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, 2023

Introdução

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** (coeficientes) **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 uma 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

O modelo de intercepto aleatório

- Neste modelo, presume-se que cada indivíduo tenha um **nível de resposta subjacente** que persiste 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**, $\text{Var}\,(b_i) = \sigma_b^2$ e $\text{Var}\,(\epsilon_{ij}) = \sigma^2$, **respectivamente**.

O modelo de intercepto aleatório

- Observe que este modelo descreve a trajetória média da resposta ao longo do tempo para qualquer indivíduo **(média condicional)**

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

- E também descreve o 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.

O modelo de intercepto aleatório

Atenção na notação!

- 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} para a resposta média na população, $X'_{ij}\beta$.
- Nesta aula, o erro intra-indivíduo ϵ_{ij} representa o desvio de Y_{ij} para a resposta média específica do indivíduo, $X'_{ij}\beta + b_i$.
  - Ou seja, ϵ_{ij} representa o desvio da resposta para a média condicional do modelo especificado em (1).
  - 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**.

O modelo de intercepto aleatório

Interpretação dos parâmetros no modelo (1)

- Os parâmetros de regressão β descrevem padrões de mudança na resposta média ao longo do tempo (e suas relações com covariáveis) na população de interesse;
- O b_i descreve como a tendência ao longo do tempo para i-ésimo indivíduo desvia da média da população.
  - O b_i representa um desvio individual 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.

O modelo de intercepto aleatório

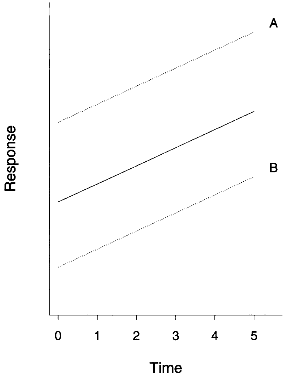
- Essa interpretação é aparente se expressarmos o modelo dado por (1) como

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

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

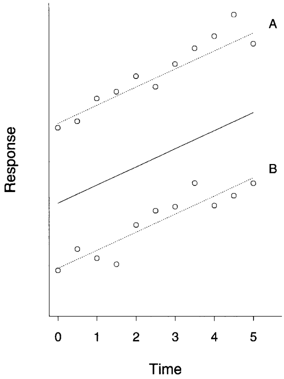
- Como a média do efeito aleatório b_i é assumida como zero, b_i representa o desvio do intercepto do i-ésimo indivíduo $(\beta_1 + b_i)$ para o intercepto da população, β_1.

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.

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**.

O modelo de intercepto aleatório

- 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 **variância marginal** entre Y_{ij} é definida em termos de desvios de Y_{ij} para a 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.

O modelo de intercepto aleatório

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

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

O modelo de intercepto aleatório

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

$$
\begin{aligned}
\mathrm{Cov}\left(Y_{ij}, Y_{ik}\right) &= \mathrm{Cov}\left(X_{ij}'\beta + b_i + \epsilon_{ij}, X_{ik}'\beta + b_i + \epsilon_{ik}\right)\\
&= \mathrm{Cov}\left(b_i + \epsilon_{ij}, b_i + \epsilon_{ik}\right)\\
&= \mathrm{Cov}\left(b_i, b_i\right) + \mathrm{Cov}\left(b_i, \epsilon_{ik}\right) + \mathrm{Cov}\left(\epsilon_{ij}, b_i\right) + \mathrm{Cov}\left(\epsilon_{ij}, \epsilon_{ik}\right)\\
&= \mathrm{Var}\left(b_i\right) + 0 + 0 + 0\\
&= \sigma_b^2.
\end{aligned}
$$

O modelo de intercepto aleatório

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

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

- Este é o único modelo de covariância que aparece tanto na abordagem de **modelos de padrão de covariância**[1] e na **"abordagem de efeitos aleatórios"**.

[1] Consulte a última aula!

O modelo de intercepto aleatório

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

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

- 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.

A classe dos modelos lineares de efeitos mistos

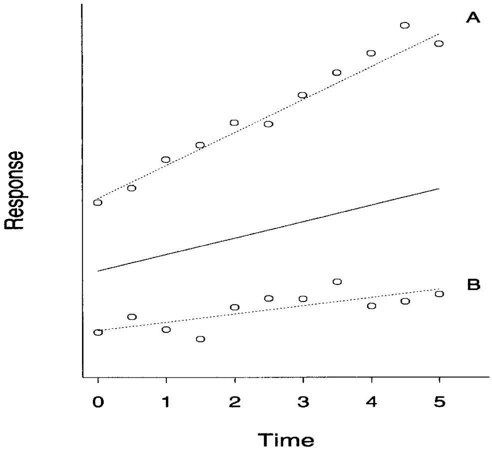
O modelo de intercepto e inclinação aleatórios

- Considere um modelo com intercepto e inclinação 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 do i-ésimo indivíduo.

