MAT02035 - Modelos para dados correlacionados

Modelando a média: análise de perfis de respostas

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

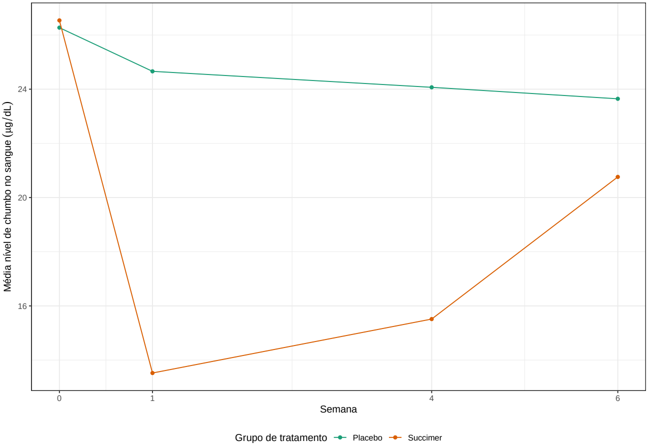
- Nesta aula apresentamos um **método** para analisar dados longitudinais que **impõe uma estrutura mínima** ou restrições **na resposta média ao longo do tempo** e **na covariância entre as medidas repetidas**.
- O método foca na **análise de perfis de respostas** e pode ser aplicado para dados longitudinais quando o **delineamento é balanceado**, com um conjunto de ocasiões de medidas comum para todos os indivíduos no estudo.
  - A análise de perfis de respostas também pode contemplar **dados incompletos devido à perda**, ou seja, estudos longitudinais incompletos com delineamentos balanceados.

Introdução

- Métodos para analisar perfis de respostas são atraentes quando:
  - existe uma **única covariável categórica** (grupo de tratamento ou exposição);
  - e quando **nenhum padrão específico a priori** para diferenças em perfis de respostas entre grupos pode ser especificado.
- Os dados podem ser resumidos pela resposta média em cada ocasião de tempo, estratificado por níveis do fator de grupo.
- Em qualquer nível do fator de grupo, a sequência de médias no tempo é referida como o **perfil de resposta médio**.

Introdução

Relembrando: exemplo TLC



Introdução

- O **objetivo principal** da análise de perfis de respostas é:
  - caracterizar os padrões de **mudança na resposta média ao longo do tempo** nos grupos;
  - e para determinar **quanto** as formas dos perfis de **respostas médias diferem entre os grupos**.

Introdução

- Pode ser generalizado para estudos com mais de um único fator de grupo de tratamento (exposição) e quando existem covariáveis medidas na linha de base que precisam ser ajustadas.

- Em estudos observacionais, os grupos são definidos por características dos indivíduos do estudo, tais como idade, sexo, ou nível de exposição.
- Em estudos aleatorizados, os grupos são definidos por um mecanismo aleatório. Logo, espera-se que a distribuição de tais características (idade, sexo, etc.) seja equilibrada (balanceada) entre os grupos de tratamento.

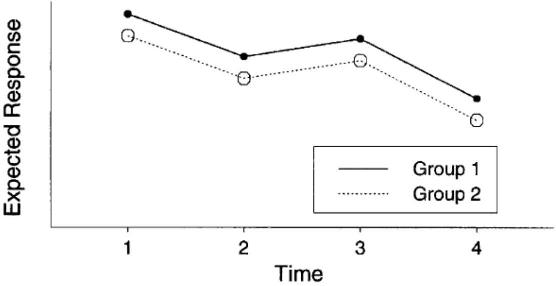
Hipóteses sobre perfis de resposta

Hipóteses sobre perfis de resposta

- Focamos inicialmente no delineamento de dois grupos, mas as generalizações para mais de dois grupos são diretas.
- Dada uma sequência de n medidas repetidas em um número de grupos distintos de indivíduos, **três questões principais** relacionadas aos perfis de resposta podem ser colocadas:

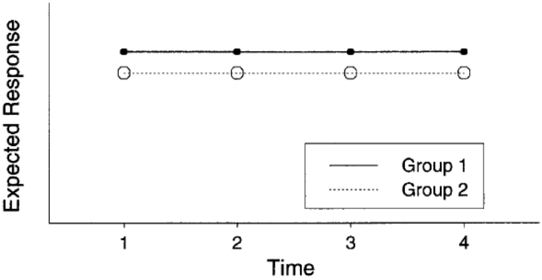
Hipóteses sobre perfis de resposta

1. **Os perfis de resposta média são semelhantes nos grupos, no sentido de que os perfis de resposta média são paralelos?**
   - Essa é uma pergunta que diz respeito ao **efeito de interação** *grupo* $\times$ *tempo*.



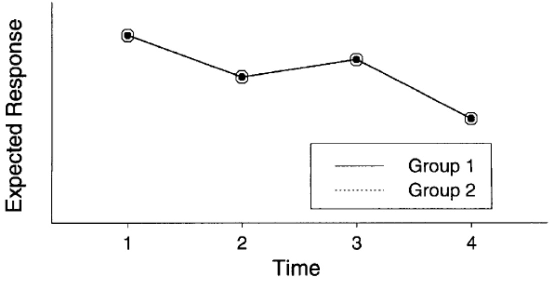
Hipóteses sobre perfis de resposta

2. **Supondo que os perfis médios de resposta da população sejam paralelos, as médias são constantes ao longo do tempo?**
    - Esta é uma pergunta que diz respeito ao **efeito do tempo**.



Hipóteses sobre perfis de resposta

3. **Supondo que os perfis médios de resposta da população sejam paralelos, eles também estão no mesmo nível, no sentido de que os perfis médios de resposta para os grupos coincidem?**
   - Esta é uma pergunta que diz respeito ao **efeito do grupo**.



Hipóteses sobre perfis de resposta

- Exceto em circunstâncias muito raras, não faz sentido fazer a segunda e a terceira perguntas se os perfis médios de resposta não são paralelos.
- Isso é consistente com o princípio geral de que os efeitos principais (por exemplo, efeitos de grupo ou tempo) normalmente não são de interesse quando há uma interação entre eles.

Observação

- Ou seja, quando há uma interação *grupo* $\times$ *tempo*, os perfis médios de resposta nos grupos são diferentes (perfis não paralelos);
  - consequentemente, sua forma pode ser descrita apenas com referência a um grupo específico, e seu nível pode ser descrito apenas com referência a um tempo específico.

Formulação do modelo linear geral

Perfis de respostas e o modelo linear geral

Antes de ilustrarmos as principais ideias com um exemplo numérico, consideramos como a análise de perfis de respostas pode ser implementada no modelo linear geral

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

para uma escolha apropriada de X_i. Também descreveremos como as principais hipóteses de **ausência de efeito de interação** *grupo* $\times$ *tempo* em termos de β.

- Considere n o número de medidas repetidas e N o número de indivíduos.
- Para expressar o modelo para o delineamento longitudinal com G grupos e n ocasiões de medição, **precisaremos de** $G \times n$ **parâmetros** para G perfis de respostas médias.

Perfis de respostas e o modelo linear geral

Por exemplo, com **dois grupos** medidos em **três ocasiões**, há $2 \times 3 = 6$ parâmetros de média.

- Para o **primeiro grupo**, a matriz de delineamento 3×6, X_i, fica

$$X_i = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

- Para o **segundo grupo**, a matriz de delineamento fica

$$X_i = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Perfis de respostas e o modelo linear geral: interpretação

- Em termos do modelo

$$\text{E}\left(Y_i|X_i\right) = \mu_i = X_i\beta,$$

em que $\beta = (\beta_1, \ldots, \beta_6)'$ é um vetor 6×1 de coeficientes de regressão,

$$\mu(1) = \left(\begin{array}{c} \mu_1(1) \\ \mu_2(1) \\ \mu_3(1) \end{array}\right) = \left(\begin{array}{c} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \end{array}\right);$$

similarmente

$$\mu(2) = \left(\begin{array}{c} \mu_1(2) \\ \mu_2(2) \\ \mu_3(2) \end{array}\right) = \left(\begin{array}{c} \beta_4 \\ \beta_5 \\ \beta_6 \end{array}\right).$$

