MAT02035 - Modelos para dados correlacionados

Modelos lineares generalizados: uma breve revisão

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, 2022

Instituto de MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA UFRGS

Introdução

Introdução

- Quando a variável resposta é categórica (por exemplo, **dados binários** e **de contagem**), **modelos lineares generalizados** (por exemplo, **regressão logística**) podem ser estendidos para lidar com os resultados correlacionados.
- No entanto, transformações não lineares da resposta média (por exemplo, *logit*) levantam questões adicionais relativas à interpretação dos coeficientes de regressão.
- Diferentes abordagens para contabilizar a correlação levam a modelos com coeficientes de regressão com interpretações distintas.
- Neste curso, consideraremos duas extensões principais de modelos lineares generalizados:
  1. modelos marginais;
  2. modelos de efeitos mistos.

Introdução

Exemplo 1: Tratamento oral da infecção das unhas dos pés

- Estudo aleatorizado, duplo-cego, multicêntrico de 294 pacientes comparando 2 tratamentos orais (denotados A e B) para infecção nas unhas dos pés.
- **Variável desfecho:** variável binária indicando presença de onicólise (separação da placa ungueal do leito ungueal).
- Pacientes avaliados quanto ao grau de onicólise na linha de base (semana 0) e nas semanas 4, 8, 12, 24, 36 e 48.
- Interesse na taxa de **declínio da proporção** de pacientes com onicólise ao longo do tempo e nos efeitos do tratamento nessa taxa.

Introdução

Exemplo 2: Ensaio clínico de progabida anti-epiléptica

- Estudo aleatorizado, controlado por placebo, do tratamento de crises epilépticas com progabida.
- Os pacientes foram aleatorizados para tratamento com progabida ou placebo (em adição à terapia padrão).
- **Variável desfecho:** Contagem do número de convulsões.
- Cronograma de medição: medição da linha de base durante 8 semanas antes da aleatorização.
  - Quatro medições durante intervalos consecutivos de duas semanas.
- Tamanho da amostra: 28 epiléticos com placebo; 31 epiléticos em progabida.

Introdução

- **Modelos lineares generalizados** (MLG) são uma classe de modelos de regressão; eles incluem o modelo de regressão linear padrão, mas também muitos outros modelos importantes:
  - Regressão linear para dados contínuos
  - Regressão logística para dados binários
  - Modelos de regressão log-linear / Poisson para dados de contagem
- Modelos lineares generalizados estendem os métodos de análise de regressão a configurações nas quais a variável resposta pode ser categórica.
- Nas próximas aulas, consideramos extensões de modelos lineares generalizados para dados longitudinais.
- Primeiro, revisaremos os modelos logístico e de regressão de Poisson para uma única resposta.

Regressão logística

Regressão logística

- Até agora, consideramos modelos de regressão linear para uma resposta contínua, Y, da seguinte forma

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_p X_p + e.$$

- A variável resposta Y é assumida como tendo uma distribuição normal com média

$$\mathrm{E}(Y) = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_p X_p$$

e com variância σ^2.

Regressão logística

- Lembre-se de que o intercepto da população (para $X_1 = 1$), β_1, tem interpretação como o valor médio da resposta quando todas as covariáveis assumem o valor zero.
- A inclinação da população, digamos β_k, tem interpretação em termos da mudança esperada na resposta média para uma mudança de uma unidade em X_k, uma vez que todas as outras covariáveis permanecem constantes.
- Em muitos estudos, no entanto, estamos interessados em uma variável resposta dicotômica / binária em vez de contínua.
- A seguir, consideramos um modelo de regressão para uma resposta binária (ou dicotômica).

Regressão logística

- Seja Y uma resposta binária, em que
  - $Y = 1$ representa um "sucesso";
  - $Y = 0$ representa uma "falha".
- Então a média da variável resposta binária, denominada π, é a proporção de sucessos ou a probabilidade de a resposta assumir o valor 1.
- Ou seja,

$$\pi = \mathrm{E}(Y) = \Pr(Y = 1) = \Pr(\text{"sucesso"}).$$

- Com uma resposta binária, geralmente estamos interessados em estimar a probabilidade π e relacioná-la a um conjunto de covariáveis.
- Para fazer isso, podemos usar regressão logística.

