = Variáveis Auxiliares
- ▶ i = Indivíduos
- ▶ t = Tempo
- ▶ ∞ = Qualquer

VCAR

$$E(\Delta N_i(t) | \bar{Y}_i(\infty), \bar{X}_i(\infty), \bar{Z}_i(\infty)) = E(\Delta N_i(t))$$

VAR

$$E(\Delta N_i(t) | \bar{X}_i(t), \bar{Z}_i(t), \bar{N}_i(t^-), \bar{Y}_i^{obs}(t^-))$$

Outras Palavras

- ▶ N_i = Visita
- ▶ Y = Resposta
- ▶ X = Covariáveis
- ▶ Z = Variáveis Auxiliares
- ▶ i = Indivíduos
- ▶ t = Tempo
- ▶ ∞ = Qualquer

VCAR

$$E(\Delta N_i(t) | \bar{Y}_i(\infty), \bar{X}_i(\infty), \bar{Z}_i(\infty)) = E(\Delta N_i(t))$$

VAR

$$E(\Delta N_i(t) | \bar{X}_i(t), \bar{Z}_i(t), \bar{N}_i(t^-), \bar{Y}_i^{obs}(t^-))$$

VNAR

Outras Palavras

- ▶ N_i = Visita
- ▶ Y = Resposta
- ▶ X = Covariáveis
- ▶ Z = Variáveis Auxiliares
- ▶ i = Indivíduos
- ▶ t = Tempo
- ▶ ∞ = Qualquer

VCAR

$$E(\Delta N_i(t) | \bar{Y}_i(\infty), \bar{X}_i(\infty), \bar{Z}_i(\infty)) = E(\Delta N_i(t))$$

VAR

$$E(\Delta N_i(t) | \bar{X}_i(t), \bar{Z}_i(t), \bar{N}_i(t^-), \bar{Y}_i^{obs}(t^-))$$

VNAR

$$E(\Delta N_i(t) | \bar{X}_i(t), \bar{Z}_i(t), \bar{N}_i(t^-), \bar{Y}_i^{obs}(t^-), Y_i(t) \neq \\ E(\Delta N_i(t) | \bar{X}_i(t), \bar{Z}_i(t), \bar{N}_i(t^-), \bar{Y}_i^{obs}(t^-))$$

Métodos

Pressupostos

Table 1. Validity of analytic methods for various visit process models.

| Visit process | Measured covariates for the visit process | | | | | Latent covariates for the visit process | | Analytic model | | | | | |
|---|---|-----------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------------------|---|--|----------------|-----|----------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | No covariates permitted | Must also appear in outcome model | Past outcomes | No restrictions | May covariates be time dependent? | Correlated with outcome process? | May latent covariates be time varying? | Mixed models | GEE | Lin-Ying | Inverse-intensity weighted GEE | Semiparametric joint models | Parametric joint models |
| Regular | – | – | – | – | – | – | – | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Visiting completely at random | • | | | | N/A | No | Yes | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Visiting at random | • | | • | • | Yes | No | Yes | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| | | | | | Yes | No | Yes | ✓ | × | × | ✓ | × | ✓ |
| | | | | | No | No | Yes | × | × | × | ✓ | ✓ | ✓ |
| | | | | | No | No | Yes | × | × | × | ✓ | × | ✓ |
| | | | | | No | Yes | No | × | × | × | × | ✓ [†] | ✓ |
| | | | | | Yes | Yes | No | × | × | × | × | ✓ [†] | ✓ |
| Random-effect-dependent visits (special case of visiting not at random) | • | | • | • | No | Yes | No | × | × | × | × | × | ✓ |
| | | | | | Yes | Yes | No | × | × | × | × | × | ✓ |
| | | | | | No | Yes | Yes | × | × | × | × | × | ✓ [‡] |

Figura 10: Validade dos Métodos Analíticos para várias configurações do processo de visita



Figura 11: Hemodiálise



Figura 12: Visitas Hemodiálise

- ▶ GEE
- ▶ Modelos Mistos
- ▶ Lin Ying
- ▶ IIW - GEE
- ▶ Modelo Conjunto Semi-paramétrico
- ▶ Modelo Conjunto Paramétrico