Perfis de respostas e o modelo linear geral: hipóteses

- Como resultado, hipóteses sobre os perfis médios de resposta nos dois grupos podem ser facilmente expressas em termos de hipóteses sobre os componentes de β.
- Especificamente, a **hipótese de ausência de efeito de interação** *grupo* $\times$ *tempo* pode ser expressa como

$$H_{01} : (\beta_1 - \beta_4) = (\beta_2 - \beta_5) = (\beta_3 - \beta_6).$$

- **Nesta parametrização**, hipóteses sobre a interação *grupo* $\times$ *tempo* não podem ser expressas em termos de certos componentes de β como sendo zero.
  - Em vez disso, essas hipóteses podem ser expressas em termos de $L\beta = 0$, para escolhas particulares de vetores ou matrizes L.

Perfis de respostas e o modelo linear geral: hipóteses

- Por exemplo, a hipótese nula de ausência de efeito de interação *grupo* $\times$ *tempo*,

$$H_{01} : (\beta_1 - \beta_4) = (\beta_2 - \beta_5) = (\beta_3 - \beta_6),$$

pode ser expressa como

$$H_{01} : L\beta = 0,$$

em que

$$L = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & -1 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Perfis de respostas e o modelo linear geral: dados ausentes

Uma característica atraente da formulação do modelo linear geral

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

é que ele **pode lidar com** configurações em que os **dados** de alguns indivíduos estão **ausentes**.

- **Por exemplo**, suponha que o i-ésimo indivíduo pertença ao primeiro grupo e esteja **faltando a resposta na terceira ocasião**.
- A **matriz de delineamento** apropriada para esse indivíduo é a seguinte matriz 2×6, obtida pela **remoção da última linha da matriz de delineamento** de dados **completa** para os indivíduos do primeiro grupo:

$$X_i = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Perfis de respostas e o modelo linear geral: dados ausentes

- Para padrões mais gerais de perda de dados, a matriz de delineamento apropriada para o i-ésimo indivíduo é simplesmente obtida removendo linhas da matriz de delineamento de dados completa correspondentes às respostas ausentes.
- Isso permite que a análise dos perfis de resposta seja baseada em todas as observações disponíveis dos indivíduos.

Perfis de respostas e o modelo linear geral: categoria de referência

- Note que o modelo linear geral para dois grupos medidos em duas ocasiões,

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

poderia também ser expresso em termo das seguintes duas matrizes de delineamento:

Perfis de respostas e o modelo linear geral: categoria de referência

$$X_i = \left(\begin{array}{cccccc} 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \end{array} \right),$$

para o primeiro grupo e

$$X_i = \left(\begin{array}{cccccc} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right),$$

para o segundo grupo.

Perfis de respostas e o modelo linear geral: categoria de referência

- Neste caso

$$\mu(2) = \begin{pmatrix} \mu_1(2) \\ \mu_2(2) \\ \mu_3(2) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_1 + \beta_2 \\ \beta_1 + \beta_3 \end{pmatrix},$$

e

$$\mu(1) = \begin{pmatrix} \mu_1(1) \\ \mu_2(1) \\ \mu_3(1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_1 + \beta_4 \\ (\beta_1 + \beta_4) + (\beta_2 + \beta_5) \\ (\beta_1 + \beta_4) + (\beta_3 + \beta_6) \end{pmatrix}.$$

Perfis de respostas e o modelo linear geral: categoria de referência

- **Esta última parametrização é a mais utilizada** pelos softwares estatísticos.
- A escolha desta parametrização, e a categoria de referência, é uma escolha do usuário do software (no `R` veja a formulação `~ -1` e a função `relevel()`).
- Com esta parametrização as hipóteses de interesse de pesquisa podem ser reescritas:

Ausência de efeito de interação

$$H_{01}: \beta_5 = \beta_6 = 0.$$

Tal hipótese pode ser expressa como $H_{01}: L\beta = 0$, em que

$$L = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Perfis de respostas e o modelo linear geral: categoria de referência

- Quando a hipótese de perfis paralelos não pode ser rejeitada, hipóteses com respeito aos efeitos principais do tempo e/ou do grupo devem ser de interesse.

