MAT02035 - Modelos para dados correlacionados

Dados longitudinais: conceitos básicos (continuação)

Rodrigo Citton Padilha dos Reis
citton.padilha@ufrgs.br

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Matemática e Estatística
Departamento de Estatística

Porto Alegre, 2023

Exemplo: Tratamento em Crianças Expostas a Chumbo

Introdução

Consideramos os dados do **estudo sobre tratamento de crianças expostas ao chumbo (TLC)**.

- O ensaio TLC foi um estudo aleatorizado, e controlado por placebo, de succimer em crianças com níveis de chumbo no sangue de 20 a 44 μg/dL (níveis altos de exposição).
- Os dados consistem em **quatro medições repetidas** dos **níveis de chumbo no sangue** obtidos na **linha de base (ou semana 0), semana 1, semana 4 e semana 6** em **100 crianças** que foram aleatoriamente designadas para tratamento de quelação com **succimer** ou **placebo**.
- Esses dados são **balanceados**[1].

[1] O número e o momento das medições repetidas são os mesmos para todos os indivíduos, embora as ocasiões de medição não sejam igualmente distribuídas ao longo da duração do estudo.

Objetivos da análise

- No estudo TLC, os investigadores estavam interessados em determinar se o tratamento de quelação com succimer reduz os níveis de chumbo no sangue ao longo do tempo em relação a quaisquer alterações observadas no grupo placebo[2].

[2] Em geral, o principal objetivo de uma análise longitudinal é descrever as **mudanças na resposta média ao longo do tempo** e como essas mudanças estão relacionadas às covariáveis de interesse.

Objetivos da análise

- Existem muitas maneiras possíveis de expressar essa pergunta em termos de alterações intra-individuais nos níveis de chumbo no sangue.
- Por exemplo, a **hipótese nula** de **nenhum efeito do tratamento** nas mudanças nos níveis de chumbo no sangue ao longo do tempo pode ser expressa como

$$H_0 : \mu_j(S) = \mu_j(P), \text{ para todo } j = 1, \ldots, 4$$

em que $\mu_j(S)$ e $\mu_j(P)$ denotam a resposta média na j-ésima ocasião nos grupos succimer e placebo.

Objetivos da análise

- Esta hipótese nula afirma que as respostas médias em **todos os momentos** coincidem ou são iguais nos dois grupos de tratamento.
- A **abordagem de regressão** para modelar dados longitudinais pode ser formulada de tal maneira que certos parâmetros de regressão correspondam à **questão científica de interesse**.
    - Aqui, um **modelo de regressão** para os dados do nível de chumbo no sangue pode incluir **efeitos principais** para o **grupo** de **tratamento** e **tempo**, além de sua **interação**.
- A hipótese nula dada acima pode então ser expressa em termos dos **parâmetros de regressão** para o efeito principal do grupo de tratamento e o efeito de interação entre tempo e grupo de tratamento.

Objetivos da análise

- Alternativamente, a hipótese nula de nenhum efeito do tratamento nas alterações dos níveis de chumbo no sangue ao longo do tempo pode ser expressa como

$$H_0 : \mu_j(S) - \mu_1(S) = \mu_j(P) - \mu_1(P), \text{ para todo } j = 2, \ldots, 4.$$

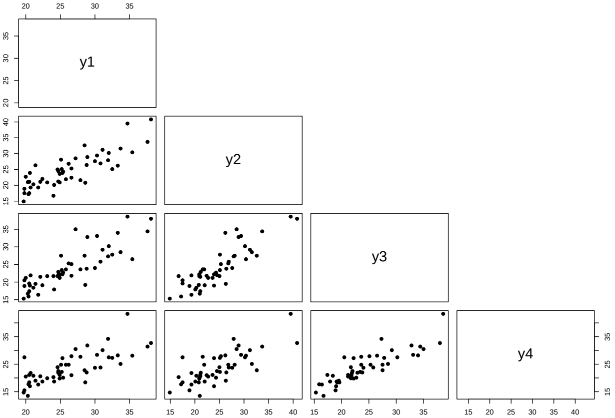
- Esta hipótese nula afirma que **todas as alterações na resposta média** em relação a linha de base **são iguais nos dois grupos** de tratamento.
- A segunda versão de H_0 é um pouco menos restritiva, pois os grupos de tratamento podem ter diferenças de médias na linha de base, mas alterações idênticas (em relação a linha de base) ao longo do tempo.
- Mais uma vez, um **modelo de regressão** pode ser formulado correspondendo a esta segunda versão da hipótese nula.

Correlação e covariância

- Para facilitar a exposição, restringimos a atenção aos dados longitudinais do grupo tratado com **placebo** neste estudo.
- Portanto, para o subconjunto de 50 crianças que foram aleatoriamente designadas para o grupo placebo, deixe Y_{ij} denotar o nível de chumbo no sangue para o i-ésimo indivíduo ($i = 1, \ldots, 50$) na j-ésima ocasião ($j = 1, \ldots, 4$).

