

MAT02035 - Modelos para dados correlacionados

Modelos marginais e Equações de Estimação Generalizadas

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, 2023

Introdução

Introdução

- ▶ A premissa básica dos **modelos marginais** é fazer inferências sobre as médias populacionais.
- ▶ O termo “marginal” é usado aqui para enfatizar que a resposta média modelada é condicional apenas para covariáveis e não para outras respostas ou efeitos aleatórios.
- ▶ Uma característica dos modelos marginais é que os modelos para a média e a “associação dentro do indivíduo” (por exemplo, covariância) são **especificados separadamente**.
 - ▶ **Pergunta:** já vimos esta abordagem antes no curso?

Modelos marginais

Notação

- ▶ Y_{ij} denota a variável de resposta para o i -ésimo indivíduo na j -ésima ocasião.
- ▶ Y_{ij} pode ser contínuo, binário ou uma contagem.
- ▶ Assumimos que existem n_i medições repetidas no i -ésimo indivíduo e cada Y_{ij} é observado no tempo t_{ij} .
- ▶ Associado a cada resposta, Y_{ij} , há um vetor $p \times 1$ de covariáveis, X_{ij} .
- ▶ As covariáveis podem ser invariantes no tempo (por exemplo, grupo de tratamento) ou variar no tempo (por exemplo, tempo desde a linha de base).

Características dos modelos marginais

- ▶ O foco dos modelos marginais está nas inferências sobre as médias populacionais.
- ▶ A média marginal, $\mu_{ij} = E(Y_{ij}|X_{ij})$, de cada resposta é modelada em função das covariáveis.
- ▶ Especificamente, os modelos marginais têm as três partes a seguir especificadas.

Características dos modelos marginais

1. A média marginal da resposta, μ_{ij} , depende das covariáveis através de uma função de ligação conhecida

$$g(\mu_{ij}) = \beta_1 X_{1ij} + \beta_2 X_{2ij} + \dots + \beta_p X_{pij}$$

Características dos modelos marginais

2. A variância marginal de Y_{ij} depende da média marginal de acordo com

$$\text{Var}(Y_{ij}|X_{ij}) = \phi v(\mu_{ij}),$$

em que $v(\mu_{ij})$ é uma “função de variância” conhecida e ϕ é um parâmetro de escala que pode precisar ser estimado.

Nota: Para resposta contínua, pode permitir $\text{Var}(Y_{ij}|X_{ij}) = \phi_j v(\mu_{ij})$.

Características dos modelos marginais

3. A “**associação (correlação) intra-indivíduo**” entre as respostas é uma função das médias e de parâmetros adicionais, digamos α , que também precisam ser estimados.

Características dos modelos marginais

- ▶ Por exemplo, quando α representa correlações dois-a-dois entre respostas, as covariâncias entre as respostas dependem de $\mu_{ij}(\beta)$, ϕ e α :

$$\begin{aligned}\text{Cov}(Y_{ij}, Y_{ik}) &= dp(Y_{ij})\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik})dp(Y_{ik}) \\ &= \sqrt{\phi v(\mu_{ij})}\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik})\sqrt{\phi v(\mu_{ik})},\end{aligned}$$

em que $dp(Y_{ij})$ é o desvio padrão de Y_{ij} .

Medidas de Associação para Respostas Binárias

- ▶ Com respostas binárias, as correlações não são a melhor opção para modelar a associação, porque são limitadas pelas probabilidades marginais.
- ▶ Por exemplo, se $E(Y_1) = \Pr(Y_1 = 1) = 0.2$ e $E(Y_2) = \Pr(Y_2 = 1) = 0.8$, então $\text{Corr}(Y_1, Y_2) < 0.25$.
- ▶ As correlações devem satisfazer certas desigualdades lineares determinadas pelas probabilidades marginais.
- ▶ É provável que essas restrições causem dificuldades na modelagem paramétrica da associação.

Medidas de Associação para Respostas Binárias

- ▶ Com respostas binárias, o *odds ratio* é uma medida natural de associação entre um par de respostas.
- ▶ O *odds ratio* para qualquer par de respostas binárias, Y_j e Y_k , é definido como

$$OR(Y_j, Y_k) = \frac{\Pr(Y_j = 1, Y_k = 1) \Pr(Y_j = 0, Y_k = 0)}{\Pr(Y_j = 1, Y_k = 0) \Pr(Y_j = 0, Y_k = 1)}.$$

- ▶ Observe que as limitações no *odds ratio* são muito menos restritivas do que no parâmetro de correlação.
 - ▶ Com a resposta binária, pode-se modelar a associação dentro do indivíduo em termos de razão de chances (*odds ratio*), em vez de correlações.

Exemplos de modelos marginais

Exemplo 1. Respostas contínuas

1. $\mu_{ij} = \beta_1 X_{ij1} + \beta_2 X_{ij2} + \dots + \beta_p X_{ijp}$ (ou seja, regressão linear).
2. $\text{Var}(Y_{ij}|X_{ij}) = \phi_j$ (ou seja, variância heterogênea, mas nenhuma dependência da variância em relação à média).
3. $\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik}) = \alpha^{|k-j|}$ ($0 \leq \alpha \leq 1$) (ou seja, correlação autoregressiva).