Figura 13: Contratempo

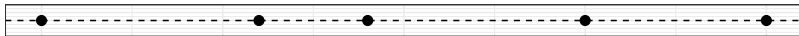


Figura 14: Contratempo

- ▶ GEE
- ▶ Modelos Mistos
- ▶ Lin Ying
- ▶ IIW - GEE
- ▶ Modelo Conjunto Semi-paramétrico
- ▶ Modelo Conjunto Paramétrico



Figura 15: Acompanhamento Gravidez

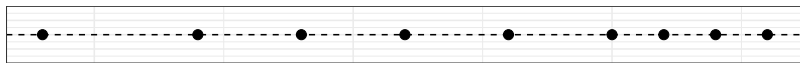


Figura 16: Visitas Gravidez (VAR)

- ▶ Não há correlação entre a resposta e a visita

- Não há correlação entre a resposta e a visita

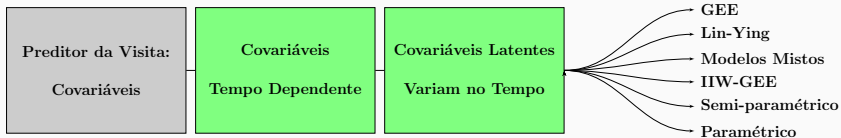


Figura 17: Pressupostos

$$E(\Delta N_i^*(t) | X_i(t)) \quad (1)$$

- Não há correlação entre a resposta e a visita

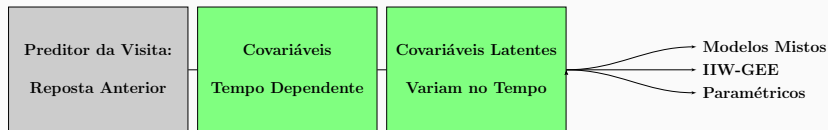


Figura 18: Pressupostos

$$E(\Delta N_i^*(t) | Y_i^-(t)) \quad (2)$$

- Não há correlação entre a resposta

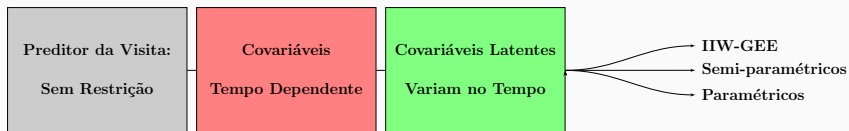


Figura 19: Pressupostos



Figura 20: Gravidez

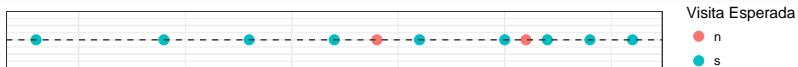


Figura 21: Visitas Gravidez (VNAR)

