MAT02035 - Modelos para dados correlacionados

Modelos lineares de efeitos mistos

Rodrigo Citton P. dos Reis
citton.padilha@ufrgs.br

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Matemática e Estatística
Departamento de Estatística

Porto Alegre, 2019

Introdução

- Nas aulas anteriores introduzimos modelos para dados longitudinais em que **mudanças na resposta média**, e as suas relações com covariáveis, podem ser expressas como

$$\mathrm{E}\left(Y_i|X_i\right) = X_i\beta.$$

- Nosso objetivo principal tem sido a inferência sobre os **parâmetros populacionais** de regressão β.
- Ainda, discutimos como a especificação deste modelo de regressão para dados longitudinais podem ser completada através de suposições adicionais a respeito da **estrutura** de $\mathrm{Cov}\left(Y_i|X_i\right) = \mathrm{Cov}\left(e_i\right) = \Sigma_i$.
- Nesta aula nós vamos considerar uma abordagem **alternativa**, mas proximamente relacionada, para analisar dados longitudinais utilizando **modelos lineares de efeitos mistos**.

Introdução

- **Ideia básica:** algum subconjunto dos parâmetros de regressão **varia aleatoriamente** de um indivíduo para outro, respondendo assim por **fontes de heterogeneidade** natural **na população**.
- **Característica distintiva:** a resposta média é modelada como uma combinação de **características da população** β (efeitos fixos), que se supõe serem compartilhadas por todos os indivíduos, e **efeitos indivíduo-específicos** (efeitos aleatórios) que são exclusivos para um indivíduo em particular.
  - O termo misto é usado neste contexto para denotar que o modelo contém efeitos fixos e aleatórios.

Introdução

- Apesar de ser uma combinação de efeitos populacionais e individuais, o modelo linear de efeitos mistos nos conduz a um modelo para a resposta média marginal (média sobre a distribuição dos efeitos aleatórios) que pode ser expresso na forma familiar

$$\mathrm{E}\left(Y_i|X_i\right) = X_i\beta.$$

- No entanto, a introdução de efeitos aleatórios induz covariância entre as respostas e $\mathrm{Cov}\left(Y_i|X_i\right) = \Sigma_i$ possui uma estrutura de efeitos aleatórios distinta.
  - Os modelos lineares de efeitos mistos distinguem explicitamente as fontes de variação **entre indivíduos** e **intra-indivíduo**.
- Além disso, a estrutura de covariância de efeitos aleatórios induzida pode frequentemente ser descrita com relativamente **poucos parâmetros**, independentemente do número e do momento das ocasiões de medição.

Introdução

Comentários

1. Permitem a análise de **fontes de variação** entre indivíduos e intra-indivíduo nas respostas longitudinais.
2. Também é possível **prever** como as **trajetórias** de resposta **individuais** mudam ao longo do tempo.
   - Ex: trajetórias de crescimentos individuais.
3. **Flexibilidade** em acomodar qualquer grau de **desbalanceamento** nos dados longitudinais, juntamente com sua capacidade de **explicar a covariância** entre as medidas repetidas **de maneira** relativamente **parcimoniosa**.

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório

- Neste modelo, presume-se que cada indivíduo tenha um nível de resposta subjacente que persista ao longo do tempo

$$Y_{ij} = X'_{ij}\beta + b_i + \epsilon_{ij}, \tag{1}$$

em que b_i é o **efeito individual aleatório** e ϵ_{ij} é o erro amostral (ou de medição).

- b_i e ϵ_{ij} são ambos assumidos serem aleatórios, independentes um do outro, com média zero, e com variâncias, $\mathrm{Var}\left(b_i\right) = \sigma_b^2$ e $\mathrm{Var}\left(\epsilon_{ij}\right) = \sigma^2$, respectivamente.
- Observe que este modelo descreve a trajetória média da resposta ao longo do tempo para qualquer indivíduo (média condicional), $\mathrm{E}\left(Y_{ij}|b_i\right) = X'_{ij}\beta + b_i$, além do perfil médio de resposta na população (média marginal), $\mathrm{E}\left(Y_{ij}\right) = X'_{ij}\beta$, em que a média é com respeito a todos os indivíduos da população.