O modelo de intercepto e inclinação aleatórios



Modelos lineares de efeitos mistos

- Nos exemplos anteriores, introduzimos interceptos e inclinações aleatórias.
- No entanto, o modelo linear de efeitos mistos pode ser generalizado **(i)** para incorporar coeficientes de regressão adicionais variando aleatoriamente e **(ii)** para permitir que as médias dos efeitos aleatórios dependam de covariáveis.
- Assumindo que N indivíduos com n_i medidas repetidas cada um, com variável resposta Y_{ij} mensurada em $t_{i1}, \ldots, t_{in_i}$.

Modelos lineares de efeitos mistos

- Usando a **notação vetorial**, o modelo linear de efeitos mistos pode ser expresso como

$$Y_i = X_i\beta + Z_i b_i + \epsilon_i, \quad (2)$$

- β é um vetor $(p \times 1)$ de **efeitos fixos**;
- b_i é um vetor $(q \times 1)$ de **efeitos aleatórios**;
- X_i é uma matriz de covariáveis $(n_i \times p)$;
- Z_i é uma matriz de covariáveis $(n_i \times q)$, em que $q \leq p$.

Aqui Z_i é uma matriz de delineamento que liga o vetor de efeitos aleatórios b_i a Y_i.

- Em particular, para muitos modelos em análise longitudinal as colunas de Z_i serão **um subconjunto** de X_i.
- Em geral, qualquer componente de β pode variar aleatoriamente simplesmente incluindo a covariável correspondente de X_i em Z_i.

Modelos lineares de efeitos mistos

- Ainda, supõe-se que os efeitos aleatórios, b_i, tenham uma **distribuição normal multivariada** com **média zero** e **matriz de covariância** denotada por G,

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

- **Observação:** em princípio, qualquer distribuição multivariada para b_i pode ser assumida; **na prática**, assume-se que b_i tenha distribuição normal multivariada.
- Se, no modelo (2), o vetor de efeitos aleatórios, b_i, tem média zero, os efeitos aleatórios tem interpretação em termos de como o subconjunto de parâmetros de regressão para o i-ésimo indivíduo desviam dos respectivos parâmetros da média populacional.

Modelos lineares de efeitos mistos

Médias condicionais e marginais

A **média condicional** ou **indivíduo-específica** de Y_i, dado b_i, é

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

e a **média marginal** de Y_i é

$$\begin{aligned}
\mathrm{E}\left(Y_i\right) &= \mu_i \\
&= \mathrm{E}\left[\mathrm{E}\left(Y_i|b_i\right)\right] \\
&= \mathrm{E}\left(X_i\beta + Z_i b_i\right) \\
&= X_i\beta + Z_i\mathrm{E}\left(b_i\right) \\
&= X_i\beta \text{ (pois } \mathrm{E}\left(b_i\right) = 0\text{).}
\end{aligned}$$

Modelos lineares de efeitos mistos

- Por fim, supõe-se que o vetor $(n_i \times 1)$ de erros intra-individuais, ϵ_i, tenha uma **distribuição normal multivariada** com **média zero** e **matriz de covariância** denotada por R_i,

$$\epsilon_i \sim N(0, R_i).$$

- **Nota:** geralmente, assume-se que $R_i = \sigma^2 I_{n_i}$, em que I_{n_i} é uma matriz identidade $(n_i \times n_i)$.
- Ou seja, ϵ_{ij} e ϵ_{ik} **são não-correlacionados**, com **variância constante**, e os ϵ_{ij}'s podem ser interpretados como erros de medição ou amostrais.
- **Observação:** em princípio, um modelo de padrão de covariância (como aqueles vistos na aula anterior) pode ser adotado para R_i.
  - Na prática, isto traz problemas de interpretação dos ϵ_{ij}'s e de **identificação do modelo**.

Modelos lineares de efeitos mistos

- Para clarificar a notação matricial introduzida até agora, considere o seguinte modelo linear de efeitos mistos com **interceptos** e **inclinações aleatórias**:

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

Modelos lineares de efeitos mistos

- Usando a notação de matrizes e vetores, o modelo pode ser reexpresso como

$$Y_i = X_i\beta + Z_i b_i + \epsilon_i,$$

em que

$$X_i = Z_i = \begin{pmatrix} 1 & t_{i1} \\ 1 & t_{i2} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & t_{in_i} \end{pmatrix}.$$

- Aqui $q = p = 2$.

