

Revisitando modelos não-lineares com efeitos mistos

Cibele M. Russo (ICMC USP, São Carlos)

<https://www.researchgate.net/profile/Cibele-Russo>

<https://github.com/cibelerusso/Palestras>

Omega Talks, Março de 2024

- **Modelos não lineares**
- **Modelos não lineares com efeitos mistos**
 1. Interpretação dos efeitos aleatórios;
 2. Estimação no modelo não linear com efeitos mistos;
 3. Análise de diagnóstico;
 4. Testes de hipóteses para componentes de variância;
 5. Desafios futuros.

Modelos não lineares

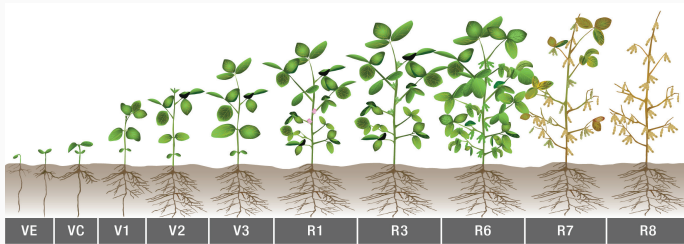
Um modelo não linear para observações **independentes** é dado por

$$Y_i = f(\beta, \mathbf{X}_i) + \epsilon_i, i = 1, \dots, n,$$

com

- Y_i é a variável resposta (v. aleatória).
- $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)^\top$ vetor de parâmetros desconhecidos,
- f é uma função de β e \mathbf{X}_i , não linear em β ,
- \mathbf{X}_i é vetor de variáveis explicativas com valores conhecidos (v. não aleatória),
- ϵ_i é o erro aleatório,
- Suposição usual: $\epsilon_i \stackrel{i.i.d.}{\sim} N(\mathbf{0}, \sigma^2)$.

Motivação: Curvas de crescimento de plantas



Source: University of Illinois, 1999

Peso médio das folhas da planta (g) x tempo após o plantio (dias).

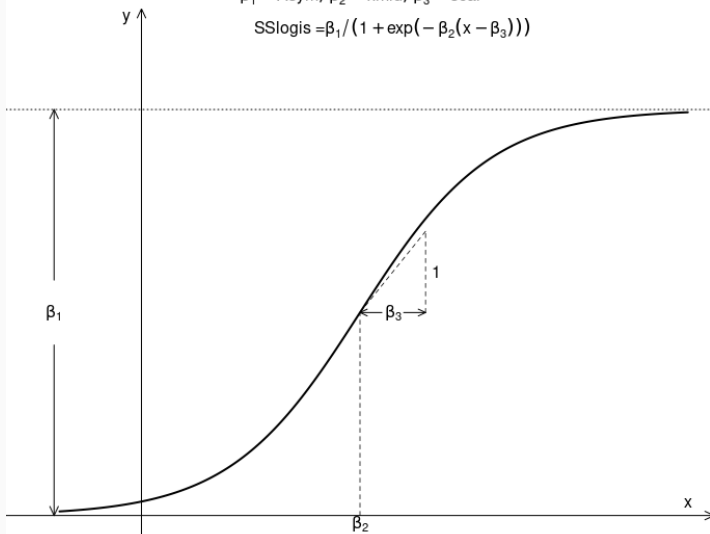
Fonte da figura: <https://www.krugerseed.com/en-us/agronomy-library/soybean-growth-stages.html>

Exemplo: Modelo de crescimento logístico

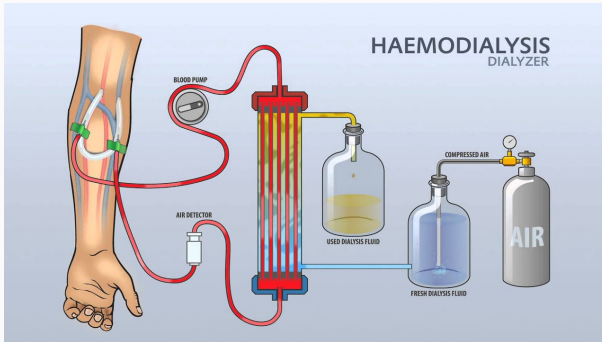
Modelo logístico de três parâmetros - Função SSlogis

$\beta_1 = \text{Asym}$, $\beta_2 = \text{xmid}$, $\beta_3 = \text{scal}$

$$\text{SSlogis} = \beta_1 / (1 + \exp(-\beta_2(x - \beta_3)))$$



Motivação: Dados de hemodiálise



**Taxa de ultrafiltração do dialisador (mL/h) x pressão da
transmembrana (dmHg)**

Fonte da figura :

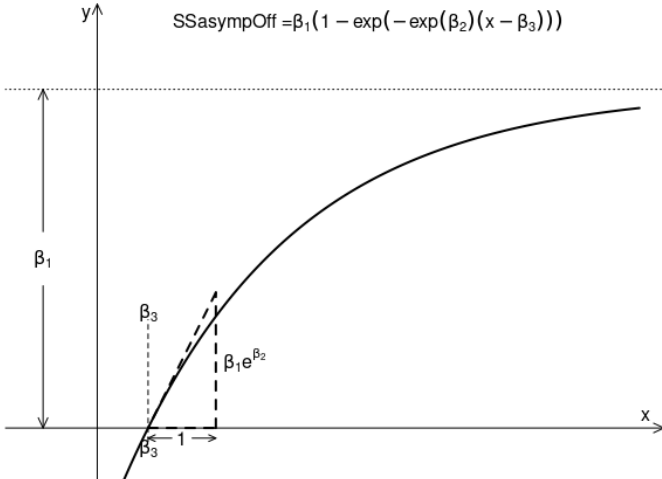
<https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=9uCsTbfpN64>

Exemplo: Modelo assintótico com um offset

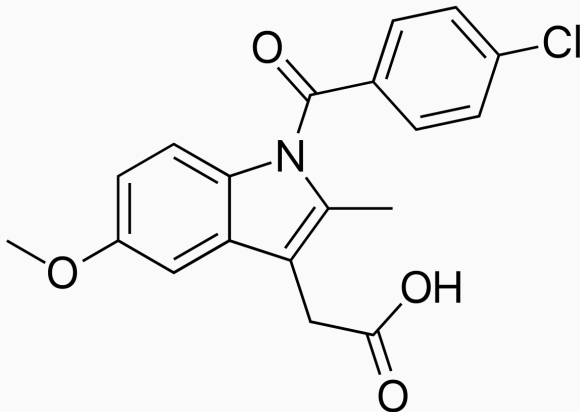
Modelo de regressão assintótica com Offset (deslocamento)

$$\beta_1 = \text{Asym}, \beta_2 = \text{lrc}, \beta_3 = \text{c0}$$

$$SS_{asympOff} = \beta_1 (1 - \exp(-\exp(\beta_2)(x - \beta_3)))$$



Farmacocinética do antiinflamatório indometacina

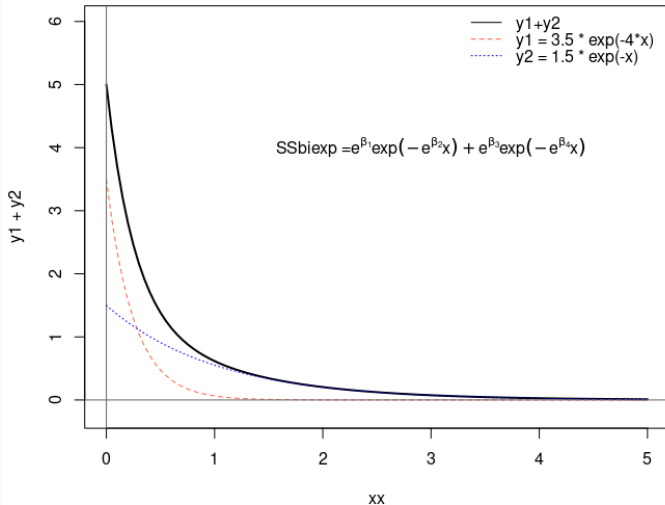


**Concentrações plasmáticas de indometacina (mcg/ml) x
tempo no qual a amostra foi observada (h)**

Fonte da figura: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Indometacina>