- ▶ Há correlação entre a resposta e a visita

- Há correlação entre a resposta e a visita

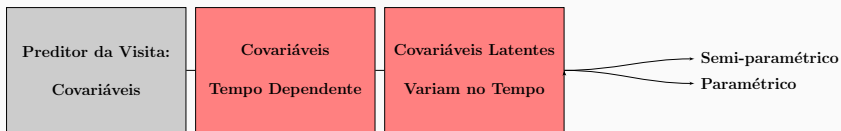


Figura 22: Pressupostos

- Há correlação entre a resposta e a visita

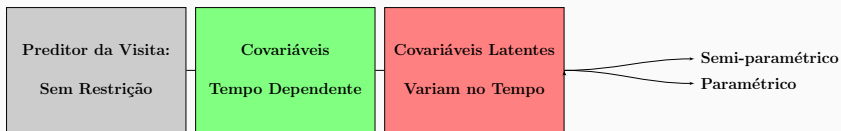


Figura 23: Pressupostos

- Há correlação entre a resposta e a visita

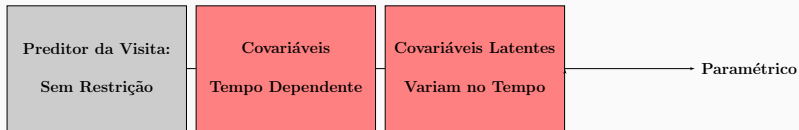


Figura 24: Pressupostos

- Há correlação entre a resposta e a visita

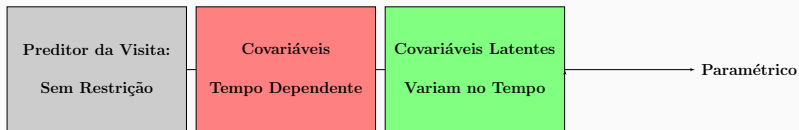


Figura 25: Pressupostos

- ▶ Objetivo do modelo
- ▶ Qual a distribuição dos tempos visitas
- ▶ Quais as variáveis que predizem a intensidade de visita
- ▶ Há fatores não medidos que podem influenciar na intensidade da visita

Voltando ao Exemplo

Distribuição das Visitas

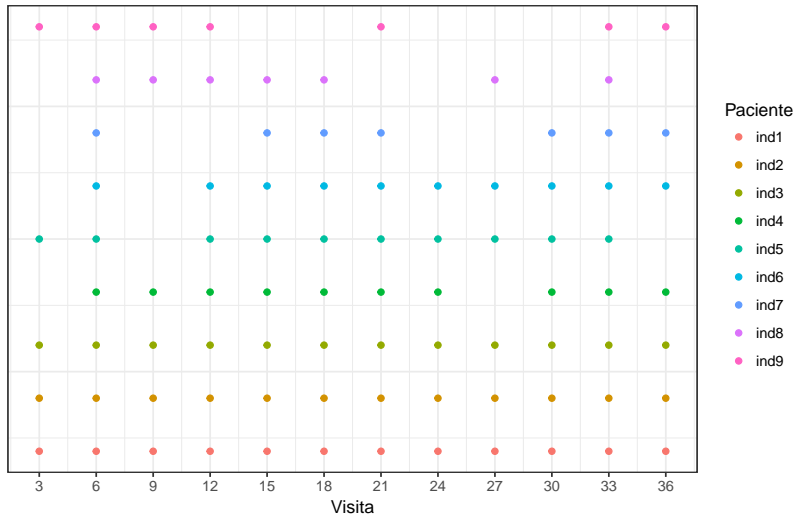


Figura 26: Distribuições das Visitas por Pacientes

Definição do Modelo

- ▶ Estudo Longitudinal
- ▶ **Acompanhamento:** Visitas Trimestrais

Definição do Modelo

- ▶ Estudo Longitudinal
- ▶ **Acompanhamento:** Visitas Trimestrais
- ▶ Após a primeira remoção, o paciente é aleatorizado em dois grupo (Placebo e Pyrodoxine)

Definição do Modelo

- ▶ Estudo Longitudinal
- ▶ **Acompanhamento:** Visitas Trimestrais
- ▶ Após a primeira remoção, o paciente é aleatorizado em dois grupo (Placebo e Pyrodoxine)
- ▶ **Resposta:** A pyrodoxine diminui a recidiva ?

Definição do Modelo

- ▶ Estudo Longitudinal
- ▶ **Acompanhamento:** Visitas Trimestrais
- ▶ Após a primeira remoção, o paciente é aleatorizado em dois grupo (Placebo e Pyrodoxine)
- ▶ **Resposta:** A pyrodoxine diminui a recidiva ?
- ▶ O modelo de interesse é a taxa de recorrência

$$E(Y_i(t)|X_i(t)) = \beta_0(t)\exp(X_i, \beta) \quad (3)$$

Definição do Modelo

- ▶ Estudo Longitudinal
- ▶ **Acompanhamento:** Visitas Trimestrais
- ▶ Após a primeira remoção, o paciente é aleatorizado em dois grupo (Placebo e Pyrodoxine)
- ▶ **Resposta:** A pyrodoxine diminui a recidiva ?
- ▶ O modelo de interesse é a taxa de recorrência

$$E(Y_i(t)|X_i(t)) = \beta_0(t)\exp(X_i, \beta) \quad (3)$$

- ▶ Desvio da visita, pode estar associado a não relatos do pacientes ou fatores não observados