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório

- Os erros de medição ou amostragem em (1) são indicados por ϵ_{ij} (epsilon) e não e_{ij}.
  - Essa alteração na notação é intencional e reflete diferenças nas interpretações de ϵ_{ij} e e_{ij}.
- Nas aulas anteriores, o erro e_{ij} **representa** o desvio de Y_{ij} da resposta média na população, $X_{ij}'\beta$.
- Nesta aula, o erro intra-indivíduo ϵ_{ij} representa o desvio de Y_{ij} da resposta média específica do sujeito, $X_{ij}'\beta + b_i$.
  - Os erros aleatórios, e_{ij}, foram **decompostos** em dois componentes aleatórios, $e_{ij} = b_i + \epsilon_{ij}$, um componente entre indivíduos e um componente intra-indivíduo.

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório

Interpretação dos parâmetros no modelo (1)

- Os parâmetros de regressão β descreve padrões de mudança na resposta média ao longo do tempo (e suas relações com covariáveis) na população de interesse;
- Os b_i descreve como a tendência ao longo do tempo para i-ésimo indivíduo desvia da média da população.
  - b_i representa o desvio de um indivíduo do intercepto da média da população, depois que os efeitos das covariáveis foram contabilizados.
  - Quando combinado com os efeitos fixos, b_i descreve a trajetória média da resposta ao longo do tempo para qualquer indivíduo.

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório

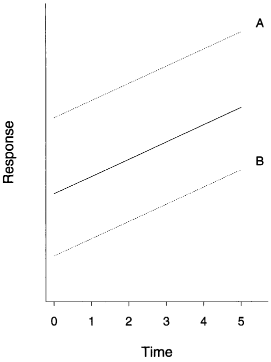
- Essa interpretação é aparente se expressarmos o modelo dado por (8.1) como

$$
\begin{aligned}
Y_{ij} &= X_{ij}'\beta + b_i + \epsilon_{ij} \\
&= \beta_1 X_{ij1} + \beta_2 X_{ij2} + \ldots + \beta_p X_{ijp} + b_i + \epsilon_{ij} \\
&= \beta_1 + \beta_2 X_{ij2} + \ldots + \beta_p X_{ijp} + b_i + \epsilon_{ij} \\
&= (\beta_1 + b_i) + \beta_2 X_{ij2} + \ldots + \beta_p X_{ijp} + \epsilon_{ij},
\end{aligned}
$$

em que $X_{ij1} = 1$ para todo i e j, e β_1 é um termo de intercepto fixo no modelo.

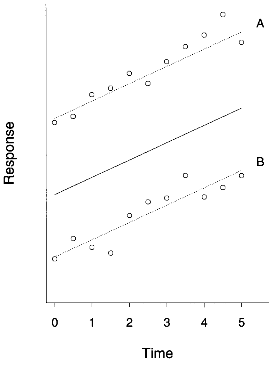
- Como a média do efeito aleatório b_i é assumida como zero, b_i representa o desvio do i-ésimo intercepto do indivíduo $(\beta_1 + b_i)$ do intercepto da população, β_1.

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório



- O indivíduo A responde "mais alto" que a média da população e, portanto, possui um b_i positivo.
- O indivíduo B responde "mais baixo" que a média da população e tem um b_i negativo.

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório



- A inclusão dos erros de medição, ϵ_{ij}, permite a resposta em qualquer ocasião variar aleatoriamente acima e abaixo das trajetórias indivíduo-específicas.

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório

- Considere a covariância marginal entre as medidas repetidas no mesmo indivíduo.
- Quando calculada a média dos efeitos específicos do indivíduo, a média marginal de Y_{ij} é dada por

$$\mathrm{E}\left(Y_{ij}\right) = \mu_{ij} = X_{ij}'\beta.$$

- A **covariância marginal** entre Y_{ij} é definida em termos de desvios de Y_{ij} da média marginal μ_{ij}.
  - Por exemplo, na última Figura, esses desvios são positivos em todas as ocasiões de medição para o indivíduo A e negativos em todas as ocasiões de medição para o indivíduo B, indicando uma forte correlação positiva (marginalmente) entre as respostas ao longo do tempo.