Correlação e covariância

- Os diagramas de dispersão indicam que há uma **correlação positiva relativamente forte** entre as medidas repetidas de níveis de chumbo no sangue ao longo do tempo.



Correlação e covariância

Matriz de covariância

	y1	y2	y3	y4
y1	25.2	22.7	24.3	21.4
y2	22.7	29.8	27.0	23.4
y3	24.3	27.0	33.1	28.2
y4	21.4	23.4	28.2	31.8

- A diagonal principal da matriz de covariância revela que a variância aumenta ao longo do tempo.
  - A **variância não-constante** dos dados longitudinais é outro tipo de **"incômodo"** que **é não-padrão** na maioria de modelos de regressão.

Correlação e covariância

Matriz de correlação

	y1	y2	y3	y4
y1	1.00	0.83	0.84	0.76
y2	0.83	1.00	0.86	0.76
y3	0.84	0.86	1.00	0.87
y4	0.76	0.76	0.87	1.00

- A matriz de correlação confirma que as correlações são todas positivas.
- Ainda, a matriz apresenta uma tendência de dimunição da correlação com o aumento da separação dos tempos de mensuração.

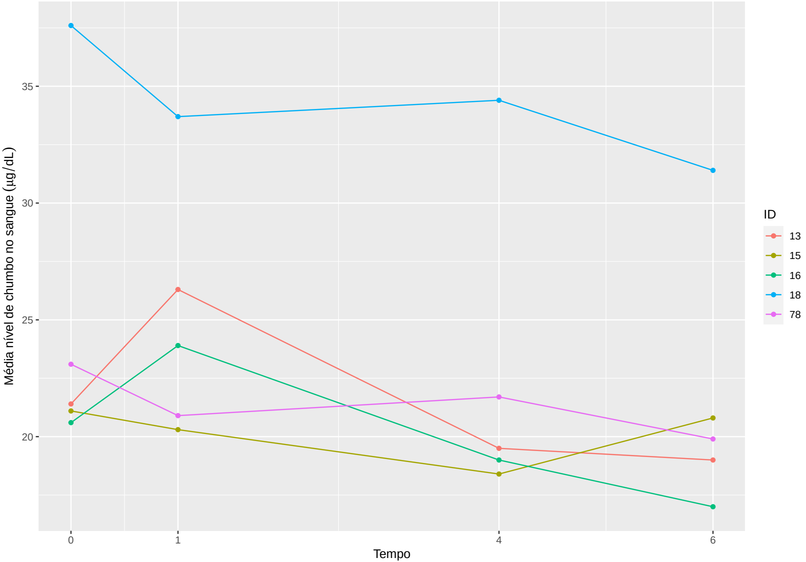
Correlação e covariância

Há outra maneira de avaliar graficamente a dependência entre as medidas repetidas.

- Um gráfico de dispersão que apresenta as **respostas no eixo vertical** e os **tempos das medidas no eixo horizontal**, com medidas repetidas sucessivas no mesmo indivíduo unidas por linhas retas.
  - Este gráfico é conhecido como **time plot**[3].
- A dependência entre as medidas repetidas é avaliada comparando a quantidade relativa de variabilidade entre indivíduos e dentro de indivíduos.

[3] Ou ainda, perfis de respostas, ou espaguete.

Correlação e covariância



Correlação e covariância

Com base nos cinco indivíduos (selecionados aleatoriamente) do grupo placebo no ensaio de TLC, vemos que:

- Há uma variabilidade substancial dentro de indivíduo nos níveis de chumbo no sangue.
- Além disso, há também uma variabilidade substancial entre os indivíduos.
- À primeira vista, esta parece ser uma forma muito indireta de avaliar o grau de dependência entre medidas repetidas e geralmente não é a exibição gráfica mais satisfatória ou informativa dessa dependência.
- No entanto, fornece uma explicação direta para uma das principais fontes da correlação entre medidas repetidas: **a heterogeneidade individual**.

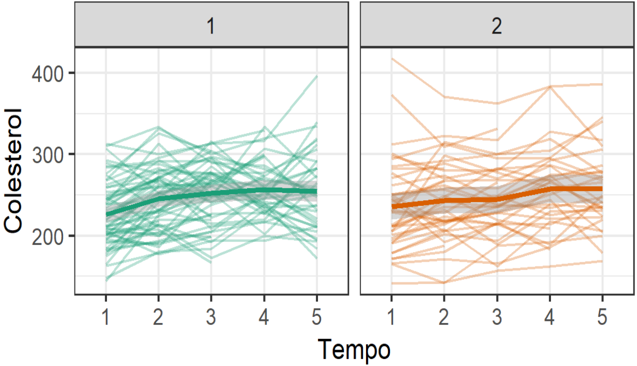
Fontes de variabilidade em estudos longitudinais

Fontes de variabilidade em estudos longitudinais

- Há geralmente três potenciais fontes de variabilidade que têm impacto na correlação entre as medidas repetidas no mesmo indivíduo:
  1. Variação entre-unidades;
  2. Variação intra-unidade;
  3. Erro de medição.