Exemplo: Modelo biexponencial

Modelo biexponencial SSbiexp



Motivação: Farmacocinética do antiasmático teofilina

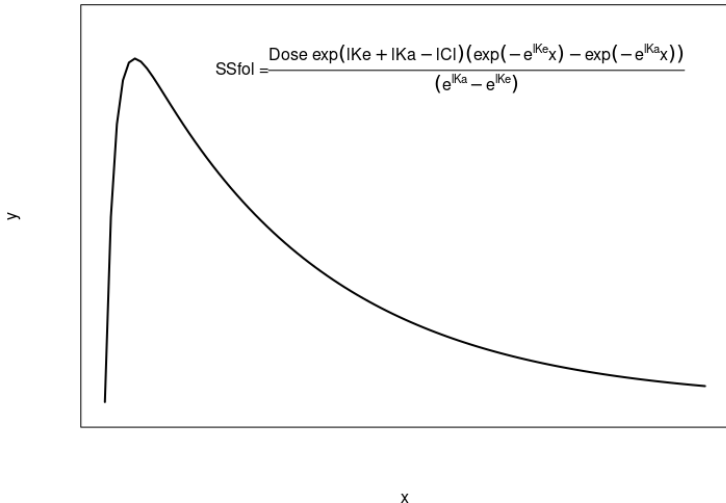


Concentração da teofilina no sangue (mg/L) x Tempo após a administração da droga (h)

Fonte da figura: <https://www.metropolisindia.com/blog/preventive-healthcare/everything-about-asthma>

Exemplo: Modelo de compartimento de 1a. ordem

Modelo de compartimento de primeira ordem SSfol



Modelos não lineares

Mesmo sem efeitos aleatórios, estimar os parâmetros nos modelos não-lineares já pode ser desafiador.

Em geral, recorre-se a métodos iterativos como

- Algoritmo de Gauss-Newton
- Algoritmo de Newton-Raphson
- Método Escore de Fisher.

Já é bem conhecido na literatura que as dos parâmetros obtidas iterativamente são bastante precisas para os parâmetros de interesse, com uma sensibilidade a chutes iniciais.

Modelos não lineares

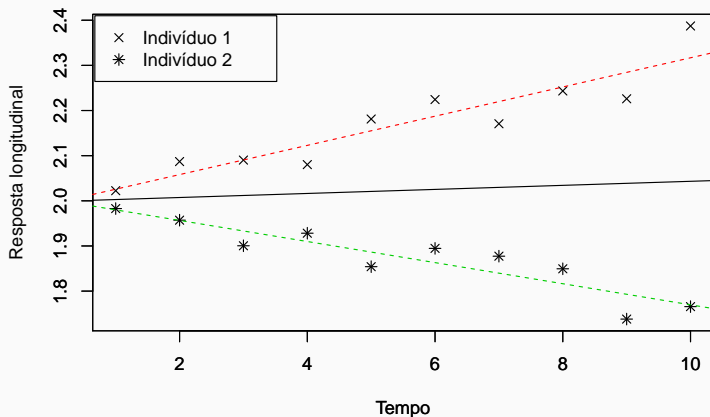
A relação não-linear tem **interpretação física**, queremos **evitar a linearização dos dados**.

Além disso, muitas vezes, problemas não lineares envolvem **dados correlacionados**.

Como considerar que o **efeito do tempo pode ser diferente** para indivíduos ou unidades experimentais diferentes?

⇒ **Modelos não-lineares com efeitos mistos**
= efeitos fixos + efeitos aleatórios.

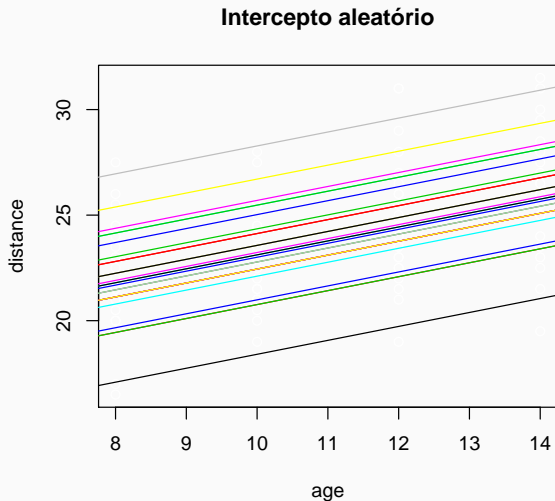
(Modelos lineares com efeitos mistos)



Medidas longitudinais

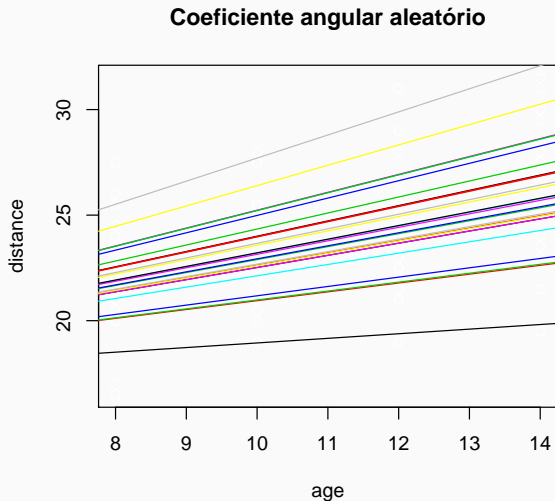
(adaptado de Rizopoulos, D. 'An Introduction to Joint Models for Longitudinal & Survival Data, with Applications in R', short course 27th IWSM, Prague.)

(Modelos lineares com intercepto aleatório)



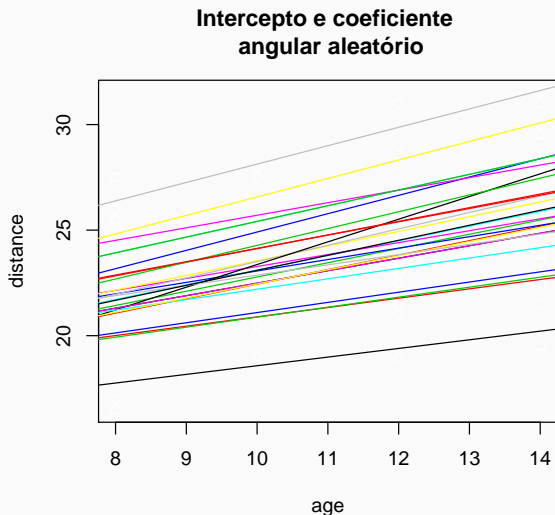
Exemplo de retas ajustadas com a inclusão de intercepto aleatório

(Modelos lineares com coeficiente angular aleatório)



Exemplo de retas ajustadas com a inclusão de coeficiente angular aleatório

(Modelos lineares com efeitos mistos)



Exemplo de retas ajustadas com a inclusão de intercepto e coeficiente angular aleatório

Modelo não linear com efeitos mistos

A forma mais intuitiva de definir um modelo não linear (multivariado) com efeitos mistos é considerar que

$$\begin{cases} \mathbf{Y}_i &= \mathbf{f}(\phi_i, \mathbf{X}_i) + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, n, \\ \phi_i &= \mathbf{A}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{b}_i, \end{cases}$$

supondo que

$$\mathbf{b}_i \sim N_q(\mathbf{0}, D)$$

$$\epsilon_i \sim N_{m_i}(\mathbf{0}, \sigma^2 I)$$

$\mathbf{b}_1, \dots, \mathbf{b}_n, \epsilon_1, \dots, \epsilon_n$ são independentes

Dificuldade: Não é possível obter o modelo marginal em forma analítica nesse caso.

Modelos não lineares com efeitos aleatórios

Outra formulação, mais geral, é dada por

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{b}_i, \mathbf{x}_i) + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, n,$$

em que $\mathbf{b}_i \sim N_r(\mathbf{0}, \mathbf{D})$ e $\epsilon_i \sim N_{m_i}(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_{m_i})$.

Dificuldade: a distribuição marginal de \mathbf{Y}_i não tem forma analítica, sendo necessário o uso de métodos de integração numérica, como métodos de quadratura por exemplo, para a obtenção de formas aproximadas para as marginais.

Modelos não lineares com efeitos aleatórios

Consideramos o modelo proposto por Vonesh e Carter (1992) e posteriormente por Russo (2010)

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}_i) + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, n,$$

- $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)^\top$ vetor de parâmetros desconhecidos,
- $\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}_i) = (f(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}_{i1}), \dots, f(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}_{im_i}))^\top$ função não linear de $\boldsymbol{\beta}$,
- \mathbf{x}_i vetor de variáveis explicativas,
- \mathbf{Z}_i matriz constante conhecida,
- $\mathbf{b}_i = (b_{i1}, \dots, b_{ir})^\top$ vetor de efeitos aleatórios não observados.