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório

- Para o modelo com interceptos aleatórios, a variância marginal de cada resposta é dada por

$$
\begin{aligned}
\text{Var}\left(Y_{ij}\right) &= \text{Var}\left(X_{ij}'\beta + b_i + \epsilon_{ij}\right) \\
&= \text{Var}\left(b_i + \epsilon_{ij}\right) \\
&= \text{Var}\left(b_i\right) + \text{Var}\left(\epsilon_{ij}\right) \\
&= \sigma_b^2 + \sigma^2.
\end{aligned}
$$

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório

- Similarmente, a covariância marginal entre qualquer par de respostas Y_{ij} e Y_{ik} é dada por

$$\begin{aligned}
\mathrm{Cov}\left(Y_{ij}, Y_{ik}\right) &= \mathrm{Cov}\left(X_{ij}'\beta + b_i + \epsilon_{ij}, X_{ik}'\beta + b_i + \epsilon_{ik}\right) \\
&= \mathrm{Cov}\left(b_i + \epsilon_{ij}, b_i + \epsilon_{ik}\right) \\
&= \mathrm{Cov}\left(b_i, b_i\right) + \mathrm{Cov}\left(b_i, \epsilon_{ik}\right) + \mathrm{Cov}\left(\epsilon_{ij}, b_i\right) + \mathrm{Cov}\left(\epsilon_{ij}, \epsilon_{ik}\right) \\
&= \mathrm{Var}\left(b_i\right) \\
&= \sigma_b^2.
\end{aligned}$$

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório

Assim, a matriz de covariância marginal das medidas repetidas tem o seguinte padrão de **simetria composta**:

$$\text{Cov}\left(Y_i\right) = \begin{pmatrix} \sigma_b^2 + \sigma^2 & \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 + \sigma^2 & \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma_b^2 + \sigma^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 + \sigma^2 \end{pmatrix}.$$

Exemplo: o modelo de intercepto aleatório

- Dado que a covariância entre qualquer par de medidas repetidas é σ_b^2, a correlação é

$$\text{Corr}\left(Y_{ij}, Y_{ik}\right) = \frac{\sigma_b^2}{\sigma_b^2 + \sigma^2}.$$

- Essa expressão simples para a correlação enfatiza um aspecto importante dos modelos de efeitos mistos: a introdução de um efeito individual aleatório, b_i, pode ser visto como induzir correlação entre as medidas repetidas.
- Embora o modelo de interceptos aleatórios seja o exemplo mais simples de um modelo linear de efeitos mistos, e a estrutura de covariância resultante geralmente não é apropriada para dados longitudinais, as ideias básicas podem ser generalizadas para fornecer um modelo muito versátil para a análise de dados longitudinais.

Extensão: Modelo de intercepto e inclinação aleatórios

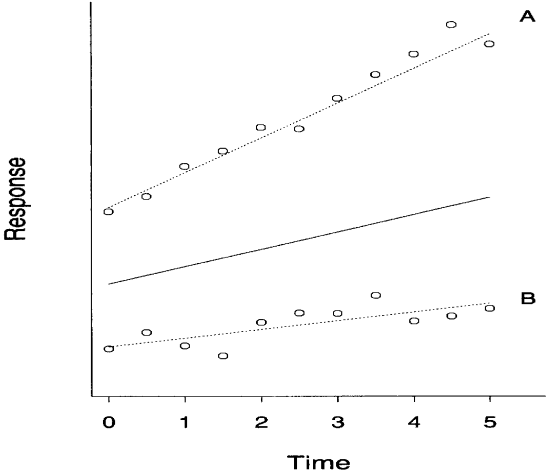
- Considere um modelo com interceptos e inclinações que variam aleatoriamente entre indivíduos,

$$Y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 t_{ij} + b_{1i} + b_{2i} t_{ij} + \epsilon_{ij},\ j = 1, \ldots, n_i,$$

em que t_{ij} indica o tempo da j-ésima resposta no i-ésimo indivíduo.

- Este modelo postula que os indivíduos variam não apenas no nível de resposta da linha de base (quando $t_{i1} = 0$), mas também em termos de alterações na resposta ao longo do tempo.
- Os efeitos das covariáveis (por exemplo, devido a tratamentos, exposições) podem ser incorporados permitindo que a média de interceptos e inclinações dependa das covariáveis.

Modelo de intercepto e inclinação aleatórios



Modelo de intercepto e inclinação aleatórios

Por exemplo, considere o estudo de dois grupos comparando um tratamento e um grupo controle:

$$Y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 t_{ij} + \beta_3 \mathrm{trt}_i + \beta_4 t_{ij} \times \mathrm{trt}_i + b_{1i} + b_{2i} t_{ij} + \epsilon_{ij},$$

em que $\mathrm{trt}_i = 1$ se o i-ésimo indivíduo é atribuído ao grupo de tratamento e $\mathrm{trt}_i = 0$ caso contrário.

