

Análise de Dados Longitudinais

Ana Maria Alves

2025-08-03

Atividade

Um estudo foi realizado para avaliar o efeito de $MgSO_4$ na pressão arterial média (PAM, em mmHg) de cães. A resposta foi medida antes e depois da aplicação desse sal em dois grupos de animais: o primeiro ($n = 12$) previamente tratado com indometacina e o outro ($n = 12$) previamente tratado com nifedipina. O conjunto de dados (arquivo “caes.txt”) apresenta as seguintes variáveis:

- 1- Cão: Identificação (Id) dos cães;
- 2- Grupo: Indica o tipo de tratamento (indometacina ou nifedipina);
- 3- Antes: Pressão Arterial Média dos cães antes da aplicação de $MgSO_4$;
- 4- Depois: Pressão Arterial Média dos cães depois da aplicação de $MgSO_4$.

Observação: Utilize os seguintes pacotes: ggplot2, plyr, car e nlme.

Para facilitar a organização, a Atividade Avaliativa está dividida em três Partes: Partes (i), (ii) e (iii).

Parte (i): Análise Descritiva

(1) (1 ponto) Faça o gráfico de perfis individuais e médios. Quais conclusões podemos obter? ## Solução:

Primeiro vamos carregar o conjunto de dados e verificar se há valores ausentes.

```
# Leitura dos dados
dados <- read.table("caes.txt", header = TRUE)
```

```
# Visualização das primeiras linhas
head(dados)
```

```
##   Cão      Grupo Antes Depois
## 1    1 indometacina  148    132
## 2    2 indometacina  100     76
## 3    3 indometacina  120    108
## 4    4 indometacina  116     96
## 5    5 indometacina  140    128
## 6    6 indometacina   92     88
```

```
# Verificação de valores ausentes
summary(dados)
```

##	Cão	Grupo	Antes	Depois
##	Min. : 1.00	Length:24	Min. : 82.0	Min. : 58.00
##	1st Qu.: 6.75	Class :character	1st Qu.: 90.0	1st Qu.: 76.00
##	Median :12.50	Mode :character	Median :101.0	Median : 82.00
##	Mean :12.50		Mean :105.8	Mean : 88.83
##	3rd Qu.:18.25		3rd Qu.:117.0	3rd Qu.:100.00
##	Max. :24.00		Max. :148.0	Max. :132.00

```
print(any(is.na(dados)))
```