Modelos não lineares com efeitos aleatórios

Suposições:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{Y}_i \\ \mathbf{b}_i \end{bmatrix} \sim N_{m_i+r} \left\{ \begin{pmatrix} \mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}_i) \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}, \begin{bmatrix} \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^\top + \sigma^2 \mathbf{I}_{m_i} & \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \\ \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^\top & \mathbf{D} \end{bmatrix} \right\},$$

- $V_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^\top + \sigma^2 \mathbf{I}_{m_i}$ é a matriz de variâncias e covariâncias $\text{Var}(\mathbf{Y}_i)$,
- $\mathbf{D} = \mathbf{D}(\boldsymbol{\tau})$ é a matriz de variâncias e covariâncias $\text{Var}(\mathbf{b}_i)$
- $\mathbf{Z}_i \mathbf{D}$ é a matriz de variâncias e covariâncias $\text{Cov}(\mathbf{Y}_i, \mathbf{b}_i)$.

Modelo marginal: $\mathbf{Y}_i \sim N_{m_i}(\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}_i); V_i)$

Modelos não lineares com efeitos aleatórios

Possíveis expressões para \mathbf{Z}_i ($i = 1, \dots, n$) (Vonesh & Carter, 1992):

- (i) $\mathbf{Z}_i = \mathbf{1}$,
- (ii) $\mathbf{Z}_i = (\mathbf{1}, \mathbf{x}_i)$,
- (iii) $\mathbf{Z}_i = (\mathbf{1}, \mathbf{x}_i, \mathbf{x}_i^2)$, e
- (iv) modelos mistos pseudo não lineares (PNMEM), em que $\text{PNMEM}_{\beta_0\beta_1\beta_2}$ indica que

$$\mathbf{Z}_i = \left[\frac{\partial \mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}_i)}{\partial \beta_0}, \frac{\partial \mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}_i)}{\partial \beta_1}, \frac{\partial \mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}_i)}{\partial \beta_2} \right] \bigg|_{\boldsymbol{\beta}=\tilde{\boldsymbol{\beta}}},$$

em que $\tilde{\boldsymbol{\beta}}$ é a estimativa de mínimos quadrados de $\boldsymbol{\beta}$.

Modelos não-lineares elípticos para dados correlacionados

Russo (2010) propôs

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{f}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\beta}) + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i, \quad i = 1, \dots, n, \quad (1)$$

com

$$\begin{bmatrix} \mathbf{y}_i \\ \mathbf{b}_i \end{bmatrix} \sim \text{El}_{m_i+r} \left\{ \begin{pmatrix} \mathbf{f}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\beta}) \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}; \begin{bmatrix} \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^T + \sigma^2 \mathbf{I}_{m_i} & \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \\ \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^T & \mathbf{D} \end{bmatrix} \right\},$$

em que $\boldsymbol{\Sigma}_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^T + \sigma^2 \mathbf{I}_{m_i}$, $\mathbf{D} = \mathbf{D}(\boldsymbol{\tau})$, and $\mathbf{Z}_i \mathbf{D}$ são proporcionais às matrizes de variância e covariância $\text{Var}(\mathbf{y}_i)$, $\text{Var}(\mathbf{b}_i)$ e $\text{Cov}(\mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i)$, respectivamente.

O vetor de parâmetros a ser estimado é $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\beta}^\top, \sigma^2, \boldsymbol{\tau}^\top)^\top$.

O modelo marginal pode ser facilmente obtido

$\mathbf{y}_i \sim \text{El}_{m_i}(\mathbf{f}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\beta}); \boldsymbol{\Sigma}_i)$.

Modelos não lineares elípticos com efeitos aleatórios

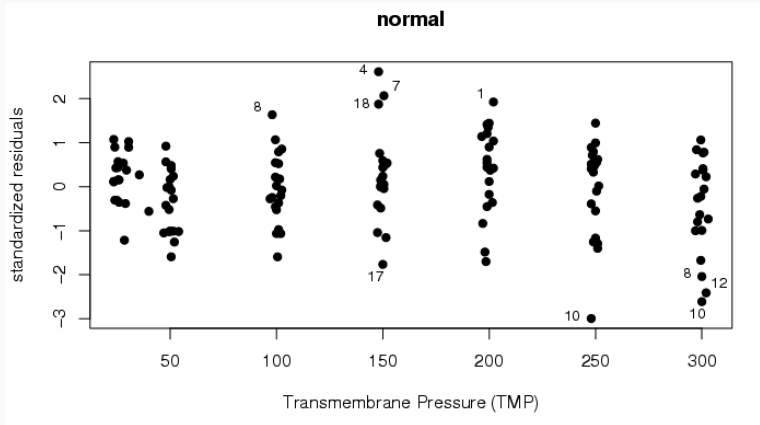
Vantagens da abordagem considerada:

- Possibilidade de introdução da **correlação intragrupo** sem necessidade de integração numérica para obtenção do modelo marginal;
- Preserva a média do modelo hierárquico;
- **Estimativas robustas** de parâmetros acomodando observações “grandes” sob erros de cauda pesada: escolha do modelo via critérios de informação;
- Derivação direta de Bayes empírico para estimar os efeitos aleatórios.

Desvantagem:

- Os efeitos aleatórios não têm a mesma interpretação que os efeitos fixos.

Possível justificativa: Resíduos no modelo normal



Análise de diagnóstico via resíduos no modelo não-linear normal
com efeitos mistos

Para obter estimativas de máxima verossimilhança de β e $\gamma = (\sigma^2, \tau^\top)^\top$ podemos utilizar o algoritmo escore de Fisher, que é do tipo

$$\beta^{(m+1)} = \beta^{(m)} + \left\{ \sum_{i=1}^n \frac{4d_{gi}}{m_i} \mathbf{J}_i^{(m)\top} \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1(m)} \mathbf{J}_i^{(m)} \right\}^{-1} \sum_{i=1}^n v_i^{(m)} \mathbf{J}_i^{(m)\top} \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1(m)} \mathbf{r}_i^{(m)} \text{ e}$$

$$\gamma^{(m+1)} = \gamma^{(m)} + \left\{ \mathbf{K}_{\gamma\gamma}^{(m)} \right\}^{-1} \mathbf{U}_{\gamma}^{(m)}, \text{ para } m = 0, 1, \dots$$

em que $\mathbf{r}_i^{(m)} = [\mathbf{y}_i - \mathbf{f}(\beta^{(m)}, \mathbf{x}_i)]$.

(ver detalhes em Russo, 2010)



Início



Tese de Doutorado

DOI

<https://doi.org/10.11606/T.45.2010.tde-20220712-124509>

Documento

[Tese de Doutorado](#)

Autor

[Novelli, Cibele Maria Russo \(Catálogo USP\)](#)

Nome completo

Cibele Maria Russo Novelli

E-mail

[E-mail](#)

Unidade da USP

[Instituto de Matemática e Estatística](#)

Área do Conhecimento

[Estatística](#)

Data de Defesa

2010-02-11

Imprensa

São Paulo, 2009

Orientador

[Paula, Gilberto Alvarenga \(Catálogo USP\)](#)

Título em português

Modelos não lineares elípticos para dados correlacionados

Palavras-chave em português

Análise Multivariada

Resumo em português

Neste trabalho discutimos o desenvolvimento e a análise de modelos de regressão elípticos não lineares com efeitos mistos, que proporcionam alternativas ao uso da distribuição normal e podem permitir melhores ajustes a dados não lineares correlacionados, em situações de caudas pesadas ou presença de pontos aberrantes, por exemplo, já que, naturalmente, atribuem pesos para cada observação. Nos últimos anos tem havido um crescente interesse pela classe elíptica, que abrange distribuições com caudas leves e pesadas, como a t-Student, logística, exponencial potência, a própria distribuição normal, entre outras. Entretanto, poucos trabalhos podem ser encontrados na literatura considerando modelos elípticos não lineares. Consideramos problemas previamente discutidos sob normalidade e que apresentam pontos aberrantes ou caudas pesadas, que são reanalisados sob o enfoque elíptico a fim de obter estimativas robustas contra pontos aberrantes e modelos com maior aderência aos dados de interesse. Para avaliar componentes de variância consideramos testes do tipo escore propostos por Silvapulle and Silvapulle (1995) utilizando o modelo marginal. Apresentamos também um amplo estudo de sensibilidade baseado em técnicas de diagnóstico como análise de resíduos e influência local (Cook 1986), que agem como ferramentas para a escolha de modelos. Como ilustrações numéricas analisamos conjuntos de dados reais, como por exemplo dados cinéticos e de curvas de crescimento