Modelos lineares de efeitos mistos

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

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

em que $grupo_i = 1$ se o i-ésimo indivíduo é atribuído ao grupo de tratamento e $grupo_i = 0$ caso contrário.

Modelos lineares de efeitos mistos

- Neste modelo a matriz de delineamento X_i tem a seguinte forma para o **grupo controle**

$$X_i = \begin{pmatrix} 1 & t_{i1} & 0 & 0 \\ 1 & t_{i2} & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & t_{in_i} & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

e para o **grupo de tratamento** a matriz de delineamento é dada por

$$X_i = \begin{pmatrix} 1 & t_{i1} & 1 & t_{i1} \\ 1 & t_{i2} & 1 & t_{i2} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & t_{in_i} & 1 & t_{in_i} \end{pmatrix}.$$

Modelos lineares de efeitos mistos

- Note que a matriz de delineamento Z_i tem a mesma forma para ambos os grupos tratamento e controle,

$$Z_i = \begin{pmatrix} 1 & t_{i1} \\ 1 & t_{i2} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & t_{in_i} \end{pmatrix}.$$

Modelos lineares de efeitos mistos

Covariância induzida pela introdução de efeitos aleatórios

- Seja $\text{Var}(b_{1i}) = g_{11}$, $\text{Var}(b_{2i}) = g_{22}$, $\text{Cov}(b_{1i}, b_{2i}) = g_{12}$.
  - Estes são os três únicos elementos da matriz (2×2) de covariância $G = \text{Cov}(b_i)$.
- Se também assumirmos que $R_i = \text{Cov}(\epsilon_i) = \sigma^2 I_{n_i}$, então

$$
\begin{aligned}
\text{Var}(Y_{ij}) &= \text{Var}(b_{1i} + b_{2i}t_{ij} + \epsilon_{ij}) \\
&= \text{Var}(b_{1i}) + 2t_{ij}\text{Cov}(b_{1i}, b_{2i}) + t_{ij}^2\text{Var}(b_{2i}) + \text{Var}(\epsilon_{ij}) \\
&= g_{11} + 2t_{ij}g_{12} + t_{ij}^2 g_{22} + \sigma^2.
\end{aligned}
$$

- Da mesma forma, pode ser demonstrado[2] que

$$\text{Cov}(Y_{ij}, Y_{ik}) = g_{11} + (t_{ij} + t_{ik})g_{12} + t_{ij}t_{ik}g_{22}.$$

[2] **Exercício:** demonstre este último resultado.

Modelos lineares de efeitos mistos

Covariância induzida pela introdução de efeitos aleatórios

- Neste modelo, as variâncias e correlações (covariância) são expressas como uma **função explícita do tempo**, t_{ij}.
- Em particular, com a inclusão de interceptos e inclinações aleatórios, a variância pode crescer ou decrescer ao longo do tempo como uma uma função quadrática dos tempos de mensuração.
- Por exemplo, a expressão quadrática para $\text{Var}\left(Y_{ij}\right)$ dada acima implica que
  - a variância é crescente ao longo do tempo (para $t_{ij} \geq 0$) quando $\text{Cov}\left(b_{1i}, b_{2i}\right) \geq 0$,
  - mas pode decrescer ao longo do tempo quando $\text{Cov}\left(b_{1i}, b_{2i}\right) < 0$.
- Similarmente a magnitude da covariância (e correlação) entre um par de respostas, Y_{ij} e Y_{ik}, depende do tempo de separação entre estas (t_{ij} e t_{ik}).

Estrutura de covariância de efeitos aleatórios

Estrutura de covariância de efeitos aleatórios

- No modelo linear de efeitos mistos,

$$Y_i = X_i\beta + Z_i b_i + \epsilon_i,$$

$R_i = \mathrm{Cov}\left(\epsilon_i\right)$ descreve a covariância entre as observações longitudinais ao focar no perfil de resposta média condicional de um indivíduo **específico**.

- Ou seja, é a covariância dos desvios do i-ésimo indivíduo com respeito ao seu perfil de resposta média,

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

Estrutura de covariância de efeitos aleatórios

- É usualmente assumido que R_i é uma matriz diagonal, $\sigma^2 I_{n_i}$, em que I_{n_i} denota uma matriz identidade $n_i \times n_i$.
- Esta suposição é comumente referida como a **"suposição de independência condicional"**.
- Ou seja, dado os efeitos aleatórios b_i, os erros de medição são distribuídos independentemente com uma variância comum σ^2.