Tabela 1: Comparação de Modelos Semi-paramétricos Conjunto; Respostas e Intensidade de Visita

| Métodos | Modelo de Resposta | Intensidade da Visita |
|--------------------------|---|--|
| Liang et al ⁶ | $\beta_0(t) + X_i(t)\beta + W_i(t)V_{il}$ | $V_{i2}\lambda_0(t)\exp(Z_i\gamma)$ |
| Sun et al ¹² | $\beta_0(t; V_{il}) + X_i(t)\beta$ | $\lambda_0(t; V_{i2})\exp(X_i\gamma)$ |
| Sun et al ⁸ | $V_i\beta_0(t)\exp(X_i\beta)$ | $V_i\lambda_0(t)\exp(X_i\gamma)$ |
| Song et al ¹¹ | $\beta_0(t) + X_i(t) + V_{il}$ | $V_{i2}\lambda_0(t)\exp(X_i(t)\gamma)$ |

- ▶ V_i , V_{il} e V_{i2} Efeitos aleatórios
- ▶ X_i Covariáveis
- ▶ $X_i(t)$ Covariáveis que permitem tempo dependente
- ▶ Z_i Vetor auxiliar de variáveis base
- ▶ β_0 , β e γ Coeficientes de Regressão
- ▶ λ_0 , Risco Inicial
- ▶ W_i , Subconjunto de covariáveis

Tabela 2: Pressupostos da Visita

| Métodos | Pressupostos |
|--------------------------|--|
| Liang et al ⁶ | $C_i \perp\!\!\!\perp \bar{N}_i^*(\infty), \bar{Y}_i(\infty) \bar{X}_i(\infty), Z_i$ |
| Sun et al ¹² | $C_i \perp\!\!\!\perp V_{i1}, V_{i2} D_i, \bar{Y}_i(\infty) \bar{N}_i^*(\infty) \bar{X}_i$ |
| Sun et al ⁸ | $C_i \perp\!\!\!\perp \bar{N}_i^*(\infty), \bar{Y}_i(\infty) \bar{X}_i V_i$ |
| Song et al ¹¹ | $C_i \perp\!\!\!\perp \bar{N}_i^*(\infty), \bar{Y}_i(\infty) \bar{X}_i V_{i1}, V_{i2}$ $C_i \perp\!\!\!\perp V_{i1}, V_{i2} \bar{X}_i(\infty);$ |

- ▶ C_i = Censura
- ▶ N_i^* = Visitas que não houveram censuras
- ▶ D_i^* = Doença terminal

Tabela 2: Pressupostos da Visita

| Métodos | Pressupostos |
|--------------------------|--|
| Liang et al ⁶ | $C_i \perp\!\!\!\perp \bar{N}_i^*(\infty), \bar{Y}_i(\infty) \bar{X}_i(\infty), Z_i$ |
| Sun et al ¹² | $C_i \perp\!\!\!\perp V_{i1}, V_{i2} D_i, \bar{Y}_i(\infty) \bar{N}_i^*(\infty) \bar{X}_i$ |
| Sun et al ⁸ | $C_i \perp\!\!\!\perp \bar{N}_i^*(\infty), \bar{Y}_i(\infty) \bar{X}_i V_i$ |
| Song et al ¹¹ | $C_i \perp\!\!\!\perp \bar{N}_i^*(\infty), \bar{Y}_i(\infty) \bar{X}_i V_{i1}, V_{i2}$ $C_i \perp\!\!\!\perp V_{i1}, V_{i2} \bar{X}_i(\infty);$ |

- ▶ C_i = Censura
- ▶ N_i^* = Visitas que não houveram censuras
- ▶ D_i^* = Doença terminal
- ▶ Como não há a informação do status do paciente, a censura inclui a morte ou perda de acompanhamento