Serviços

Trabalhos decorrentes

Estatísticas

 Visitas

 Downloads

Como citar

Formato MARC

Formato OAI DC

Russo (2010):

<https://doi.org/10.11606/T.45.2010.tde-20220712-124509>

Dados de hemodiálise correlacionados

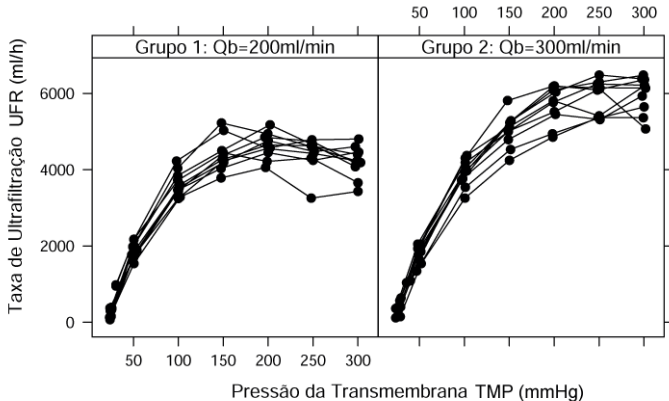
Problema cinético de hemodiálise (Vonesh & Carter, 1992)

- UFR: Taxa de ultrafiltração (ml/h)
- TMP: Pressão da transmembrana (mmHg)

$$E(\text{UFR}) = \beta_0 \{1 - \exp[-\beta_1(\text{TMP} - \beta_2)]\}$$

- β_0 : UFR máxima que pode ser alcançada
- β_1 : taxa de transporte de permeabilização hidráulica e
- β_2 : TMP requerida para contrabalancear a pressão oncótica do paciente.

Dados de hemodiálise correlacionados





Contents lists available at ScienceDirect

Computational Statistics and Data Analysis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/csda

Influence diagnostics in nonlinear mixed-effects elliptical models

Cibele M. Russo^{a,*}, Gilberto A. Paula^a, Reiko Aoki^b^a Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo - USP, Caixa Postal 66281 (Ag. Cidade de São Paulo), CEP 05311-970, São Paulo, SP, Brazil^b Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo - USP, Caixa Postal 668, CEP 13560-970, São Carlos, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 September 2008

Received in revised form 10 March 2009

Accepted 3 May 2009

Available online 15 May 2009

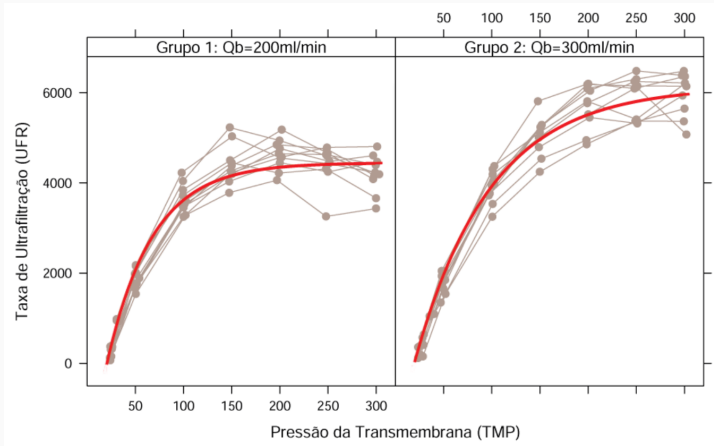
ABSTRACT

In this work we propose and analyze nonlinear elliptical models for longitudinal data, which represent an alternative to gaussian models in the cases of heavy tails, for instance. The elliptical distributions may help to control the influence of the observations in the parameter estimates by naturally attributing different weights for each case. We consider random effects to introduce the within-group correlation and work with the marginal model without requiring numerical integration. An iterative algorithm to obtain maximum likelihood estimates for the parameters is presented, as well as diagnostic results based on residual distances and local influence [Cook, D., 1986. Assessment of local influence. *Journal of the Royal Statistical Society - Series B* 48 (2), 133–169; Cook D., 1987. Influence assessment. *Journal of Applied Statistics* 14 (2), 117–131; Escobar, L.A., Meeker, W.Q., 1992. Assessing influence in regression analysis with censored data. *Biometrics* 48, 507–528]. As numerical illustration, we apply the obtained results to a kinetics longitudinal data set presented in [Vonesh, E.F., Carter, R.L., 1992. Mixed-effects nonlinear regression for unbalanced repeated measures. *Biometrics* 48, 1–17], which was analyzed under the assumption of normality.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.csda.2009.05.004>

Dialyzer: Curva média ajustada



Curva média ajustada para os dados de hemodiálise.

Assessment of variance components in nonlinear mixed-effects elliptical models

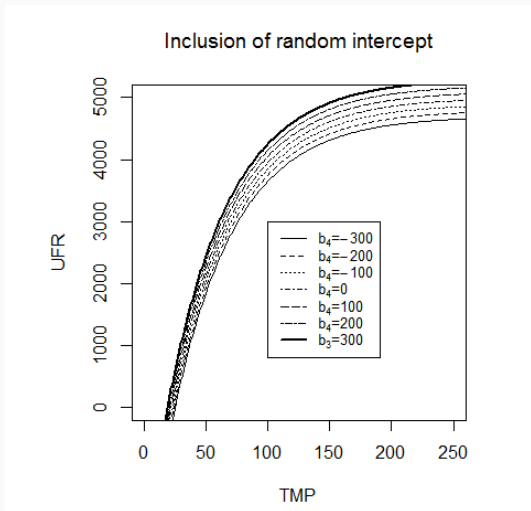
Cibele M. Russo · Reiko Aoki · Gilberto A. Paula

Received: 31 March 2010 / Accepted: 15 June 2011 / Published online: 30 July 2011
© Sociedad de Estadística e Investigación Operativa 2011

Abstract The issue of assessing variance components is essential in deciding on the inclusion of random effects in the context of mixed models. In this work we discuss this problem by supposing nonlinear elliptical models for correlated data by using the score-type test proposed in Silvapulle and Silvapulle (1995). Being asymptotically equivalent to the likelihood ratio test and only requiring the estimation under the null hypothesis, this test provides a fairly easy computable alternative for assessing one-sided hypotheses in the context of the marginal model. Taking into account the possible non-normal distribution, we assume that the joint distribution of the response variable and the random effects lies in the elliptical class, which includes light-tailed and heavy-tailed distributions such as Student- t , power exponential, logistic, generalized Student- t , generalized logistic, contaminated normal, and the normal itself, among others. We compare the sensitivity of the score-type test under normal, Student- t and power exponential models for the kinetics data set discussed in Vonesh and Carter (1992) and fitted using the model presented in Russo et al. (2009). Also, a simulation study is performed to analyze the consequences of the kurtosis misspecification.

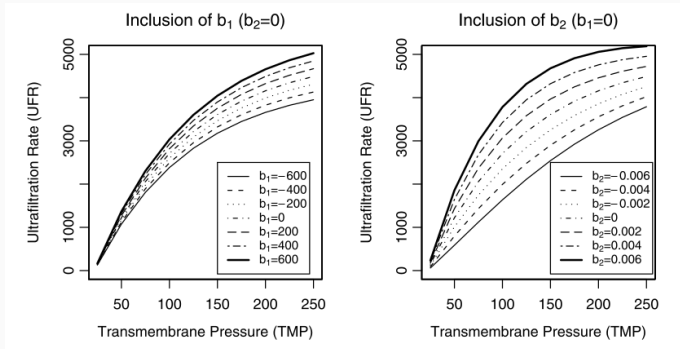
Keywords Nonlinear models · Elliptical distributions · Hypothesis testing · Variance components · Score tests

Intercepto aleatório: modelo incorreto



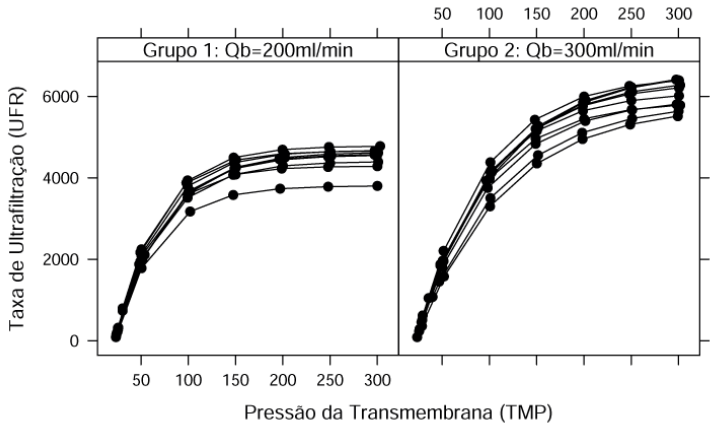
Interpretação de intercepto aleatório para os dados de hemodiálise.