Exemplos de modelos marginais

Exemplo 2. Respostas binárias

1. $\text{logit}(\mu_{ij}) = \beta_1 X_{ij1} + \beta_2 X_{ij2} + \dots + \beta_p X_{ijp}$ (ou seja, regressão logística).
2. $\text{Var}(Y_{ij}|X_{ij}) = \mu_{ij}(1 - \mu_{ij})$ (variância Bernoulli).
3. $\text{OR}(Y_{ij}, Y_{ik}) = \alpha_{jk}$ (ou seja, *odds ratio* não estruturado), em que

$$\text{OR}(Y_j, Y_k) = \frac{\Pr(Y_j = 1, Y_k = 1) \Pr(Y_j = 0, Y_k = 0)}{\Pr(Y_j = 1, Y_k = 0) \Pr(Y_j = 0, Y_k = 1)}.$$

Exemplos de modelos marginais

Exemplo 3. Dados de contagem

1. $\log(\mu_{ij}) = \beta_1 X_{ij1} + \beta_2 X_{ij2} + \dots + \beta_p X_{ijp}$ (ou seja, regressão de Poisson).
2. $\text{Var}(Y_{ij}|X_{ij}) = \phi \mu_{ij}$ (ou seja, variância extra-Poisson, ou “sobredispersão” quando $\phi > 1$).
3. $\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik}) = \alpha$ (ou seja, correlação de simetria composta).

Interpretação dos parâmetros marginais do modelo

- ▶ Os parâmetros de regressão, β , têm interpretações na “média da população” (em que “média” é sobre todos os indivíduos dentro dos subgrupos da população):
 - ▶ Descreve o efeito das covariáveis nas respostas médias.
 - ▶ Contrasta as médias nas subpopulações que compartilham valores de covariáveis comuns
- ▶ **Modelos marginais são mais úteis para inferências em nível populacional.**
- ▶ Os parâmetros de regressão são diretamente estimados a partir dos dados.
- ▶ A natureza ou magnitude da associação dentro do indivíduo (por exemplo, correlação) não altera a interpretação de β .

Interpretação dos parâmetros marginais do modelo

- ▶ Por exemplo, considere o seguinte modelo logístico,

$$\text{logit}(\mu_{ij}) = \text{logit}(E[Y_{ij}|X_{ij}]) = \beta_1 X_{ij1} + \beta_2 X_{ij2} + \dots + \beta_p X_{ijp}.$$

- ▶ Cada elemento mede a mudança nas log-odds de uma resposta “positiva” por mudança de unidade na respectiva covariável, para subpopulações definidas por valores covariáveis fixos e conhecidos.
- ▶ A interpretação de qualquer componente de β , digamos β_k , é em termos de mudanças na resposta média transformada (ou “média da população”) para uma alteração de uma unidade na covariável correspondente, digamos X_{ijk} .

Interpretação dos parâmetros marginais do modelo

- ▶ Quando X_{ijk} assume um valor x , o log-odds de uma resposta positiva é,

$$\log \left[\frac{\Pr(Y_{ij} = 1 | X_{ij1}, \dots, X_{ijk} = x, \dots, X_{ijp})}{\Pr(Y_{ij} = 0 | X_{ij1}, \dots, X_{ijk} = x, \dots, X_{ijp})} \right] = \beta_1 X_{ij1} + \dots + \beta_k x + \dots + \beta_p X_{ijp}.$$

- ▶ Similarmente, quando X_{ijk} assume algum valor $x + 1$,

$$\log \left[\frac{\Pr(Y_{ij} = 1 | X_{ij1}, \dots, X_{ijk} = x + 1, \dots, X_{ijp})}{\Pr(Y_{ij} = 0 | X_{ij1}, \dots, X_{ijk} = x + 1, \dots, X_{ijp})} \right] = \beta_1 X_{ij1} + \dots + \beta_k (x + 1) + \dots + \beta_p X_{ijp}.$$

- ▶ β_k é a mudança na log-odds para subgrupos da população de estudo (definadas por quaisquer valores fixos $X_{ij1}, \dots, X_{ij(k-1)}, X_{ij(k+1)}, \dots, X_{ijp}$).

Inferência estatística para modelos marginais

Inferência estatística para modelos marginais

- ▶ Máxima verossimilhança (MV)?
 - ▶ Infelizmente, com dados de resposta discreta, **não existe um análogo simples da distribuição normal multivariada.**
- ▶ Na ausência de uma função de verossimilhança “conveniente” para dados discretos, não existe uma abordagem unificada baseada em verossimilhança para modelos marginais.
- ▶ Abordagem alternativa para estimação:
 - ▶ **Equações de Estimação Generalizadas (GEE).**

Equações de Estimação Generalizadas

- ▶ Evita fazer suposições distribucionais sobre Y_i completamente.
- ▶ Potenciais vantagens:
 - ▶ O pesquisador não precisa se preocupar com o fato de a distribuição de Y_i se aproximar de alguma distribuição multivariada.
 - ▶ Isso evita a necessidade de especificar modelos para as associações complexas (momentos de ordem superior) entre as respostas.
- ▶ Isso leva a um método de estimação, conhecido como equações de **estimação generalizadas (GEE)**, fácil de implementar.