Ausência de efeito de mudança ao longo do tempo

$$H_{02} : \beta_2 = \beta_3 = 0.$$

Ou de forma equivalente $H_{02} : L\beta = 0$, em que

$$L = \left(\begin{array}{cccccc} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{array}\right).$$

Perfis de respostas e o modelo linear geral: categoria de referência

Ausência de efeito de grupo

$$H_{03} : \beta_4 = 0.$$

Ou de forma equivalente $H_{03} : L\beta = 0$, em que

$$L = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Perfis de respostas e o modelo linear geral: estrutura de covariância

- Finalmente, dado que a análise de perfis de respostas pode ser expressa em termos do modelo de regressão linear,

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

em que $\beta = (\beta_1, \ldots, \beta_p)'$ é um vetor $p \times 1$ de coeficientes de regressão (com $p = G \times n$), a **estimação de máxima verossimilhança** de β, e a construção de testes de hipóteses para a interação *grupo* $\times$ *tempo* (e efeitos principais de *tempo* e *grupo*), **são possíveis uma vez que a covariância de Y_i foi especificada**.

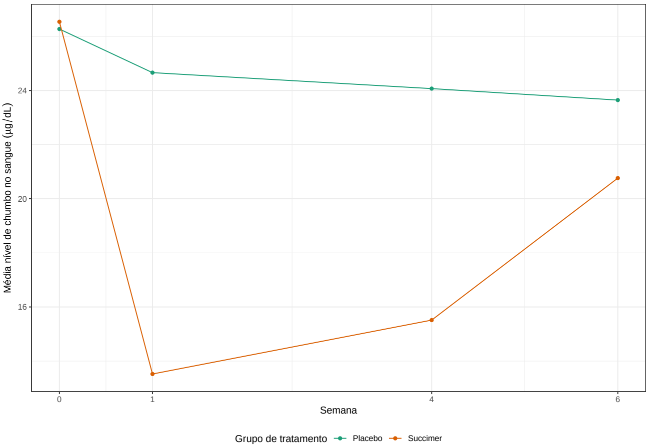
- Na análise de perfis, a covariância de Y_i é usualmente assumida ser **não estruturada** com nenhuma restrição para os $n(n+1)/2$ parâmetros de covariância.

Exemplo

Estudo de tratamento de crianças expostas ao chumbo

- Lembre-se de que o estudo TLC foi um estudo aleatorizado, controlado por placebo, de um agente quelante administrado por via oral, *succimer*, em crianças com níveis confirmados de chumbo no sangue de 20 a 44 μg/dL.
- As crianças do estudo tinham idades entre 12 e 33 meses e viviam em moradias deterioradas no centro da cidade.
- A análise a seguir é baseada em dados sobre os níveis de chumbo no sangue na linha de base (ou semana 0), semana 1, semana 4 e semana 6 durante o primeiro período de tratamento.

Estudo de tratamento de crianças expostas ao chumbo



Um modelo: perfis de respostas

- Lembre-se que na abordagem de perfis de respostas os tempos de medição são considerados como níveis de um fator discreto.

```
class(chumbo.df.longo$tempo)
```

```
## [1] "factor"
```

```
class(chumbo.df.longo$trt)
```

```
## [1] "factor"
```

Um modelo: perfis de respostas

```
library(nlme)

# modelo de perfis de respostas
# com matriz de covariância não estruturada
mod.pr <- gls(chumbo ~ trt * tempo,
              corr = corSymm(form = ~ 1 | id),
              weights = varIdent(form = ~ 1 | tempo),
              method = "REML",
              data = chumbo.df.longo)
```