Interpretação dos efeitos aleatórios inseridos corretamente



Fonte: Russo, Aoki & Paula. Assessment of variance components in nonlinear mixed-effects elliptical models. Test (2012) 21:519–545 DOI 10.1007/s11749-011-0262-2

Perfis ajustados com modelo misto Normal



Perfis ajustados para os dados de hemodiálise.

Concentração de indomethacin

Cinética do antiinflamatório indomethacin (Bocheng & Xuping, 2001)

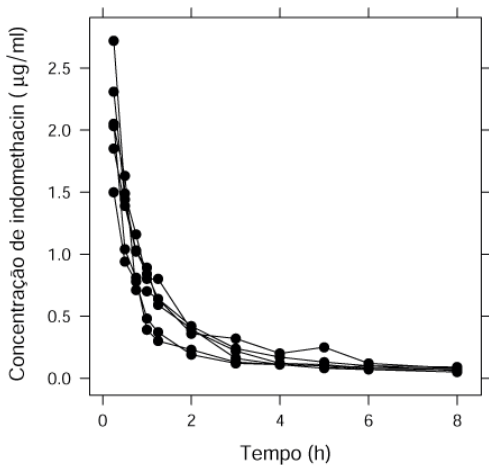
- Y : Concentração de indomethacin ($\mu\text{g/ml}$)
- T : Tempo (h)

$$E(Y) = e^{\beta_1} \exp(-e^{\beta_2} T) + e^{\beta_3} \exp(-e^{\beta_4} T).$$

(função biexponencial, Pinheiro & Bates, 2000)

- e^{β_1} e e^{β_3} : coeficientes de uma combinação linear entre as duas parcelas $\exp(-e^{\beta_2} T)$ e $\exp(-e^{\beta_4} T)$
- β_2 e β_4 : logaritmos de taxas de decaimento.

Concentração de indomethacin



Influence diagnostics in heteroscedastic and/or autoregressive nonlinear elliptical models for correlated data

Cibele M. Russo^{a*}, Gilberto A. Paula^b, Francisco José A. Cysneiros^c and Reiko Aoki^a

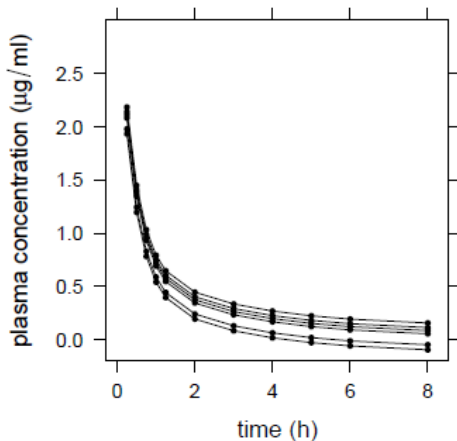
^a*Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 668, CEP 13560-970, São Carlos, SP, Brazil;* ^b*Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 66281 (Ag. Cidade de São Paulo), CEP 05314-970, São Paulo, SP, Brazil;* ^c*Departamento de Estatística, Universidade Federal de Pernambuco, CEP 50740-540, Recife, PE, Brazil*

(Received 26 July 2010; final version received 25 October 2011)

In this paper, we propose nonlinear elliptical models for correlated data with heteroscedastic and/or autoregressive structures. Our aim is to extend the models proposed by Russo *et al.* [22] by considering a more sophisticated scale structure to deal with variations in data dispersion and/or a possible autocorrelation among measurements taken throughout the same experimental unit. Moreover, to avoid the possible influence of outlying observations or to take into account the non-normal symmetric tails of the data, we assume elliptical contours for the joint distribution of random effects and errors, which allows us to attribute different weights to the observations. We propose an iterative algorithm to obtain the maximum-likelihood estimates for the parameters and derive the local influence curvatures for some specific perturbation schemes. The motivation for this work comes from a pharmacokinetic indomethacin data set, which was analysed previously by Bocheng and Xuping [1] under normality.

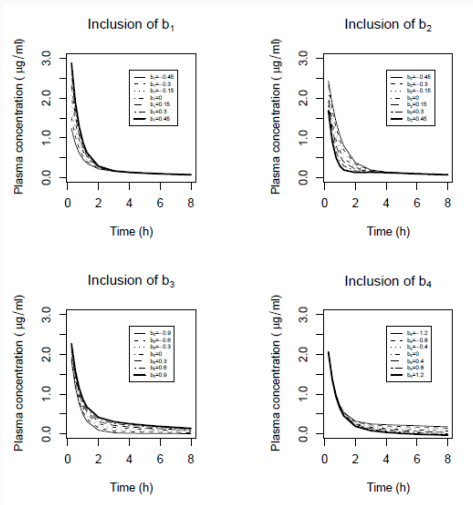
Keywords: autoregressive structure; correlated data; elliptical distributions; heteroscedastic models; nonlinear models

Intercepto aleatório: modelo incorreto



Interpretação de intercepto aleatório para os dados de concentração de indomethacin.

Interpretação dos efeitos aleatórios inseridos corretamente no modelo



Interpretação de efeitos aleatórios para os dados de concentração de indomethacin.

Crescimento de plantas de soja

Crescimento de plantas (Pinheiro & Bates, 2000)

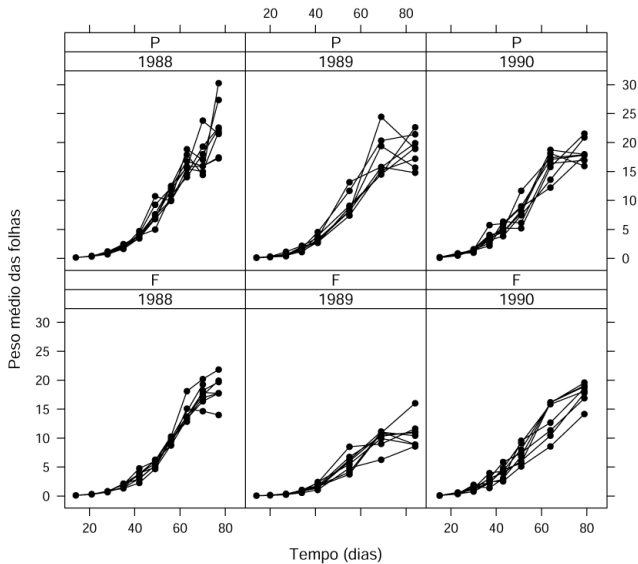
- Y : peso da folha (g)
- T : tempo (dias)

$$E(Y) = \frac{\beta_1}{1 + \exp \left\{ - \left[\frac{(T - \beta_2)}{\beta_3} \right] \right\}}$$

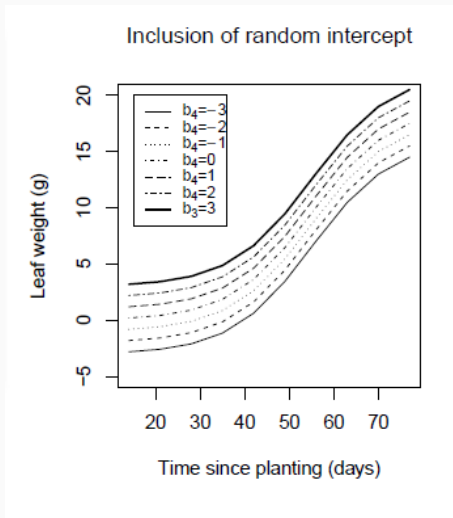
(modelo de crescimento logístico de três parâmetros)

- β_1 representa o peso assintótico das folhas das plantas,
- β_2 é o tempo em que a folha atinge a metade de seu peso assintótico
- β_3 representa o tempo decorrido entre os instantes em que a folha tem metade e $1/(1 + e^{-1}) \simeq 3/4$ de seu peso.