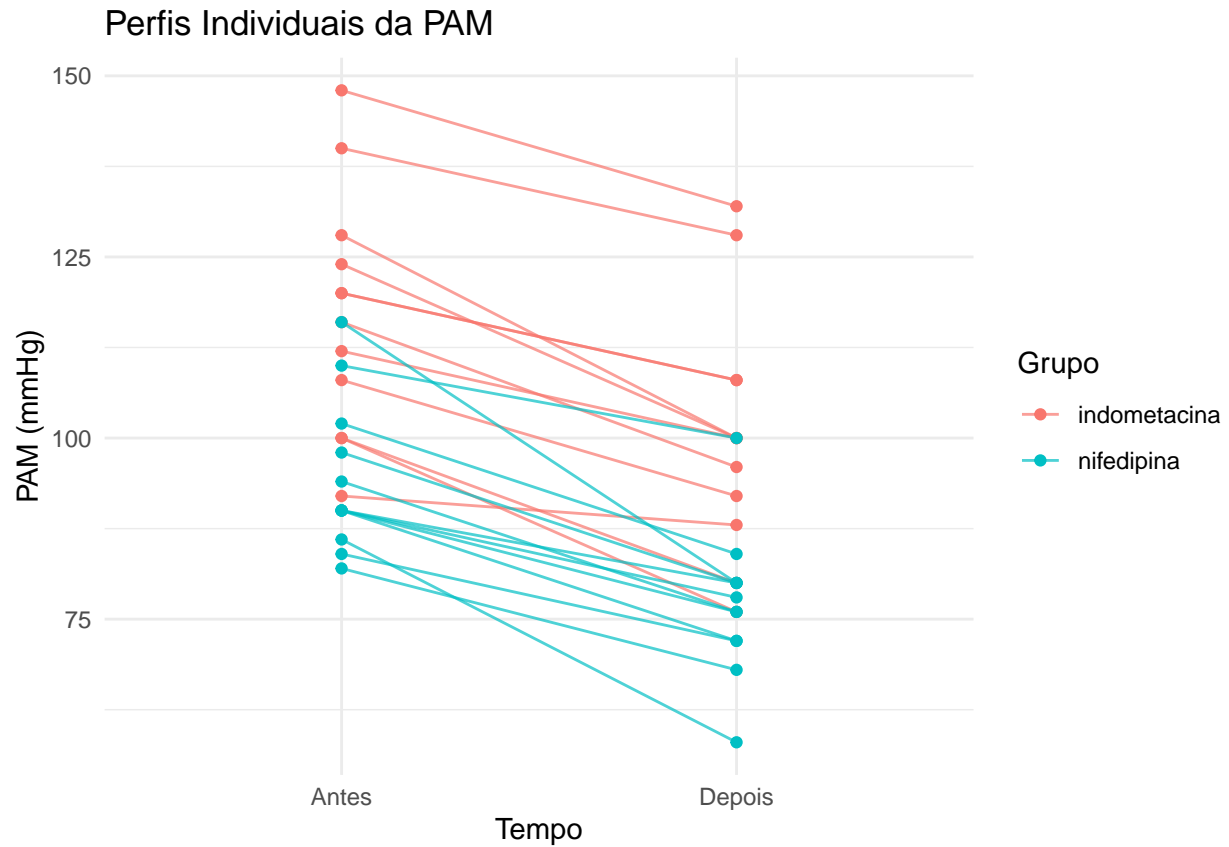
```
## [1] FALSE
```

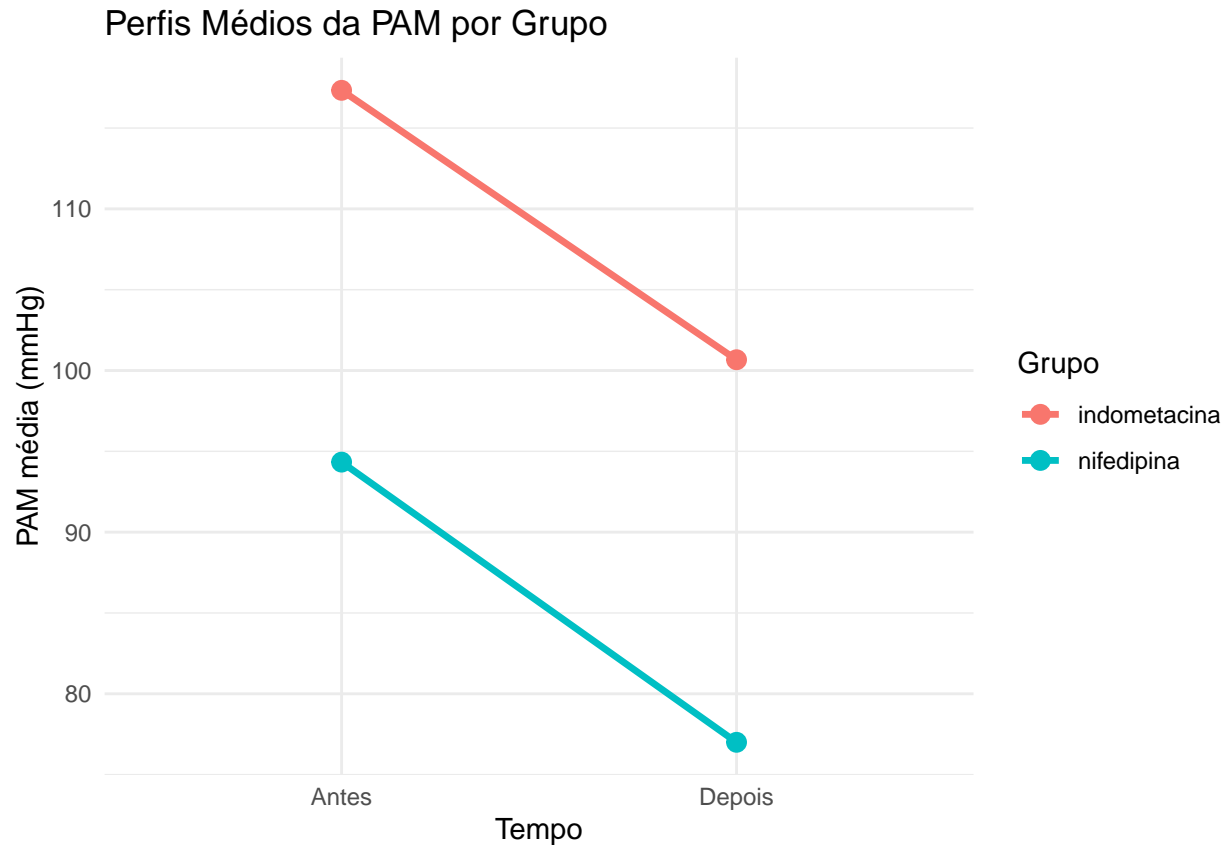
Agora vamos gerar os gráficos de perfis individuais.

```
library(ggplot2)
library(tidyr)

# Transformar os dados para formato longo
dados_long <- pivot_longer(dados, cols = c(Antes, Depois),
                           names_to = "Tempo", values_to = "PAM")

# Gráfico de perfis individuais
ggplot(dados_long, aes(x = Tempo, y = PAM, group = Cão)) +
  geom_line(aes(color = Grupo), alpha = 0.7) +
  geom_point(aes(color = Grupo)) +
  labs(title = "Perfis Individuais da PAM", x = "Tempo", y = "PAM (mmHg)") +
  theme_minimal()
```