- O modelo pode ser reexpresso da seguinte maneira para o grupo controle e o grupo de tratamento, respectivamente:
  - $\mathbf{trt} = \mathbf{0}$: $Y_{ij} = (\beta_1 + b_{1i}) + (\beta_2 + b_{2i}) t_{ij} + \epsilon_{ij}$,
  - $\mathbf{trt} = \mathbf{1}$: $Yij = Y_{ij} = (\beta_1 + \beta_3 + b_{1i}) + (\beta_2 + \beta_4 + b_{2i}) t_{ij} + \epsilon_{ij}$.

Modelo de intercepto e inclinação aleatórios

- considere a covariância induzida pela introdução de interceptos e inclinações aleatórios.
  - Assumindo $b_{1i} \sim N(0, \sigma^2_{b_1})$, $b_{2i} \sim N(0, \sigma^2_{b_2})$ (com $\text{Cov}\,(b_{1i}, b_{2i}) = \sigma_{b_1,b_2}$) e $\epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$, então

$$
\begin{aligned}
\text{Var}\,(Y_{ij}) &= \text{Var}\,(b_{1i} + b_{2i}t_{ij} + \epsilon_{ij}) \\
&= \text{Var}\,(b_{1i}) + 2t_{ij}\text{Cov}\,(b_{1i}, b_{2i}) + t^2_{ij}\text{Var}\,(b_{2i}) + \text{Var}\,(\epsilon_{ij}) \\
&= \sigma^2_{b_1} + 2t_{ij}\sigma_{b_1,b_2} + t^2_{ij}\sigma^2_{b_2} + \sigma^2.
\end{aligned}
$$

- Da mesma forma, pode ser demonstrado **(para casa!)** que

$$\text{Cov}\,(Y_{ij}, Y_{ik}) = \sigma^2_{b_1} + (t_{ij} + t_{ik})\sigma_{b_1,b_2} + t_{ij}t_{ik}\sigma^2_{b_2}.$$

- Neste modelo, as variâncias e correlações (covariância) são expressas como uma **função explícita do tempo**, t_{ij}.

Modelo linear de efeitos mistos

- Pode permitir que qualquer subconjunto dos parâmetros de regressão varie aleatoriamente.
- Usando a notação vetorial, o modelo linear de efeitos mistos pode ser expresso como

$$Y_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i + \epsilon_{ij},$$

em que b_i é um vetor $(q \times 1)$ de efeitos aleatórios e Z_{ij} é o vetor de covariáveis que ligam os efeitos aleatórios a Y_{ij}.

Modelo linear de efeitos mistos

- **Nota:** os componentes de Z_{ij} são um **subconjunto das covariáveis** em X_{ij} (ou seja, $q \leq p$).
- Por exemplo, considere o modelo de interceptos e inclinações aleatórios apresentado anteriormente,

$$Y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 t_{ij} + \beta_3 \mathrm{trt}_i + \beta_4 t_{ij} \times \mathrm{trt}_i + b_{1i} + b_{2i} t_{ij} + \epsilon_{ij}.$$

- Neste modelo, $X'_{ij} = [1 \quad t_{ij} \quad \mathrm{trt}_i \quad t_{ij} * \mathrm{trt}_{ij}]$ e $Z'_{ij} = [1 \quad t_{ij}]$.

Modelo linear de efeitos mistos

- Em geral, qualquer componente pode variar aleatoriamente simplesmente incluindo a covariável correspondente em Z_{ij}.
- Supõe-se que os efeitos aleatórios, b_i, tenham uma distribuição normal multivariada com média zero e matriz de covariância denotada por G,

$$b_i \sim N(0, G).$$

- Por exemplo, no modelo de intercepto e inclinação aleatórios,

$$Y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 t_{ij} + \beta_3 \mathrm{trt}_i + \beta_4 t_{ij} \times \mathrm{trt}_i + b_{1i} + b_{2i} t_{ij} + \epsilon_{ij}.$$

G é uma matriz 2×2 com componentes únicos $g_{11} = \mathrm{Var}\left(b_{1i}\right)$, $g_{12} = \mathrm{Cov}\left(b_{1i}, b_{2i}\right)$ e $g_{22} = \mathrm{Var}\left(b_{2i}\right)$.