Um modelo: perfis de respostas

```
summary(mod.pr)
```

```
## Generalized least squares fit by REML
##   Model: chumbo ~ trt * tempo
##   Data: chumbo.df.longo
##        AIC      BIC    logLik
##   2452.076 2523.559 -1208.038
##
## Correlation Structure: General
##  Formula: ~1 | id
##  Parameter estimate(s):
##  Correlation:
##   1     2     3
## 2 0.571
## 3 0.570 0.775
## 4 0.577 0.582 0.581
## Variance function:
##  Structure: Different standard deviations per stratum
##  Formula: ~1 | tempo
##  Parameter estimates:
##        0        1        4        6
## 1.000000 1.325888 1.370453 1.524826
```

Um modelo: perfis de respostas

```
##
## Coefficients:
##                       Value Std.Error   t-value p-value
## (Intercept)          26.272 0.7102888  36.98777  0.0000
## trtSuccimer           0.268 1.0045000   0.26680  0.7898
## tempo1               -1.612 0.7919194  -2.03556  0.0425
## tempo4               -2.202 0.8149167  -2.70212  0.0072
## tempo6               -2.626 0.8885252  -2.95546  0.0033
## trtSuccimer:tempo1  -11.406 1.1199432 -10.18445  0.0000
## trtSuccimer:tempo4   -8.824 1.1524662  -7.65662  0.0000
## trtSuccimer:tempo6   -3.152 1.2565645  -2.50843  0.0125
##
##  Correlation:
##                     (Intr) trtScc tempo1 tempo4 tempo6 trtS:1 trtS:4
## trtSuccimer         -0.707
## tempo1              -0.218  0.154
## tempo4              -0.191  0.135  0.680
## tempo6              -0.096  0.068  0.386  0.385
## trtSuccimer:tempo1   0.154 -0.218 -0.707 -0.481 -0.273
## trtSuccimer:tempo4   0.135 -0.191 -0.481 -0.707 -0.272  0.680
## trtSuccimer:tempo6   0.068 -0.096 -0.273 -0.272 -0.707  0.386  0.385
##
```

Um modelo: perfis de respostas

```
## Standardized residuals:
##        Min         Q1        Med         Q3        Max
## -2.1756390 -0.6849960 -0.1515545  0.5294173  5.6327402
##
## Residual standard error: 5.0225
## Degrees of freedom: 400 total; 392 residual
```

Matriz covariância estimada

- Para obter a matriz de covariância estimada utilizamos a função `getVarCov`.

```
getVarCov(mod.pr)
```

```
## Marginal variance covariance matrix
##         [,1]   [,2]   [,3]   [,4]
## [1,] 25.226 19.107 19.699 22.202
## [2,] 19.107 44.346 35.535 29.675
## [3,] 19.699 35.535 47.377 30.620
## [4,] 22.202 29.675 30.620 58.652
##   Standard Deviations: 5.0225 6.6593 6.8831 7.6584
```

Matriz covariância estimada

- Como a função `getVarCov` retorna uma matriz, podemos utilizar a função `kable` do pacote `knitr` para a geração de tabelas em `markdown`.

```
knitr::kable(x = matrix(getVarCov(mod.pr),
                        ncol = 4),
             digits = 1)
```

25.2	19.1	19.7	22.2
19.1	44.3	35.5	29.7
19.7	35.5	47.4	30.6
22.2	29.7	30.6	58.7

Matriz covariância estimada

- Observe o aumento perceptível na variância dos níveis de chumbo no sangue de pré a pós-aleatorização.
- Este aumento na variância da linha de base é provavelmente devido a dois fatores.
    - Primeiro, dentro de cada grupo de tratamento, pode haver heterogeneidade natural nas trajetórias de resposta individual ao longo do tempo.
    - Em segundo lugar, o estudo teve um critério de inclusão de que os níveis de chumbo no sangue no início do estudo estavam na faixa de 20 a 44 μg/dL; isso pode ser parcialmente responsável pela variação menor na linha de base.