Com base nos gráficos acima, podemos concluir que $MgSO_4$ foi eficaz em reduzir a PAM nos dois grupos. Além disso o grupo nifedipina apresentou maior redução média na pressão arterial, mesmo começando com valores mais baixos.

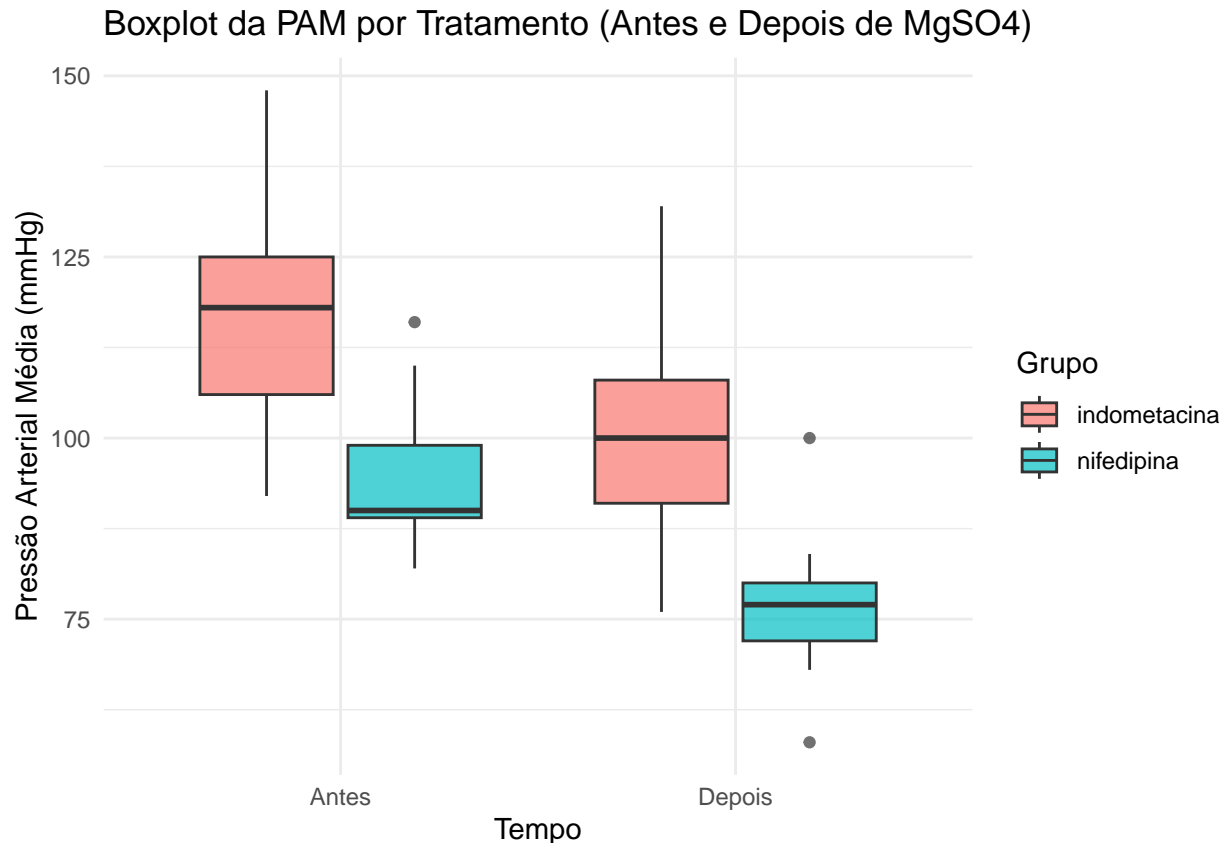
- (2) (1 ponto) Faça o gráfico Box Plot da Pressão Arterial Média por tratamento, antes e depois da aplicação de $MgSO_4$. Quais conclusões podemos obter?