Crescimento de plantas de soja

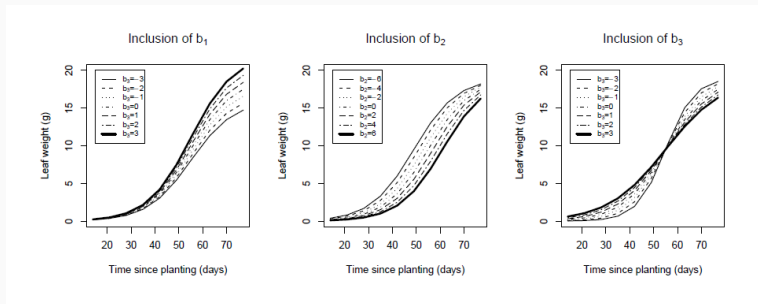


Intercepto aleatório: modelo incorreto



Interpretação de intercepto aleatório para os dados de crescimento de plantas de soja

Curvas de crescimento de plantas



Interpretação dos efeitos aleatórios para os dados de crescimento de plantas de soja

Concentração de theophylline

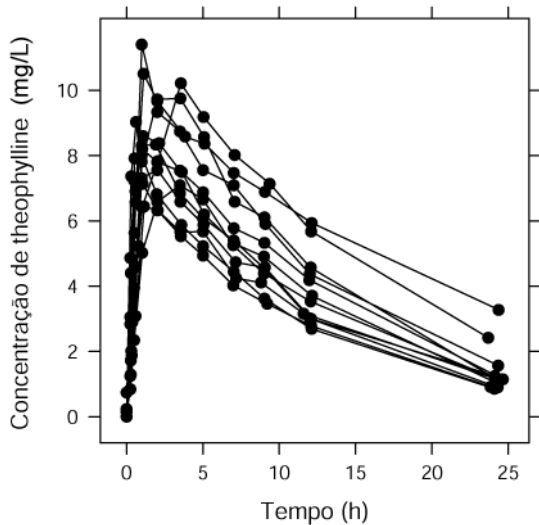
Cinética do agente antiasmático theophylline (Pinheiro & Bates 2000)

- Y : Concentração de theophylline (mg/L)
- T : Tempo (h)
- D : Dose aplicada (mg/kg)

$$E(Y) = D \exp(1/K_e + 1/K_a - 1/C_l) \frac{[\exp(-e^{1/K_e} T) - \exp(-e^{1/K_a} T)]}{e^{(1/K_a)} - e^{1/K_e}}$$






- $1/K_a$: logaritmo da taxa de absorção da substância,
- $1/K_e$: logaritmo da taxa de eliminação da substância e
- $1/C_l$: o logaritmo da depuração plasmática.

Concentração de theophylline





Fast inference for robust nonlinear mixed-effects models

José Clelto Barros Gomes ^a, Reiko Aoki ^b, Victor Hugo Lachos ^c,
Gilberto Alvarenga Paula ^d and Cibeles Maria Russo ^b

^aDepartment of Statistics, Federal University of Amazonas, Manaus, Brazil; ^bDepartment of Applied Mathematics and Statistics, Institute of Mathematics and Computer Science, University of São Paulo, São Carlos, Brazil; ^cDepartment of Statistics, University of Connecticut, Storrs, CT, USA; ^dDepartment of Statistics, Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

ABSTRACT

The interest for nonlinear mixed-effects models comes from application areas as pharmacokinetics, growth curves and HIV viral dynamics. However, the modeling procedure usually leads to many difficulties, as the inclusion of random effects, the estimation process and the model sensitivity to atypical or nonnormal data. The scale mixture of normal distributions include heavy-tailed models, as the Student-*t*, slash and contaminated normal distributions, and provide competitive alternatives to the usual models, enabling the obtention of robust estimates against outlying observations. Our proposal is to compare two estimation methods in nonlinear mixed-effects models where the random components follow a multivariate scale mixture of normal distributions. For this purpose, a Monte Carlo expectation-maximization algorithm (MCEM) and an efficient likelihood-based approximate method are developed. Results show that the approximate method is much faster and enables a fairly efficient likelihood maximization, although a slightly larger bias may be produced, especially for the fixed-effects parameters. A discussion on the robustness aspects of the proposed models are also provided. Two real nonlinear applications are discussed and a brief simulation study is presented.

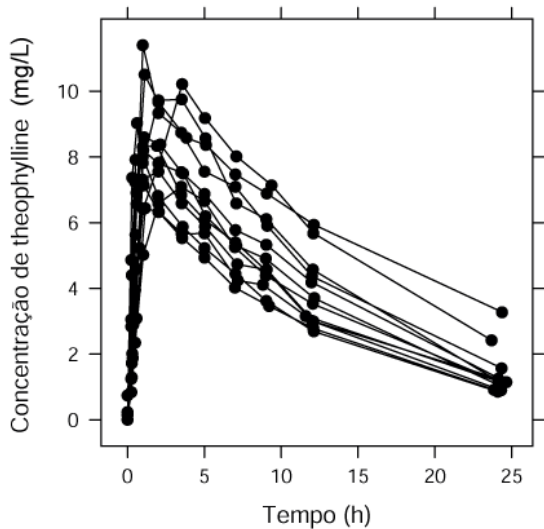
ARTICLE HISTORY

Received 8 December 2018
Accepted 19 January 2022

KEYWORDS

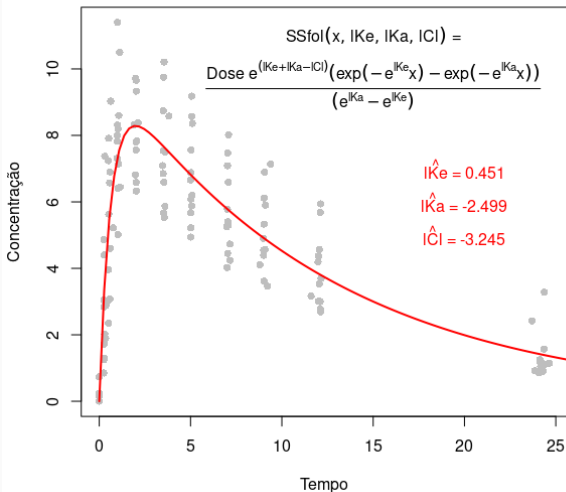
Nonlinear mixed-effects models; scale mixture of normal distributions; Monte Carlo EM; likelihood-based approximation; computational efficiency

Farmacocinética de theophylline - antiasmático



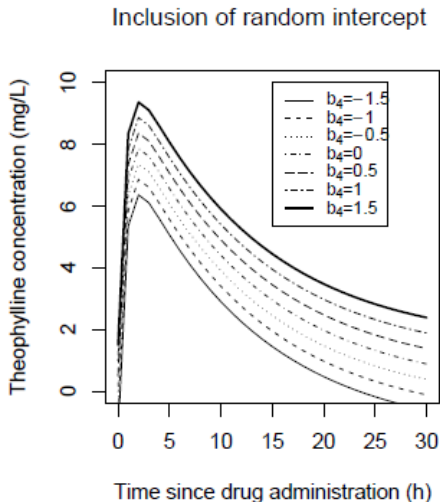
Curva média

Curva ajustada para concentração média de Theoph (nls)



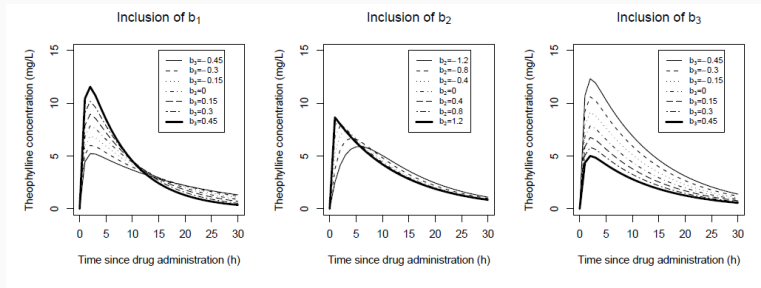
Curva média ajustada para os dados de concentração de

Intercepto aleatório: modelo incorreto



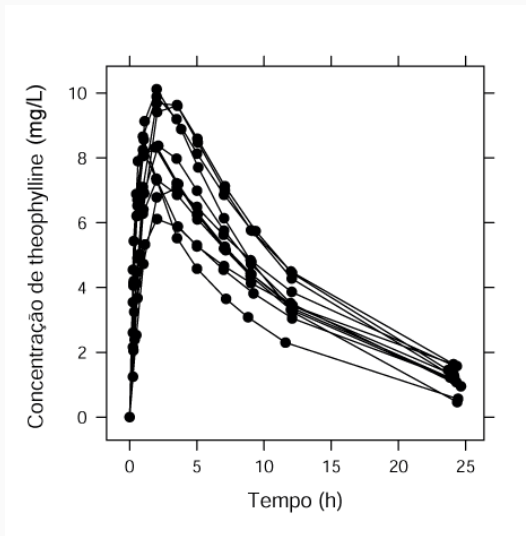
Intercepto aleatório

Efeitos aleatórios no modelo com efeitos mistos



Efeitos aleatórios.