Regressão logística

- Uma estratégia ingênua para modelar uma resposta binária é considerar uma modelo de regressão

$$\pi = \mathsf{E}(Y) = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_p X_p.$$

- No entanto, em geral, esse modelo não é viável, pois π é uma probabilidade e restringe-se a valores entre 0 e 1.
- Além disso, a suposição usual de homogeneidade de variância seria violada, uma vez que a variância de uma resposta binária depende da média, ou seja,

$$\mathsf{Var}(Y) = \pi(1 - \pi).$$

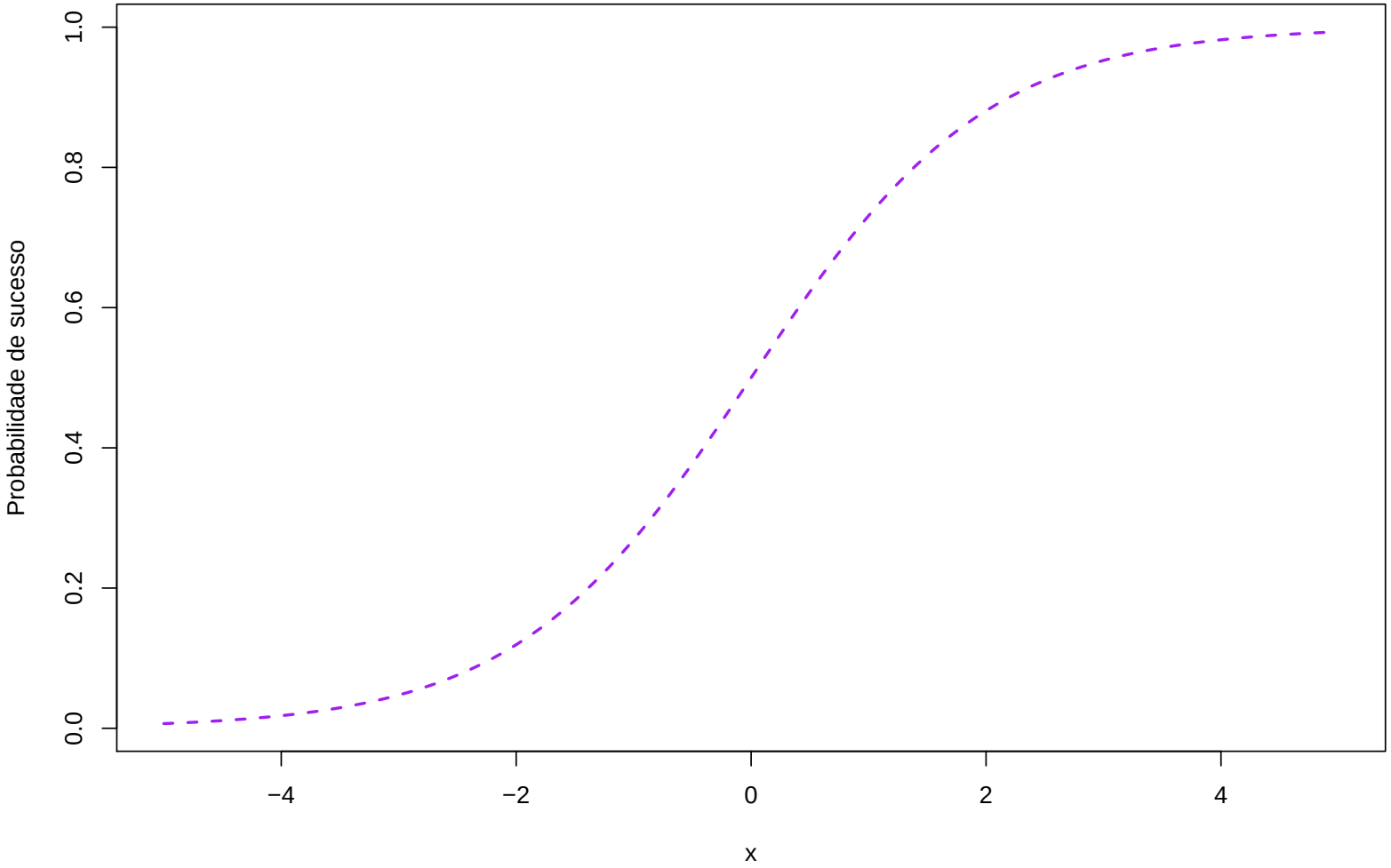
Regressão logística

- Em vez disso, podemos considerar um modelo de regressão logística em que

$$\text{logit}(\pi) = \log\left[\frac{\pi}{(1-\pi)}\right] = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_p X_p.$$

- Este modelo acomoda a restrição que π está restrita a valores entre 0 e 1.
- Lembre-se de que $\pi/(1-\pi)$ é definido como a chance de sucesso.
  - Portanto, modelar com uma função logística pode ser considerado equivalente a um modelo de regressão linear em que a média da resposta contínua foi substituída pelo logaritmo das chances de sucesso.
- Observe que a relação entre π e as covariáveis é não linear.