Solução:

```
library(ggplot2)
library(tidyr)

# Transformar para formato longo
dados_long <- pivot_longer(dados, cols = c(Antes, Depois),
                           names_to = "Tempo", values_to = "PAM")

# Boxplot
ggplot(dados_long, aes(x = Tempo, y = PAM, fill = Grupo)) +
  geom_boxplot(alpha = 0.7) +
  labs(title = "Boxplot da PAM por Tratamento (Antes e Depois de MgSO4)",
       x = "Tempo", y = "Pressão Arterial Média (mmHg)") +
  theme_minimal()
```



Com base no boxplot da Pressão Arterial Média (PAM) antes e depois da aplicação de MgSO₄, segmentado por grupo de tratamento (indometacina e nifedipina) podemos concluir que o MgSO₄ reduziu a pressão arterial de forma significativa, mais intensamente no grupo nifedipina. A combinação de nifedipina + MgSO₄ pode ser mais eficiente ou sinérgica na redução da PAM, com resultados mais consistentes entre os indivíduos.

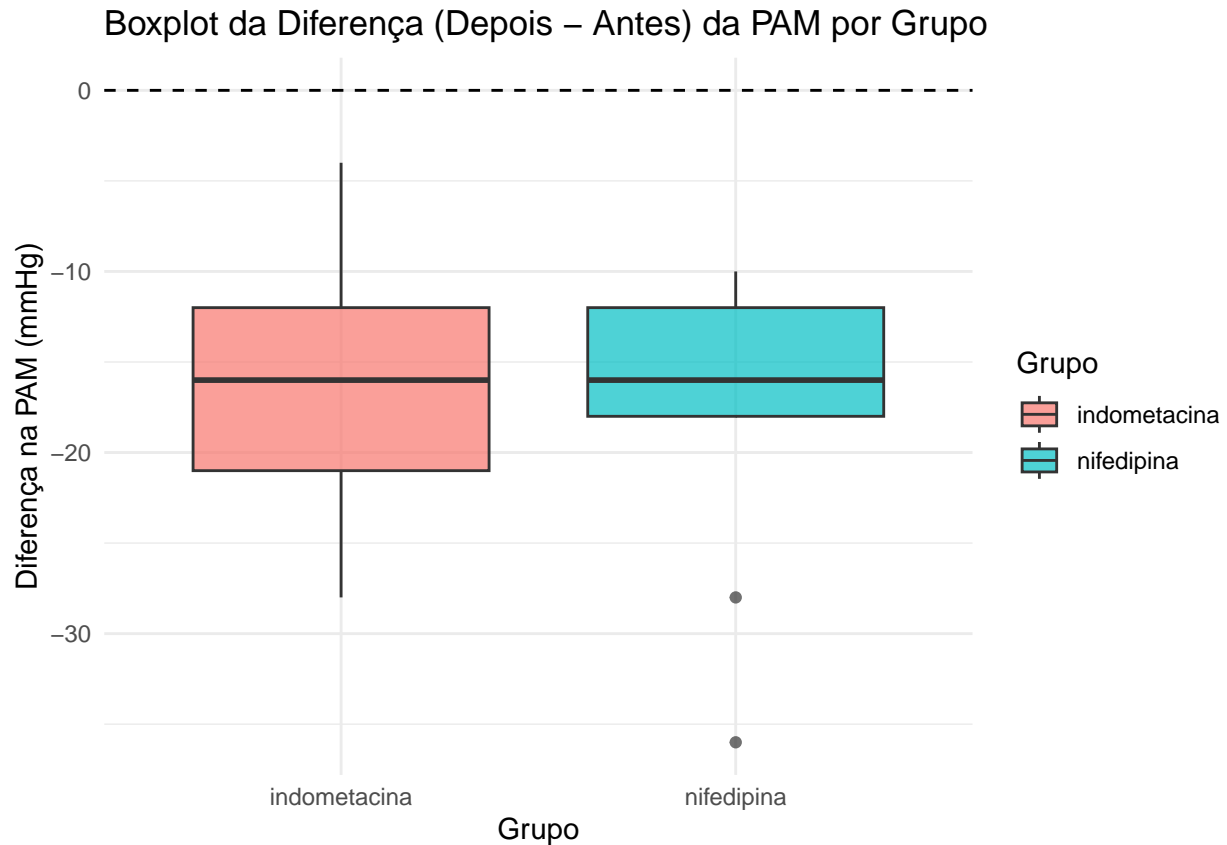
- (3) (1 ponto) Faça o gráfico Box Plot da diferença entre a Pressão Arterial Média depois e antes da aplicação de MgSO₄. Quais conclusões podemos obter?

Solução:

```
library(dplyr)
library(ggplot2)

# Criar a variável de diferença
dados <- dados %>%
  mutate(Diferenca = Depois - Antes) # valores negativos indicam redução da PAM

# Boxplot da diferença por grupo
ggplot(dados, aes(x = Grupo, y = Diferenca, fill = Grupo)) +
  geom_boxplot(alpha = 0.7) +
  geom_hline(yintercept = 0, linetype = "dashed", color = "black") +
  labs(title = "Boxplot da Diferença (Depois - Antes) da PAM por Grupo",
       x = "Grupo", y = "Diferença na PAM (mmHg)") +
  theme_minimal()
```



Com o gráfico acima podemos concluir que a redução da PAM foi estatisticamente relevante nos dois grupos. A redução foi ligeiramente maior e mais uniforme no grupo nifedipina, o que pode indicar uma interação favorável entre nifedipina e MgSO₄. Esses resultados visuais sugerem a importância de confirmar as diferenças com um teste t para amostras independentes sobre a variável Diferença.

Parte (ii): Análise sob a perspectiva de Análise de Variância Multivariada (MANOVA):

(4) (1 ponto) Avalie o efeito de interação entre tratamento e tempo. ## Solução:

1. Primeiro vamos reestruturar os dados para MANOVA:

```
# Transformar para formato longo
library(tidyr)
dados_long <- pivot_longer(dados, cols = c(Antes, Depois), names_to = "Tempo", values_to = "PAM")

# Garantir que as variáveis sejam fatores
dados_long$Grupo <- factor(dados_long$Grupo)
dados_long$Tempo <- factor(dados_long$Tempo, levels = c("Antes", "Depois"))

# Reorganizar em formato wide para MANOVA
dados_wide <- pivot_wider(dados_long, names_from = Tempo, values_from = PAM)

# Conferência
head(dados_wide)
```

```
## # A tibble: 6 x 5
##   Cão Grupo Diferença Antes Depois
##   <int> <fct>      <int> <int> <int>
## 1     1 1 indometacina    -16  148  132
## 2     2 2 indometacina    -24  100   76
## 3     3 3 indometacina    -12  120  108
## 4     4 4 indometacina    -20  116   96
## 5     5 5 indometacina    -12  140  128
## 6     6 6 indometacina     -4   92   88
```