Modelo linear de efeitos mistos

- Supõe-se que os erros intra-individual, ϵ_{ij}, tenham uma distribuição normal multivariada com média zero e matriz de covariância denotada por R_i,

$$\epsilon_{ij} \sim N(0, R_i).$$

- **Nota:** geralmente, assume-se que $R_i = \sigma^2 I$, em que I é uma matriz identidade $(n_i \times n_i)$.
- Ou seja, quando $R_i = \sigma^2 I$, os erros ϵ_{ij} dentro de um indivíduo **não são correlacionados**, com variância homogênea.
  - "suposição de **independência condicional**".
- Em princípio, um modelo **estruturado** para R_i pode ser assumido, por exemplo, AR(1).

Médias condicionais e marginais

- No modelo linear de efeitos mistos,

$$Y_{ij} = X_{ij}'\beta + Z_{ij}'b_i + \epsilon_{ij},$$

existe uma distinção importante entre a **média condicional**,

$$\mathrm{E}\left(Y_{ij}|X_{ij}, b_i\right) = X_{ij}'\beta + Z_{ij}'b_i,$$

e a **média marginal**,

$$E(Y_{ij}|X_{ij}) = X_{ij}'\beta.$$

- A primeira descreve a resposta média para um indivíduo, o último descreve a resposta média calculada sobre os indivíduos.

Médias condicionais e marginais

A distinção entre as médias condicional e marginal é melhor compreendida com um exemplo simples.

- Considere o modelo simples de intercepto e inclinação aleatórios,

$$Y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 t_{ij} + b_{1i} + b_{2i} t_{ij} + \epsilon_{ij}.$$

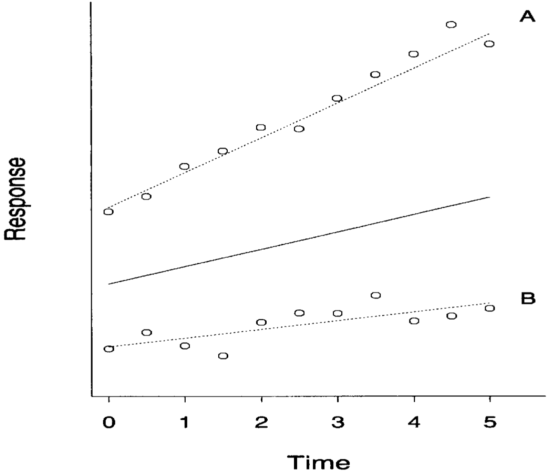
- Nesse modelo, podemos distinguir a média condicional de um indivíduo,

$$\mathrm{E}\left(Y_{ij} | b_{1i}, b_{2i}\right) = \beta_1 + \beta_2 t_{ij} + b_{1i} + b_{2i} t_{ij},$$

e a média marginal média dos indivíduos,

$$\mathrm{E}\left(Y_{ij}\right) = \beta_1 + \beta_2 t_{ij}.$$

Médias condicionais e marginais



Covariância condicional e marginal

- A variância e covariância também podem ser definidas em relação às médias condicionais e marginais.
- No modelo de efeitos lineares mistos,

$$Y_{ij} = X_{ij}'\beta + Z_{ij}'b_i + \epsilon_{ij},$$

a variância condicional, $\mathrm{Var}\left(Y_{ij}|X_{ij}, b_i\right) = \mathrm{Var}\left(\epsilon_{ij}\right) = \sigma^2$ (quando $R_i = \sigma^2 I$).

- Em contraste, a covariância marginal do vetor de respostas Y_i é

$$\mathrm{Cov}\left(Y_i|X_i\right) = Z_i G Z_i' + R_i = Z_i G Z_i' + \sigma^2 I:$$

- **Nota:** Essa matriz possui elementos fora da diagonal diferentes de zero (isto é, a introdução de efeitos aleatórios, b_i, induz correlação marginalmente entre os Y_i).