Estrutura de covariância de efeitos aleatórios

- Como comentamos anteriormente, no modelo linear de efeitos mistos podemos distinguir a média condicional de Y_i, dado b_i,

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

da **média marginal** de Y_i,

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

Estrutura de covariância de efeitos aleatórios

- De forma similar podemos distinguir entre as **covariância condicional e marginal**.
- A covariância condicional de Y_i, dado b_i, é

$$\text{Cov}\left(Y_i|b_i\right) = \text{Cov}\left(\epsilon_i\right) = R_i,$$

enquanto a covariância marginal de Y_i é

$$\begin{aligned}
\text{Cov}\left(Y_i\right) &= \text{Cov}\left(Z_i b_i\right) + \text{Cov}\left(\epsilon_i\right)\\
&= Z_i \text{Cov}\left(b_i\right) Z_i' + \text{Cov}\left(\epsilon_i\right)\\
&= Z_i G Z_i' + R_i.
\end{aligned}$$

Estrutura de covariância de efeitos aleatórios

- Mesmo quando $R_i = \text{Cov}\,(\epsilon_i) = \sigma^2 I_{n_i}$ (uma matriz diagonal com todas as correlações duas-a-duas iguais a zero), a matriz $\text{Cov}\,(Y_i)$ **possui elementos fora da diagonal diferentes de zero**, deste modo **levando em consideração a correlação entre as observações repetidas no mesmo indivíduo** em um estudo longitudinal.
- Isto é, **a introdução de efeitos aleatórios**, b_i, **induz correlação entre os componentes** de Y_i.

Estrutura de covariância de efeitos aleatórios

Comentários

- O modelo linear de efeitos mistos permite a análise explícita das fontes de variação nas respostas:
  - entre indivíduos (G);
  - e intra-indivíduo (R_i).
- A covariância marginal de Y_i é uma função do tempo de medição.
- A estrutura de covariância induzida por efeitos aleatórios [$\text{Cov}(Y_i) = Z_i G Z_i' + \sigma^2 I_{n_i}$] pode ser contrastada com os modelos de padrão de covariância apresentados na aula anterior.
  - Modelos de padrão de covariância não distinguem as diferentes fontes de variabilidade, enquanto que modelos lineares de efeitos mistos distinguem as fontes de variabilidade entre indivíduos e intra-indivíduo.

Estrutura de covariância de efeitos aleatórios

Comentários (continuação)

- Para os modelos lineares **com respostas contínuas**, as duas abordagens (padrão de covariância e efeitos mistos) produzem o mesmo modelo para a média marginal de Y_i [$\mathrm{E}(Y_i) = X_i\beta$], e diferem somente em termos do modelo assumido para a covariância.
- A estrutura de covariância de efeitos aleatórios **não requer** delineamento balanceado.
- Ainda, o número de parâmetros de covariância é o mesmo independente do número e as ocasiões de medições.
- Finalmente, ao contrário de muitos dos modelos de padrão de covariância que fazem suposições fortes sobre a homogeneidade da variância ao longo do tempo, a estrutura de covariância de efeitos aleatórios permite que a variância e a covariância aumentem ou diminuam em função dos tempos de medição.

Estimação via máxima verossimilhança

Estimação via máxima verossimilhança

- Note, que pelas propriedades da distribuição normal, temos que

$$Y_i \sim N(X_i\beta, Z_i G Z_i' + \sigma^2 I_{n_i}).$$

- Logo, podemos escrever a **função de verossimilhança** com base no modelo normal multivariado.
- Como esperado, o estimador de máxima verossimilhança de β é o estimador de **mínimos quadrados generalizados** (MQG) e depende da covariância marginal entre as medidas repetidas [$\text{Cov}\,(Y_i) = Z_i G Z_i' + \sigma^2 I_{n_i}$]

$$\hat{\beta} = \left\{\sum_{i=1}^{N} (X_i'[\text{Cov}\,(Y_i)]^{-1} X_i)\right\}^{-1} \sum_{i=1}^{N} (X_i'[\text{Cov}\,(Y_i)]^{-1} y_i).$$

Estimação via máxima verossimilhança

- Em geral, não há expressão simples para o estimador de máxima verossimilhança dos componentes de covariância [G e σ^2 (ou R_i)] e 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)**;
  - e a resultante estimativa REML de β é dada por $\hat{\beta}$ substituindo $\text{Cov}(Y_i)$ pela sua estimativa REML.

Avisos

- **Próxima aula:** Modelos lineares de efeitos mistos (formulação em dois estágios).
- **Para casa:** ler o Capítulo 8 do livro "**Applied Longitudinal Analysis**".
  - Caso ainda não tenha lido, leia também os Caps. 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7.

Bons estudos!