Regressão logística



Regressão logística

- Partindo do pressuposto de que as respostas binárias são variáveis aleatórias de Bernoulli, podemos usar a estimativa de **máxima verossimilhança** para obter estimativas dos parâmetros de regressão logística.
- Finalmente, lembre-se a relação entre o "odds" e "probabilidades".

$$\text{Odds} = \frac{\pi}{1-\pi};$$

$$\pi = \frac{\text{Odds}}{1+\text{Odds}}.$$

Regressão logística

- Dado o modelo de regressão logística

$$\log[\pi/(1-\pi)] = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_p X_p$$

o intercepto populacional, β_1, tem interpretação como a probabilidade de sucesso logarítmica quando todas as covariáveis assumem o valor zero.

- A inclinação da população, digamos β_k, tem interpretação em termos da mudança na "log-chance" (log-odds) de sucesso para uma mudança unitária em X_k, uma vez que todas as outras covariáveis permanecem constantes.
- Quando uma das covariáveis é dicotômica, digamos X_2, então β_2 tem uma interpretação especial:
  - $\exp(\beta_2)$ é a **razão de chances** de sucesso para os dois níveis possíveis de X_2 (dado que todas as outras covariáveis permanecem constantes).

Regressão logística

Lembre-se de que:

- π aumenta
  - odds de sucesso aumenta
  - log-odds de sucesso aumenta

Da mesma forma, como:

- π diminui
  - odds de sucesso diminui
  - log-odds de sucesso diminui

Regressão logística: exemplo

Desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP) em uma amostra de 223 crianças com baixo peso ao nascer

- **Resposta binária:** $Y = 1$ se DBP estiver presente, $Y = 0$ caso contrário.
- **Covariável:** Peso ao nascer do bebê em gramas.
- Considere o seguinte modelo de regressão logística

$$\log[\pi/(1-\pi)] = \beta_1 + \beta_2 \text{Peso}$$

em que $\pi = \text{E}(Y) = \Pr(Y = 1) = \Pr(\text{DBP})$.

Regressão logística: exemplo

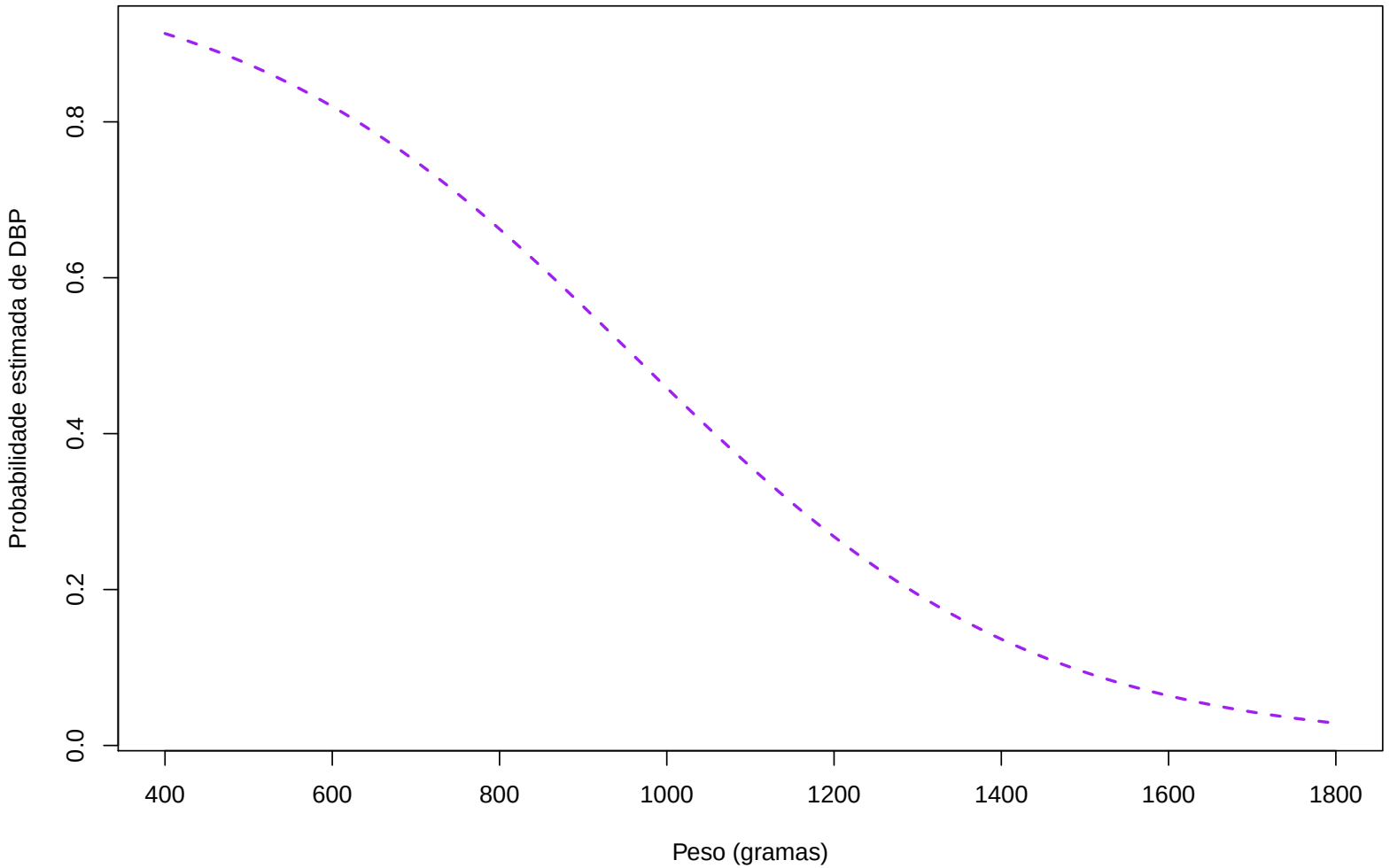
- Para os 223 bebês da amostra, a regressão logística estimada (por MV) é