Ajuste modelo t: Farmacocinética de theophylline



Perfis ajustados no modelo t.

Avaliação de componentes de variância

Duas suposições: **D** diagonal ou **D** não-diagonal:

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} \tau_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \tau_2 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \tau_q \end{bmatrix} \text{ ou } \mathbf{D} = \begin{bmatrix} \tau_1 & \tau_{12} & \dots & \tau_{1q} \\ \tau_{12} & \tau_2 & \ddots & \tau_{2q} \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \tau_{1q} & \tau_{2q} & \dots & \tau_q \end{bmatrix}$$

Assessment of variance components in nonlinear mixed-effects elliptical models

Cibele M. Russo · Reiko Aoki · Gilberto A. Paula

Received: 31 March 2010 / Accepted: 15 June 2011 / Published online: 30 July 2011
© Sociedad de Estadística e Investigación Operativa 2011

Abstract The issue of assessing variance components is essential in deciding on the inclusion of random effects in the context of mixed models. In this work we discuss this problem by supposing nonlinear elliptical models for correlated data by using the score-type test proposed in Silvapulle and Silvapulle (1995). Being asymptotically equivalent to the likelihood ratio test and only requiring the estimation under the null hypothesis, this test provides a fairly easy computable alternative for assessing one-sided hypotheses in the context of the marginal model. Taking into account the possible non-normal distribution, we assume that the joint distribution of the response variable and the random effects lies in the elliptical class, which includes light-tailed and heavy-tailed distributions such as Student- t , power exponential, logistic, generalized Student- t , generalized logistic, contaminated normal, and the normal itself, among others. We compare the sensitivity of the score-type test under normal, Student- t and power exponential models for the kinetics data set discussed in Vonesh and Carter (1992) and fitted using the model presented in Russo et al. (2009). Also, a simulation study is performed to analyze the consequences of the kurtosis misspecification.

Keywords Nonlinear models · Elliptical distributions · Hypothesis testing · Variance components · Score tests

- **Objetivo:** Avaliar os componentes de variância em modelos ENLMEMs.
- **Formulação (caso diagonal \mathbf{D}):** Testar se $H_0 : \boldsymbol{\tau} = \mathbf{0}$ contra $H_1 : \boldsymbol{\tau} > \mathbf{0}$ com pelo menos uma desigualdade em H_1 .
- **Dificuldade:** Sob o modelo hierárquico, os elementos de $\mathbf{D}(\boldsymbol{\tau})$ devem ser não negativos e o teste de razão de verossimilhança pode não ser uma mistura de distribuições qui-quadrado (caso não regular: ver Vu & Zhou, 1997).
- **Alternativa:** Considerando o modelo marginal, $\mathbf{y}_i \sim \text{El}_{m_i}(\mathbf{f}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\beta}); \boldsymbol{\Sigma}_i)$, $\boldsymbol{\Sigma}_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^T + \sigma^2 \mathbf{I}_{m_i}$ pode ser positiva definida mesmo se alguns elementos de $\boldsymbol{\tau}$ forem negativos (caso regular).

Por simplicidade, consideramos o teste do tipo score proposto por Silvapulle & Silvapulle (1995), pois requer a estimação do modelo apenas sob a hipótese nula e é assintoticamente equivalente ao estatístico da razão de verossimilhanças.

Avaliação das componentes de variância

- A função escore \mathbf{U} e a matriz de informação de Fisher $\mathbf{K}_{\theta\theta}$ serão particionadas de acordo com $(\boldsymbol{\lambda}^\top, \boldsymbol{\tau}^\top)^\top = (\boldsymbol{\beta}^\top, \sigma^2, \boldsymbol{\tau}^\top)^\top$ de forma que

$$\mathbf{U} = \begin{bmatrix} \mathbf{U}_\lambda \\ \mathbf{U}_\tau \end{bmatrix} \text{ e } \mathbf{K}_{\theta\theta} = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\lambda\lambda} & \mathbf{K}_{\lambda\tau} \\ \mathbf{K}_{\tau\lambda} & \mathbf{K}_{\tau\tau} \end{bmatrix}$$

e considere a transformação

$$\mathbf{U}_\tau^* = [\mathbf{U}_\tau - \mathbf{K}_{\tau\lambda} \mathbf{K}_{\lambda\lambda}^{-1} \mathbf{U}_\lambda],$$

tal que \mathbf{U}_τ^* e \mathbf{U}_λ são não-correlacionados.

D diagonal

$$H_0 : \boldsymbol{\tau} = \mathbf{0} \text{ contra } H_1 : \boldsymbol{\tau} > \mathbf{0},$$

com pelo menos uma desigualdade em H_1 . Neste caso,

$$T_U = \tilde{\mathbf{U}}_{\tau}^{\star\top} \tilde{\mathbf{K}}^{\tau\tau} \tilde{\mathbf{U}}_{\tau}^{\star} - \inf_{[\mathbf{a} \geq \mathbf{0}]} \{(\tilde{\mathbf{U}}_{\tau}^{\star} - \mathbf{a})^{\top} \tilde{\mathbf{K}}^{\tau\tau} (\tilde{\mathbf{U}}_{\tau}^{\star} - \mathbf{a})\},$$

onde $\tilde{\mathbf{K}}^{\tau\tau} = \text{Var}(\hat{\boldsymbol{\tau}})$ é obtido pela partição adequada de $\mathbf{K}_{\theta\theta}^{-1}$.

Sob condições de regularidade, $T_U \stackrel{H_0}{\sim} \sum_{\ell=0}^r \omega(\ell, \boldsymbol{\Delta}) \chi_{\ell}^2$ com χ_0^2 a

distribuição degenerada na origem e $\boldsymbol{\Delta} = \text{Var}(\hat{\boldsymbol{\tau}})$.

($\omega(\ell, \boldsymbol{\Delta})$'s são conhecidos como probabilidades de nível, veja mais detalhes em Russo, 2010)

Testes para componentes de variância

Observações:

1. Uma estatística similar é proposta para o caso D não-diagonal;
2. É possível adaptar o teste para avaliar, por exemplo, se

$$H_0 : \tau_r = 0 \text{ contra } H_1 : \tau_r > 0$$

dado que todos os outros efeitos aleatórios foram incluídos no modelo.

3. **Resultado:** Russo et. al (2012) mostraram empiricamente que a estatística é mais robusta sob distribuições elípticas.

Exemplo: **D** diagonal - Theophylline

Para os modelos ajustados aos dados de concentração de theophylline, consideramos a inclusão de dois efeitos aleatórios, com a matriz escala **D** diagonal e proporcional às variâncias dos efeitos aleatórios **b**₁ e **b**₂, ou seja, nesse caso,

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} \tau_1 & 0 \\ 0 & \tau_2 \end{bmatrix}.$$

D diagonal case: Theophylline

Valores obtidos de T_U e valores p considerando o teste de hipóteses $H_0 : \tau_1 = 0$ contra $H_1 : \tau_1 > 0$ dado τ_2 no modelo.

	T_U	valor p
Normal	57,019	$< 0,001$
t-Student	52,412	$< 0,001$
Exponencial potência	51,080	$< 0,001$

Como o valor p obtido foi menor do que 0,01, rejeitamos H_0 e concluímos pela inclusão do primeiro efeito aleatório no modelo. Também não houve mudanças inferenciais com a exclusão das observações. Os mesmos resultados puderam ser observados ao considerar o teste $H_0 : \tau_2 = 0$ contra $H_1 : \tau_2 > 0$ dado τ_1 . Podemos concluir portanto que é razoável a inclusão dos dois efeitos no modelo.

Exemplo: D diagonal - Dialyzer

$H_0 : \tau_2 = 0$ contra $H_1 : \tau_2 > 0$ dado $\tau_1 > 0$.