Covariância condicional e marginal

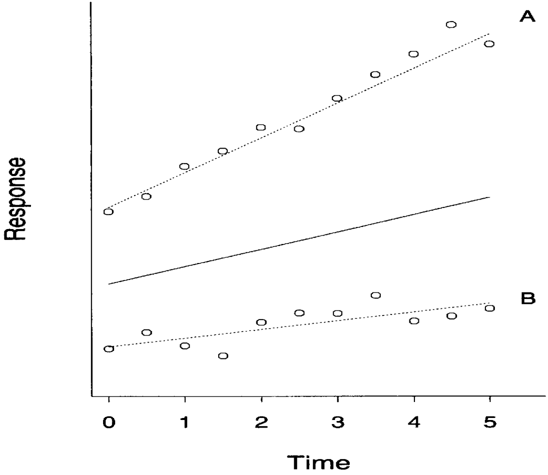
- A distinção entre (co)variâncias condicional e marginal é melhor compreendida considerando o modelo simples de intercepto e inclinação aleatórios,

$$Y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 t_{ij} + b_{1i} + b_{2i} t_{ij} + \epsilon_{ij}.$$

- A variância condicional, $\text{Var}\left(Y_{ij} | b_{1i}, b_{2i}\right) = \text{Var}\left(\epsilon_{ij}\right) = \sigma^2$, descreve a variância nas observações de um indivíduo em torno de sua média indivíduo-específica.
- A covariância marginal descreve a (co)variância das observações em relação à média marginal:

$$\begin{aligned} \text{Var}\left(Y_{ij}\right) &= \sigma^2_{b_1} + 2 t_{ij} \sigma_{b_1, b_2} + t_{ij}^2 \sigma^2_{b_2} + \sigma^2, \\ \text{Cov}\left(Y_{ij}, Y_{ik}\right) &= \sigma^2_{b_1} + (t_{ij} + t_{ik}) \sigma_{b_1, b_2} + t_{ij} t_{ik} \sigma^2_{b_2}. \end{aligned}$$

Covariância condicional e marginal



Estimação: máxima verossimilhança

- Estimador de máxima verossimilhança de $\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_p$ é o estimador de **mínimos quadrados generalizados** (MQG) e depende da covariância marginal entre as medidas repetidas.
- Em geral, não há expressão simples para o estimador de máxima verossimilhança dos componentes de covariância – G e σ^2 (ou R) – requer técnicas iterativas.
- Porque a estimativa de covariância de máxima verossimilhança é enviesada em amostras pequenas, usa-se a estimação de máxima verossimilhança restrita (REML).

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

- Indivíduos foram designados para um dos dois programas de levantamento de peso para aumentar a força muscular.
- Tratamento 1: o número de repetições dos exercícios foi aumentado à medida que os indivíduos se tornaram mais fortes.
- Tratamento 2: o número de repetições foi mantido constante, mas a quantidade de peso foi aumentada à medida que os indivíduos se tornaram mais fortes.
- As medidas de força corporal foram realizadas na linha de base e nos dias 2, 4, 6, 8, 10 e 12.
- Concentramo-nos apenas nas medidas de força obtidas na linha de base (ou no dia 0) e nos dias 4, 6, 8 e 12.

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

```r
# ----------------------------------------------------
# Carregando pacotes do R
library(here)
library(haven)
library(tidyr)
library(ggplot2)
library(dplyr)
# ----------------------------------------------------
# Carregando o arquivo de dados
af <- read_dta(
  file = here::here("data", "exercise.dta"))
af
```

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

```
## # A tibble: 37 x 9
##        id group    y0    y2    y4    y6    y8   y10   y12
##     <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl>
##  1      1     1    79    NA    79    80    80    78    80
##  2      2     1    83    83    85    85    86    87    87
##  3      3     1    81    83    82    82    83    83    82
##  4      4     1    81    81    81    82    82    83    81
##  5      5     1    80    81    82    82    82    NA    86
##  6      6     1    76    76    76    76    76    76    75
##  7      7     1    81    84    83    83    85    85    85
##  8      8     1    77    78    79    79    81    82    81
##  9      9     1    84    85    87    89    NA    NA    86
## 10     10     1    74    75    78    78    79    78    78
## # ... with 27 more rows
```

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

```
names(af)[which(names(af) == "group")] <- "trt"
af.longo <- gather(data = af,
                        key = "tempo",
                        value = "fc", -id, -trt)
af.longo
```

```
## # A tibble: 259 x 4
##        id   trt tempo    fc
##     <dbl> <dbl> <chr> <dbl>
##  1      1     1 y0       79
##  2      2     1 y0       83
##  3      3     1 y0       81
##  4      4     1 y0       81
##  5      5     1 y0       80
##  6      6     1 y0       76
##  7      7     1 y0       81
```