$$\log[\hat{\pi}/(1-\hat{\pi})] = 4.0343 - 0.0042\text{Peso}.$$

- A estimativa de MV de β_2 implica que, para cada aumento de 1 grama no peso ao nascer, espeara-se que a log-odds de DBP diminua 0,0042.
- Por exemplo, a probabilidade de DBP para um bebê com 1200 gramas é

$$\exp(4.0343 - 1200 \times 0.0042) = \exp(-1.0057) = 0.3658.$$

Regressão logística: exemplo



Regressão de Poisson

Regressão de Poisson

- Na regressão de Poisson, a variável resposta é uma contagem (por exemplo, número de casos de uma doença em um determinado período de tempo).
- A distribuição de Poisson fornece a base da inferência baseada em verossimilhança.
- Frequentemente, as contagens podem ser expressas como *taxas*.
- Ou seja, a contagem ou o número absoluto de eventos geralmente não é satisfatório porque qualquer comparação depende quase inteiramente dos tamanhos dos grupos (ou do "tempo em risco") que gerou as observações.

Regressão de Poisson

- Como uma proporção ou probabilidade, uma taxa fornece uma base para comparação direta.
- Em ambos os casos, a regressão de Poisson relaciona as contagens ou taxas esperadas a um conjunto de covariáveis.

Regressão de Poisson

O modelo de regressão de Poisson possui dois componentes:

1. A variável resposta é uma contagem e é assumida como tendo uma distribuição de Poisson. Ou seja, a probabilidade de ocorrer um número específico de eventos, y, é

$$\Pr(y \text{ eventos}) = \frac{e^{-\lambda}\lambda^{y}}{y!}$$

2. $\log(\lambda/t) = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_p X_p$

Regressão de Poisson

Observe que, como $\log(\lambda/t) = \log(\lambda) - \log(t)$, o modelo de regressão de Poisson também pode ser considerado como

$$\log(\lambda) = \log(t) + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_p X_p$$

em que o "coeficiente" associado a $\log(t)$ é fixado em 1.

- Esse termo de ajuste é conhecido como "*offset*".

Regressão de Poisson

- Portanto, modelar λ (ou $= \lambda/t$) com uma função logarítmica pode ser considerado equivalente a um modelo de regressão linear em que a média da resposta contínua foi substituída pelo logaritmo da contagem (ou taxa) esperada.
- Observe que a relação entre λ (ou λ/t) e as covariáveis é não linear.
- Podemos usar o método da máxima verossimilhança para obter estimativas dos parâmetros de regressão de Poisson, supondo que as respostas sejam distribuídas conforme uma distribuição de Poisson.