Testando hipóteses (teste de Wald)

- A função `Anova` do pacote `car` apresenta o resultado de testes Wald multivariado de múltiplas hipóteses (H_{01}, H_{02} e H_{03} testadas separadamente).

```
library(car)

Anova(mod.pr)
```

```
## Analysis of Deviance Table (Type II tests)
##
## Response: chumbo
##            Df    Chisq Pr(>Chisq)
## trt         1   4.2266     0.0398 *
## tempo       3 184.4806     <2e-16 ***
## trt:tempo   3 107.7870     <2e-16 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Testando hipóteses (teste de Wald)

- Mais uma vez podemos gerar uma tabela em `markdown`.

```
knitr::kable(
  Anova(mod.pr),
  digits = c(0, 2, 4))
```

	Df	Chisq	Pr(>Chisq)
trt	1	4.23	0.0398
tempo	3	184.48	0.0000
trt:tempo	3	107.79	0.0000

Testando hipóteses (teste de da razão de verossimilhanças)

- Para testar a hipótese de ausência de efeito de interação entre *grupo* e *tempo* também podemos utilizar o teste da razão de verossimilhanças.
  - Para tal, precisamos ajustar dois modelos: um completo e outro reduzido.
- **Importante:** a construção de testes de razão de verossimilhanças comparando modelos encaixados para a média deve sempre ser baseada na log-verossimilhança MV, e não no REML.

Testando hipóteses (teste de da razão de verossimilhanças)

```
mod.comp <- gls(chumbo ~ trt * tempo,
                corr = corSymm(form = ~ 1 | id),
                weights = varIdent(form = ~ 1 | tempo),
                method = "ML",
                data = chumbo.df.longo)

mod.red <- gls(chumbo ~ trt + tempo,
                corr = corSymm(form = ~ 1 | id),
                weights = varIdent(form = ~ 1 | tempo),
                method = "ML",
                data = chumbo.df.longo)
```

Testando hipóteses (teste de da razão de verossimilhanças)

```
anova(mod.comp, mod.red)
```

```
##          Model df      AIC      BIC    logLik   Test  L.Ratio p-value
## mod.comp     1 18 2461.368 2533.214 -1212.684
## mod.red      2 15 2529.555 2589.427 -1249.778 1 vs 2 74.18778  <.0001
```

Coeficientes estimados

- Os coeficientes de regressão estimados e os respectivos erros padrões também podem ser combinado para gerar uma saída em `markdown`.

```
knitr::kable(
  summary(mod.pr)$tTable[,-4],
  digits = c(3, 3, 2),
  col.names = c("Estimativa", "EP", "Z"))
```

	Estimativa	EP	Z
(Intercept)	26.272	0.710	36.99
trtSuccimer	0.268	1.005	0.27
tempo1	-1.612	0.792	-2.04
tempo4	-2.202	0.815	-2.70
tempo6	-2.626	0.889	-2.96
trtSuccimer:tempo1	-11.406	1.120	-10.18
trtSuccimer:tempo4	-8.824	1.152	-7.66
trtSuccimer:tempo6	-3.152	1.257	-2.51

Exercícios no Laboratório

1. Resolva os exercícios do Capítulo 5 do livro "**Applied Longitudinal Analysis**" (páginas 140 e 141).
    - O arquivo de dados (`cholesterol.dta`) estão no Moodle.
2. Construa intervalos de confiança de 95% para as estimativas do modelo do exemplo da aula.
3. Com base na leitura da Seção 5.8 (Applied Longitudinal Analysis), faça uma discussão dos pontos fortes e fracos da análise de perfis de resposta e poste no **fórum geral do Moodle**.

Avisos

- **Próxima aula:** Modelando a média através de curvas paramétricas.
- **Para casa:** ler o Capítulo 5 do livro "**Applied Longitudinal Analysis**".
  - Caso ainda não tenha lido, leia também os Caps. 1, 2, 3 e 4.

Bons estudos!