	Normal		Student-t	
	T_U	valor p	T_U	valor p
All data	3.495	0.031	6.195	< 0.01
Excluindo dialisador 13	2.474	0.058	4.716	0.015
Excluindo dialisador 18	2.310	0.064	4.294	0.019
Excluindo dialisador 20	2.251	0.067	3.059	0.040
Excluindo dialisadores 12 and 20	2.337	0.063	3.493	0.031
Excluindo dialisadores 12 and 18	1.759	0.092	3.865	0.025
Excluindo dialisadores 5 and 18	2.083	0.075	4.172	0.021

Exemplo: D diagonal - Dialyzer

$H_0 : \tau_2 = 0$ contra $H_1 : \tau_2 > 0$ dado $\tau_1 > 0$.

	Normal		Student-t	
	T_U	valor p	T_U	valor p
All data	3.495	0.031	6.195	< 0.01
Excluindo dialisador 13	2.474	0.058	4.716	0.015
Excluindo dialisador 18	2.310	0.064	4.294	0.019
Excluindo dialisador 20	2.251	0.067	3.059	0.040
Excluindo dialisadores 12 and 20	2.337	0.063	3.493	0.031
Excluindo dialisadores 12 and 18	1.759	0.092	3.865	0.025
Excluindo dialisadores 5 and 18	2.083	0.075	4.172	0.021

JOURNAL OF APPLIED STATISTICS
2019, VOL. 46, NO. 9, 1602–1620
<https://doi.org/10.1080/02664763.2018.1557122>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group



Nonlinear mixed-effects models with scale mixture of skew-normal distributions

Marcos Antonio Alves Pereira^{a*} and Cibele Maria Russo^b

^aJoint Graduate Program in Statistics, USP/UFSCar, São Carlos, Brazil; ^bDepartment of Applied Mathematics and Statistics, Institute of Mathematical and Computer Sciences, University of São Paulo, São Carlos, Brazil

ABSTRACT

Aiming to avoid the sensitivity in the parameters estimation due to atypical observations or skewness, we develop asymmetric nonlinear regression models with mixed-effects, which provide alternatives to the use of normal distribution and other symmetric distributions. Nonlinear models with mixed-effects are explored in several areas of knowledge, especially when data are correlated, such as longitudinal data, repeated measures and multilevel data, in particular, for their flexibility in dealing with measures of areas such as economics and pharmacokinetics. The random components of the present model are assumed to follow distributions that belong to scale mixtures of skew-normal (SMSN) distribution family, that encompasses distributions with light and heavy tails, such as skew-normal, skew-Student-t, skew-contaminated normal and skew-slash, as well as symmetrical versions of these distributions. For the parameters estimation we obtain a numerical solution via the EM algorithm and its extensions, and the Newton-Raphson algorithm. An application with pharmacokinetic data shows the superiority of the proposed models, for which the skew-contaminated normal distribution has shown to be the most adequate distribution. A brief simulation study points to good properties of the parameter vector estimators obtained by the maximum likelihood method.

ARTICLE HISTORY

Received 18 March 2018
Accepted 3 December 2018

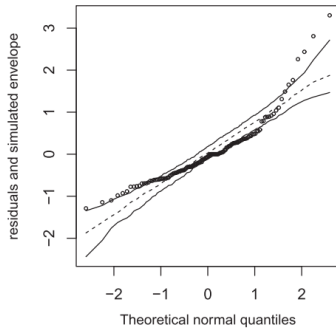
KEYWORDS

Nonlinear model; skewness; mixed-effects; scale mixtures of skew-normal; EM algorithm

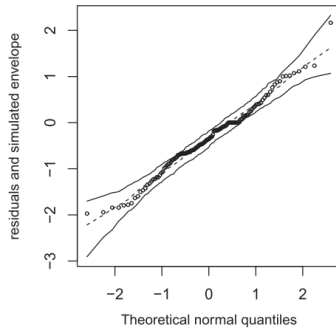
2010 MATHEMATICS SUBJECT

CLASSIFICATIONS
62J02; 62H12; 62F10

Outros trabalhos em modelos não-lineares



(a)



(b)

Envelopes simulados para os resíduos sob normal (a) e skew-normal contaminada (b). Fonte: Pereira & Russo (2019) Nonlinear mixed-effects models with scale mixture of skew-normal distributions. DOI: 10.1080/02664763.2018.1557122

Multivariate SuperImposition by Translation and Rotation (MSITAR) model

Statistical Modelling
Volume 17, Issue 6, December 2017, Pages 449–467
© 2017 SAGE Publications, Article Reuse Guidelines
<https://doi.org/10.1177/1471082X17706018>



Article

Flexible multivariate nonlinear models for bioequivalence problems

Sten P Willemsen¹, Cibele M Russo², Emmanuel Lesaffre^{1,3}, and Dorival Leão²

Abstract

Modelling the concentration of a drug in the bloodstream over time is usually done using compartment models. In pharmacokinetic data, they turn into highly nonlinear mixed-effects models (NLMEMs) when we take the heterogeneity between subjects into account. Fitting of NLMEMs can be difficult and may involve complex algorithms, with convergence critically depending on the initial values and maybe requiring data transformations. In this article, we propose a flexible alternative to the usual parametric compartment models, inspired by the Multivariate SuperImposition by Translation and Rotation (MSITAR) model but adapted to be applicable in this new field. A fully parametric one-compartment NLMEM is considered for comparison. We make use of a Bayesian approach and illustrate the method on a real dataset where the interest lies in contrasting the average and individual bioequivalence of a test and reference formulation of an anti-hypertensive drug.

Keywords

Bayesian modelling, Bioequivalence, nonlinear mixed-effects models, pharmacokinetics, SITAR model

¹Department of Biostatistics, Erasmus Medical Center Rotterdam, The Netherlands.

²Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brazil.

³L-BioStat, KU Leuven, Leuven, Belgium.

- Mais ferramentas de diagnóstico e validação de modelos;
- Maiores investigações em modelos não-paramétricos;
- Modelos com enfoque preditivo;
- Desenvolvimento de pacotes computacionais.

- Co-autores:
 - Gilberto A. Paula (IME USP);
 - Reiko Aoki (ICMC USP);
 - Francisco J. A. Cysneiros (UFPE);
 - José Clelto Barros Gomes (UFAM);
 - Victor Hugo Lachos (University of Connecticut);
 - Marcos A. A. Pereira (UFCA);
 - Sten P. Willemssen (Erasmus MC);
 - Emmanuel Lesaffre (KU Leuven);
 - Dorival Leão (EstatCamp);
- FAPESP e CNPq pelo financiamento em vários projetos

Referências bibliográficas

- Bocheng, W. & Xuping, Z. (2001), 'Influence analysis in nonlinear models with random effects', *Applied Mathematics - A Journal of Chinese Universities* 16(1), 35–44.
- Gomes, J. C. B., Aoki, R. Lachos, V. H., Paula, G. A. & Russo, C. M. Fast inference for robust nonlinear mixed-effects models. *Journal of Applied Statistics*. 50 (7), p. 1568-1591.
<https://doi.org/10.1080/02664763.2022.2034141>
- Pereira, M. A. A. & Russo, C. M. (2019) Nonlinear mixed-effects models with scale mixture of skew-normal distributions. DOI: 10.1080/02664763.2018.1557122
- Russo, C.M., Paula, G.A. and Aoki, R., 2009, Influence diagnostics in nonlinear mixed-effects elliptical models, *Computational Statistics and Data Analysis*, doi: 10.1016/j.csda.2009.05.004.
- Russo, C. M. Modelos não lineares elípticos para dados correlacionados. 2010. Tese (Doutorado em Estatística) - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
doi:10.11606/T.45.2010.tde-20220712-124509. Acesso em: 2024-03-26.
- Russo, C.M., Aoki, R. & Paula, G.A. Assessment of variance components in nonlinear mixed-effects elliptical models. *TEST* 21, 519–545 (2012). doi.org/10.1007/s11749-011-0262-2
- Silvapulle and Silvapulle1995SilvapulleSilvapulle1995 Silvapulle, M. J. and Silvapulle, P., 1995, A score test against one-sided alternatives, *Journal of the American Statistical Association* 90, 342-349.
- Vonesh and Carter1992VoneshCarter1992 Vonesh, E. F. and Carter, R. L., 1992, Mixed-effects nonlinear regression for unbalanced repeated measures. *Biometrics* 48, 1-17.
- Willemsen SP, Russo CM, Lesaffre E, Leão D. Flexible multivariate nonlinear models for bioequivalence problems. *Statistical Modelling*. 2017;17(6):449-467. doi:10.1177/1471082X17706018