2. Moanova com `lm()` e `Anova()`:

```
# Ajustar modelo MANOVA com dois tempos como variáveis dependentes
modelo_manova <- lm(cbind(Antes, Depois) ~ Grupo, data = dados_wide)

# Teste MANOVA (Wilks' Lambda)
library(car)
Anova(modelo_manova, test = "Wilks")
```

```
##
## Type II MANOVA Tests: Wilks test statistic
##      Df test stat approx F num Df den Df   Pr(>F)
## Grupo 1  0.54472    8.776      2    21 0.001698 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Note que neste caso o teste avalia se o conjunto das variáveis dependentes (Antes, Depois) difere entre os grupos (indometacina vs nifedipina). Como $p < 0.01$, há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos considerando os dois tempos em conjunto, indicando que o perfil multivariado de PAM difere entre os grupos.

3. Manova com interação grupo*Tempo

```
# MANOVA com interação (em formato longo)
modelo_interacao <- aov(PAM ~ Grupo * Tempo + Error(Cão/Tempo), data = dados_long)
summary(modelo_interacao)
```

```
##
## Error: Cão
##      Df Sum Sq Mean Sq
## Grupo 1  5952    5952
##
## Error: Cão:Tempo
##      Df Sum Sq Mean Sq
## Tempo 1  2806    2806
##
## Error: Within
##      Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## Grupo 1    783   783.3   4.017 0.0515 .
## Tempo 1    671   670.9   3.441 0.0706 .
## Grupo:Tempo 1      8     8.4   0.043 0.8363
## Residuals 42   8190   195.0
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

neste caso o teste avalia se houve interação entre o tipo de tratamento e o tempo, ou seja, se a mudança da PAM ao longo do tempo depende do grupo. O p-valor alto indica que não há evidência estatística de interação, ou seja, a redução da pressão arterial com MgSO₄ foi similar nos dois grupos, mesmo que os níveis absolutos sejam diferentes.

Logo, podemos concluir que não foi detectado efeito de interação entre tratamento e tempo. Isso indica que a magnitude da mudança da PAM de “antes” para “depois” foi semelhante entre os grupos indometacina e nifedipina. Apesar disso, a diferença geral entre os grupos é significativa (pela MANOVA), sugerindo que os grupos apresentavam perfis de PAM diferentes de forma geral, mas o efeito do tempo (redução) foi paralelo.

(5) (1 ponto) Avalie o efeito principal de tratamento (na ausência de interação entre tratamento e tempo).

Solução:

O p-valor = 0.0515 está muito próximo do limiar de significância de 0.05, mas não atinge significância estatística ao nível tradicional de 5%. Portanto, não podemos afirmar com 95% de confiança que houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, embora haja uma tendência moderada sugerindo que os grupos podem ter efeitos distintos.

(6) (2 pontos) Caso o efeito principal de tratamento não seja significativo (perfis coincidentes), avalie o efeito principal de tempo (na ausência de interação entre tratamento e tempo). Caso contrário, avalie o efeito principal de tempo em cada tratamento.

Solução:

O p-valor > 0.05, ou seja, não há evidência estatística suficiente para afirmar que houve efeito significativo do tempo na PAM dos cães. Isso significa que, na ausência de interação e com perfis paralelos entre os grupos, não se observou uma mudança significativa da PAM de “Antes” para “Depois” do tratamento com MgSO₄ ao nível de 5%.

(7) (1 ponto) Avalie o efeito de tratamento sobre a PAM esperada pré-teste (se houver interação essencial).

Solução:

Como não houve interação significativa entre tratamento e tempo, não é necessário avaliar o efeito do tratamento sobre a PAM esperada pré-teste (ou seja, antes da aplicação de MgSO₄). A ausência de interação indica que os grupos apresentaram perfis paralelos, e qualquer diferença no tempo “Antes” é tratada como parte do efeito principal do tratamento, já avaliado anteriormente.