Equações de Estimação Generalizadas

- ▶ A abordagem GEE tornou-se um método extremamente popular para analisar dados longitudinais discretos.
- ▶ Esta fornece uma abordagem flexível para modelar a média e a estrutura de associação intra-indivíduo em pares.
- ▶ Ela pode lidar com delineamentos inerentemente desbalanceados e com a perda de dados com facilidade (embora faça suposições fortes sobre o mecanismo de perda de dados).
- ▶ A abordagem GEE é computacionalmente direta e foi implementada em *softwares* estatísticos amplamente disponíveis.

Equações de Estimação Generalizadas

- ▶ O estimador GEE de β soluciona as seguintes **equações de estimação generalizadas**

$$\sum_{i=1}^N D_i' V_i^{-1} (y_i - \mu_i) = 0,$$

em que V_i é a chamada matriz de covariância de “**trabalho**”.

- ▶ Por matriz de covariância de trabalho, queremos dizer que V_i se aproxima da verdadeira matriz de covariância subjacente para Y_i .
- ▶ Ou seja, $V_i \approx \text{Cov}(Y_i)$, reconhecendo que $V_i \neq \text{Cov}(Y_i)$, a menos que os modelos para as variâncias e as associações intra-indivíduo estejam corretos.
- ▶ $D_i = \partial \mu_i / \partial \beta$ é a matriz de derivadas (de μ_i em relação aos componentes de β ; **lembre:** μ_i é um vetor de médias).

Equações de Estimação Generalizadas

- ▶ Portanto, as equações de estimação generalizadas dependem de β e α .
- ▶ Como as equações de estimação generalizadas dependem de ambos, é necessário um **procedimento iterativo** de estimação em dois estágios:
 1. Dadas as estimativas atuais de α e ϕ , é obtida uma estimativa de β como a solução para as “equações de estimação generalizadas”;
 2. Dada a estimativa atual de β , estimativas α e ϕ são obtidas com base nos resíduos padronizados,

$$r_{ij} = (Y_{ij} - \mu_{ij}) / \sqrt{(\hat{\mu}_{ij})^{1/2}}.$$

Equações de Estimação Generalizadas

- ▶ Por exemplo, ϕ pode ser estimado por

$$\frac{1}{Nn - p} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^n r_{ij}^2$$

- ▶ Os parâmetros de correlação, α , podem ser estimados de maneira similar.
- ▶ Por exemplo, correlações não-estruturadas, $\alpha_{jk} = \text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik})$, podem ser estimadas por

$$\hat{\alpha} = \frac{1}{N - p} \hat{\phi}^{-1} \sum_{i=1}^N r_{ij} r_{ik}$$

- ▶ Finalmente, no procedimento de estimação em duas etapas, iteramos entre as etapas (1) e (2) até que a convergência seja alcançada.

Propriedades dos estimadores GEE

- ▶ $\hat{\beta}$, a solução para as equações de estimação generalizadas, possui as seguintes propriedades:
 1. $\hat{\beta}$ é um estimador consistente de β .
 2. Em amostras grandes, $\hat{\beta}$ tem distribuição aproximada normal multivariada.
 3. $\text{Cov}(\hat{\beta}) = B^{-1}MB^{-1}$, em que

$$B = \sum_{i=1}^N D_i' V_i^{-1} D_i,$$

e

$$M = \sum_{i=1}^N D_i' V_i^{-1} \text{Cov}(Y_i) V_i^{-1} D_i.$$

Propriedades dos estimadores GEE

- ▶ B e M podem ser estimados substituindo α , ϕ , e β por suas estimativas, e substituindo $\text{Cov}(Y_i)$ por $(Y_i - \hat{\mu}_i)(Y_i - \hat{\mu}_i)'$.

Estimador sanduíche

- ▶ **Nota:** podemos usar esse **estimador de variância empírico** ou denominado “**sanduíche**”, mesmo quando a covariância foi mal especificada.

Resumindo

Os estimadores GEE têm as seguintes propriedades atraentes:

1. Em muitos casos, $\hat{\beta}$ é quase tão eficiente quanto ao EMV. Por exemplo, o GEE **tem a mesma forma que as equações de verossimilhança para o modelo normal multivariado** e também alguns modelos para dados discretos.
2. $\hat{\beta}$ é consistente mesmo que a covariância de Y_i tenha sido mal especificada (**estimador robusto** da matriz de covariância).
3. Erros padrão para $\hat{\beta}$ podem ser obtidos usando o **estimador empírico** ou denominado “**sanduíche**”.

Avisos

- ▶ **Próxima aula:** Modelos marginais (GEE) - exemplos.
- ▶ **Para casa:** ler o Capítulo 12 e 13 do livro “**Applied Longitudinal Analysis**”.
 - ▶ Caso ainda não tenha lido, leia também os Caps. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11.
 - ▶ Veja o *help* do pacote *geepack* do R.

Bons estudos!