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

```
## 8      8      1 y0        77
## 9      9      1 y0        84
## 10    10      1 y0        74
## # ... with 249 more rows
```

```
af.longo <- subset(af.longo, tempo != "y2" & tempo != "y10")

af.longo$dia <- factor(af.longo$tempo,
                       labels = c(0, 12, 4, 6, 8))
af.longo$dia <- factor(af.longo$dia,
                       levels = c("0", "4", "6", "8", "12"))
af.longo$tempo <- as.numeric(
  as.character(af.longo$dia))
af.longo$trt <- factor(af.longo$trt)
af.longo
```

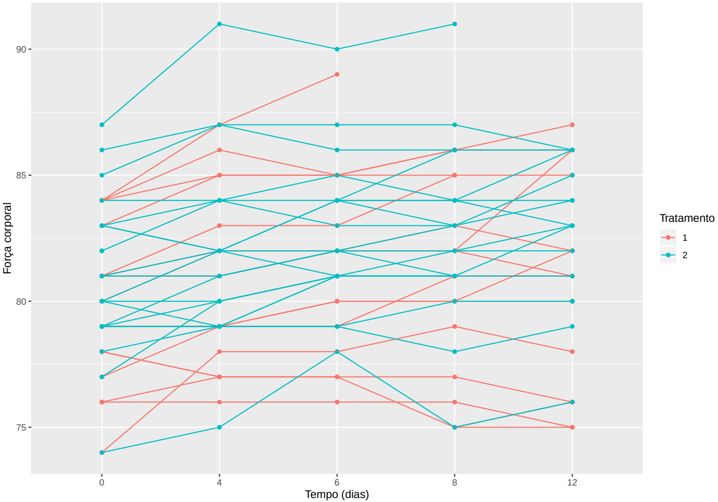
Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

```
## # A tibble: 185 x 5
##        id trt   tempo    fc dia
##     <dbl> <fct> <dbl> <dbl> <fct>
##  1      1 1         0    79 0
##  2      2 1         0    83 0
##  3      3 1         0    81 0
##  4      4 1         0    81 0
##  5      5 1         0    80 0
##  6      6 1         0    76 0
##  7      7 1         0    81 0
##  8      8 1         0    77 0
##  9      9 1         0    84 0
## 10     10 1         0    74 0
## # ... with 175 more rows
```

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

```r
p <- ggplot(data = af.longo,
            mapping = aes(x = dia, y = fc,
                          group = id, colour = trt)) +
  geom_point() +
  geom_line() +
  labs(x = "Tempo (dias)",
       y = "Força corporal",
       colour = "Tratamento")
p + theme_gray()
```

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício



Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

```
library(dplyr)

af.resumo <- af.longo %>%
  group_by(trt, dia) %>%
  summarise(fc.m = mean(fc, na.rm = T)) %>%
  mutate(dia = as.numeric(as.character(dia)))

p <- ggplot(data = af.resumo,
            mapping = aes(x = dia,
                          y = fc.m,
                          colour = trt)) +
  geom_point() +
  geom_line() +
  labs(x = "Tempo (dias)",
       y = "Força corporal",
       colour = "Tratamento")
p
```

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

- Considere um modelo com intercepto e inclinação que variam aleatoriamente entre os indivíduos, e que permita que os valores médios do intercepto e da inclinação sejam diferentes nos dois grupos de tratamento.
- Para esse modelo, use o seguinte código:

```
af.longo <- as.data.frame(af.longo)
library(nlme)
mod1 <- lme(fc ~ trt*tempo,
            random = ~ 1 + tempo | id,
            na.action = na.omit,
            data = af.longo)
```

Exemplo: Ensaio de Terapia por Exercício

- Com base nas estimativas dos efeitos fixos:
  - a taxa constante de aumento de força no grupo 1 é de 0,135 por dia
  - a taxa constante de aumento de força no grupo 2 é de 0,173 (0,35 + 0,038) por dia a diferença entre essas duas taxas, 0,038 (EP = 0,064) não é estatisticamente significante.
- Não parece haver diferenças entre os dois grupos em seu padrão de aumento de força.
- **Exercício:** ajuste o modelo de intercepto aleatório para os mesmos dados.

Bons estudos!