Regressão de Poisson

- Dado o modelo de regressão de Poisson

$$\log(\lambda/t) = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_p X_p$$

o intercepto populacional, β_1, tem interpretação como a log-taxa esperada quando todas as covariáveis assumem o valor zero.

- A inclinação da população, digamos β_k, tem interpretação em termos da mudança na log-taxa esperada para uma mudança de unidade única em X_k, uma vez que todas as outras covariáveis permanecem constantes.
- Quando uma das covariáveis é dicotômica, digamos X_2, então β_2 tem uma interpretação especial:
  - $\exp(\beta_2)$ é a razão da taxa (de incidência) para os dois níveis possíveis de X_2 (dado que todas as outras covariáveis permanecem constantes).

Regressão de Poisson: exemplo

Estudo prospectivo de doença cardíaca coronária (CHD)

- O estudo observou 3154 homens entre 40 e 50 anos em média por 8 anos e registrou incidência de casos de doença coronariana.
- Os fatores de risco considerados incluem:
  - **Exposição ao fumo:** 0, 10, 20, 30 cigarros por dia;
  - **Pressão arterial:** 0 (< 140), 1 (≥ 140);
  - **Tipo de comportamento:** 0 (tipo B), 1 (tipo A).

Um modelo simples de regressão de Poisson é:

$$\log(\lambda/t) = \log(\text{taxa de CHD}) = \beta_1 + \beta_2 \mathit{Fumo}$$

ou

$$\log(\lambda) = \log(t) + \beta_1 + \beta_2 \mathit{Fumo}.$$

Regressão de Poisson: exemplo

Person - Years	Smoking	Blood Pressure	Behavior	CHD
5268.2	0	0	0	20
2542.0	10	0	0	16
1140.7	20	0	0	13
614.6	30	0	0	3
4451.1	0	0	1	41
2243.5	10	0	1	24
1153.6	20	0	1	27
925.0	30	0	1	17
1366.8	0	1	0	8
497.0	10	1	0	9
238.1	20	1	0	3
146.3	30	1	0	7
1251.9	0	1	1	29
640.0	10	1	1	21
374.5	20	1	1	7
338.2	30	1	1	12

Regressão de Poisson: exemplo

- Neste modelo, a estimativa de MV de β_2 é 0,0318. Ou seja, a taxa de CHD aumenta por um fator de $\exp(0.0318) = 1.032$ para cada cigarro fumado.
- Alternativamente, a taxa de CHD em fumantes de um maço por dia (20 cigarros) é estimada em $(1.032)^{20} = 1.88$ vezes maior que a taxa de CHD em não fumantes.
- Podemos incluir os fatores de risco adicionais no seguinte modelo:

$$\log(\lambda/t) = \beta_1 + \beta_2 \mathit{Fumo} + \beta_3 \mathit{Comportamento} + \beta_4 \mathit{PA}$$

Effect	Estimate	Std. Error
Intercept	-5.420	0.130
Smoke	0.027	0.006
Type	0.753	0.136
BP	0.753	0.129

Regressão de Poisson: exemplo

- A taxa ajustada de CHD (controle da pressão arterial e tipo de comportamento) aumenta em um fator de $\exp(0.027) = 1.028$ para cada cigarro fumado.
- A taxa ajustada de CHD em fumantes de um maço por dia (20 cigarros) é estimada em $(1.027)^{20} = 1.7$ vezes maior que a taxa de CHD em não fumantes.

Regressão de Poisson

- Finalmente, observe que quando um modelo de regressão de Poisson é aplicado aos dados consistindo em taxas muito pequenas (digamos, $\lambda/t \ll 0.01$), a taxa é aproximadamente igual à probabilidade correspondente, p, e

$$\log(\text{taxa}) \approx \log(p) \approx \log[p/(1-p)].$$

- Portanto, os parâmetros para os modelos de regressão de Poisson e regressão logística são aproximadamente iguais quando o evento em estudo é raro.
- Nesse caso, os resultados de uma regressão de Poisson e logística não fornecerão resultados discernivelmente diferentes.

Avisos

- **Próxima aula:** MLG (continuação da revisão).
- **Para casa:** ler o Capítulo 11 do livro "**Applied Longitudinal Analysis**" (em particular a Seção 11.7).
  - Caso ainda não tenha lido, leia também os Caps. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.
  - Veja o *help* da função `glm` do `R`; rode os exemplos apresentados no *help* da função.

Bons estudos!