Tabela 2: Pressupostos da Visita

| Métodos | Pressupostos |
|--------------------------|--|
| Liang et al ⁶ | $C_i \perp\!\!\!\perp \bar{N}_i^*(\infty), \bar{Y}_i(\infty) \bar{X}_i(\infty), Z_i$ |
| Sun et al ¹² | $C_i \perp\!\!\!\perp V_{i1}, V_{i2} D_i, \bar{Y}_i(\infty) \bar{N}_i^*(\infty) \bar{X}_i$ |
| Sun et al ⁸ | $C_i \perp\!\!\!\perp \bar{N}_i^*(\infty), \bar{Y}_i(\infty) \bar{X}_i V_i$ |
| Song et al ¹¹ | $C_i \perp\!\!\!\perp \bar{N}_i^*(\infty), \bar{Y}_i(\infty) \bar{X}_i V_{i1}, V_{i2}$ $C_i \perp\!\!\!\perp V_{i1}, V_{i2} \bar{X}_i(\infty);$ |

- ▶ C_i = Censura
- ▶ N_i^* = Visitas que não houveram censuras
- ▶ D_i^* = Doença terminal
- ▶ Como não há a informação do status do paciente, a censura inclui a morte ou perda de acompanhamento
- ▶ O modelo de visita requer independência condicional nos efeitos aleatórios e a aleatorização nos grupos

- ▶ Houve 53% de redução usando pyrodoxine pelo Sun et al⁸

- ▶ Houve 53% de redução usando pyrodoxine pelo Sun et al⁸
- ▶ Houve 51% de redução usando pyrodoxine pelo GEE

Planejamento do Estudo

- ▶ Cultive um positivo relacionamento com os pacientes (presentei, cartão de aniversário)

- ▶ Cultive um positivo relacionamento com os pacientes (presentei, cartão de aniversário)
- ▶ Especifique no protocolo quais os fatores podem influenciar a visita

- ▶ Cultive um positivo relacionamento com os pacientes (presentei, cartão de aniversário)
- ▶ Especifique no protocolo quais os fatores podem influenciar a visita
- ▶ Defina intervalos para a próxima visita

- ▶ Cultive um positivo relacionamento com os pacientes (presentei, cartão de aniversário)
- ▶ Especifique no protocolo quais os fatores podem influenciar a visita
- ▶ Defina intervalos para a próxima visita
- ▶ Registre os motivos da antecipação ou adiamento da visita

- ▶ Cultive um positivo relacionamento com os pacientes (presentei, cartão de aniversário)
- ▶ Especifique no protocolo quais os fatores podem influenciar a visita
- ▶ Defina intervalos para a próxima visita
- ▶ Registre os motivos da antecipação ou adiamento da visita
- ▶ Especifique o mínimo de acompanhamento no protocolo **Paciente Livre**

Comentários

- ▶ Primeiro contato com técnicas em dados longitudinais irregulares

- ▶ Primeiro contato com técnicas em dados longitudinais irregulares
- ▶ Atentar-se para caracterizar o processo da visita com a resposta

- ▶ Primeiro contato com técnicas em dados longitudinais irregulares
- ▶ Atentar-se para caracterizar o processo da visita com a resposta
- ▶ Diversas técnicas de modelagem foram apresentadas

- ▶ Primeiro contato com técnicas em dados longitudinais irregulares
- ▶ Atentar-se para caracterizar o processo da visita com a resposta
- ▶ Diversas técnicas de modelagem foram apresentadas
- ▶ Diferenciação de censuras informativas e não informativas

- ▶ Primeiro contato com técnicas em dados longitudinais irregulares
- ▶ Atentar-se para caracterizar o processo da visita com a resposta
- ▶ Diversas técnicas de modelagem foram apresentadas
- ▶ Diferenciação de censuras informativas e não informativas

- ▶ Quais as desvantagens em visitas irregulares?

- ▶ Quais as desvantagens em visitas irregulares?
- ▶ Quais os métodos de validar a influência de visita?

- ▶ Quais as desvantagens em visitas irregulares?
- ▶ Quais os métodos de validar a influência de visita?
- ▶ Como tratar intersecção de processo de visita?

- ▶ Quais as desvantagens em visitas irregulares?
- ▶ Quais os métodos de validar a influência de visita?
- ▶ Como tratar intersecção de processo de visita?
- ▶ Qual o preço a se pagar no modelo conjunto paramétrico?

Dúvidas ?