Note que se a interação tivesse sido significativa, poderíamos comparar os grupos no tempo “Antes” assim:

```
# Comparação dos grupos apenas no tempo "Antes"
dados_antes <- subset(dados_long, Tempo == "Antes")

# ANOVA para comparar tratamentos no pré-teste
modelo_antes <- aov(PAM ~ Grupo, data = dados_antes)
summary(modelo_antes)
```

```
##              Df Sum Sq Mean Sq F value    Pr(>F)
## Grupo          1   3174    3174    16.72 0.000486 ***
## Residuals     22   4177     190
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```


Parte 3: Análise utilizando modelo marginal de efeito fixo com estrutura da matriz de covariâncias/correlações:

- (8) (2 pontos) Utilizando o comando `gls` do pacote `nlme`, ajuste um modelo marginal de efeito fixo que inclua os efeitos principais de tempo (Pré e Pós) e de grupo (indometacina e nifedipina) e a interação entre tempo e grupo, considerando a simetria composta como estrutura da matriz de correlações. Após o ajuste do modelo, analisando o p-valor associado a cada estimativa dos parâmetros do modelo, quais conclusões podemos obter a respeito do efeito de interação entre tratamento e tempo e dos efeitos principais (tratamento e tempo)?

Solução:

```
library(ggplot2)
library(plyr)
library(car)
library(nlme)
# Supondo que 'dados' já esteja carregado
library(tidyr)

dados_long <- pivot_longer(dados, cols = c(Antes, Depois),
                           names_to = "Tempo", values_to = "PAM")

# Ajuste dos fatores
dados_long$Tempo <- factor(dados_long$Tempo, levels = c("Antes", "Depois"))
dados_long$Grupo <- factor(dados_long$Grupo)
dados_long$Cão <- factor(dados_long$Cão)

library(nlme)

modelo_gls <- gls(PAM ~ Grupo * Tempo,
                  correlation = corCompSymm(form = ~ 1 | Cão),
                  data = dados_long)

summary(modelo_gls)
```

```
## Generalized least squares fit by REML
##   Model: PAM ~ Grupo * Tempo
##   Data: dados_long
##       AIC      BIC    logLik
##  347.9803 358.6854 -167.9901
##
## Correlation Structure: Compound symmetry
## Formula: ~1 | Cão
## Parameter estimate(s):
##      Rho
## 0.8623533
##
## Coefficients:
##                                     Value Std.Error   t-value p-value
## (Intercept)                   117.33333   3.990519  29.403025  0.0000
## Gruponifedipina                -23.00000   5.643446  -4.075524  0.0002
```

```

## TempoDepois          -16.66667  2.093762 -7.960154  0.0000
## Gruponifedipina:TempoDepois -0.66667  2.961026 -0.225147  0.8229
##
## Correlation:
##              (Intr) Grpnfd TmpDps
## Gruponifedipina      -0.707
## TempoDepois          -0.262  0.186
## Gruponifedipina:TempoDepois  0.186 -0.262 -0.707
##
## Standardized residuals:
##      Min      Q1      Med      Q3      Max
## -1.83261957 -0.60886374 -0.06028354  0.48829666  2.26666104
##
## Residual standard error: 13.82356
## Degrees of freedom: 48 total; 44 residual

```

Conclusões:

1. Interação grupo \times tempo: – Não foi significativa ($p = 0.8229$), o que indica que a redução na PAM com MgSO foi semelhante entre os grupos. – Os perfis de resposta ao tempo são paralelos.
2. Efeito principal de tratamento (grupo): – Foi significativo ($p = 0.0002$). – O grupo nifedipina apresentou PAM significativamente menor que o grupo indometacina no pré-teste.
3. Efeito principal de tempo: – Foi significativo ($p < 0.001$). – Ou seja, houve uma redução significativa da pressão arterial média após o uso de MgSO₄, independentemente do tratamento prévio.

Portanto, o modelo marginal com estrutura de simetria composta revelou que ambos os tratamentos levaram a uma redução significativa da pressão arterial após o uso de MgSO₄ (efeito de tempo), sendo que o grupo nifedipina já apresentava valores médios mais baixos de PAM. Contudo, não houve interação significativa, o que sugere que o efeito do tempo foi similar nos dois grupos.