Variação entre-unidades

- Em qualquer estudo longitudinal alguns indivíduos consistentemente têm uma resposta acima da média, enquanto outros consistentemente têm resposta abaixo da média.



Variação entre-unidades

- Uma causa da correlação positiva entre as medidas repetidas é a **heterogeneidade ou variabilidade na resposta entre os diferentes indivíduos**.
- Um par de medidas repetidas de um mesmo indivíduo tende a ser mais similar que observações únicas obtidas de dois indivíduos aleatoriamente selecionados.

Variação entre-unidades

- Há também **heterogeneidade entre os indivíduos quanto as suas trajetórias no tempo**.
- Mudanças na resposta ao longo do tempo – devido aos efeitos de tratamento, intervenções ou exposição – não afetam de forma completamente uniforme todos os indivíduos.
- Isso influencia não apenas ter correlação positiva mas também um padrão decrescente de correlação à medida que o tempo aumenta.

Variação entre-unidades

- Nos modelos estatísticos, podemos levar em conta a variabilidade entre os indivíduos pela introdução de **"efeitos aleatórios"** (por exemplo, interceptos e inclinações aleatórios).
- Isto é, alguns efeitos ou coeficientes de regressão são tratados como aleatórios.
- Modelos com efeitos aleatórios serão tratados com detalhe ao longo deste curso.

Variação intra-unidades

- A inerente **variabilidade biológica** de muitas respostas é uma importante fonte de variabilidade que impacta a correlação entre medidas repetidas.
- Por exemplo, variáveis respostas, tais como **pressão sanguínea** e **dor auto-referida**, flutuam consideravelmente mesmo em intervalos pequenos de tempo.
- Muitas variáveis (ex: níveis séricos de colesterol, pressão sanguínea, ritmo cardíaco, etc) podem ser pensadas como **realizações de algum processo biológico** ou uma combinação de processos biológicos operando no indivíduo e **que variam no tempo**.
  - Sucessivos desvios aleatórios não podem ser considerados independentes (variação sistemática).

Variação intra-unidades

- Como consequência, medidas tomadas muito próximas no tempo tipicamente serão mais altamente correlacionadas que medidas mais separadas no tempo.
- Como exemplo, considere que a pressão sanguínea é medida repetidamente em intervalos de 30 minutos.
  - Medições adjacentes serão mais altamente correlacionadas que medidas repetidas tomadas com semanas ou meses de distância.

Erro de medição

- Para algumas respostas de saúde, por exemplo, altura e peso, a **variação devido ao erro de medida** pode ser negligenciável.
- Para muitas outras, contudo, esta variabilidade pode ser substancial.
- Considere que tomamos duas medidas simultaneamente do mesmo indivíduo, excluindo a possibilidade de qualquer variabilidade biológica, os valores não são esperados serem coincidentes devido à **imprecisão do instrumento de medida**.

Erro de medição

- Por exemplo, suponha que a variável de interesse seja ingestão de nutrientes, determinada por um biomarcador particular no sangue.
- Além disso, suponha que uma amostra de sangue seja coletada de cada indivíduo e o frasco de sangue seja dividido em duas subamostras, cada uma submetida à medição laboratorial do biomarcador de interesse.
- Em geral, não se espera que essas duas medidas replicadas do biomarcador concordem devido ao erro de medição aleatório.

Erro de medição

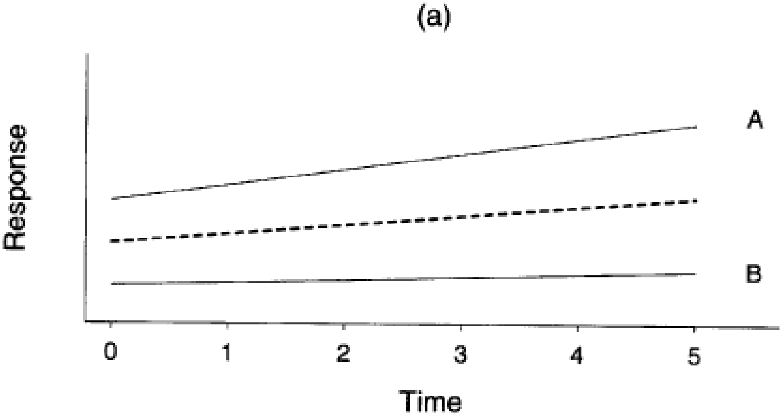
- Dada a presença de erro de medida, qual o impacto potencial desta variabilidade nas correlações?
  - Em geral, o impacto será de "atenuar" ou "encolher" as correlações em direção ao zero.
- Muitos estudos longitudinais não terão dados suficientes para estimar estas fontes distintas de variabilidade.
  - Elas serão combinadas em um único componente de variabilidade intra-indivíduo.

Fontes de variabilidade em estudos longitudinais

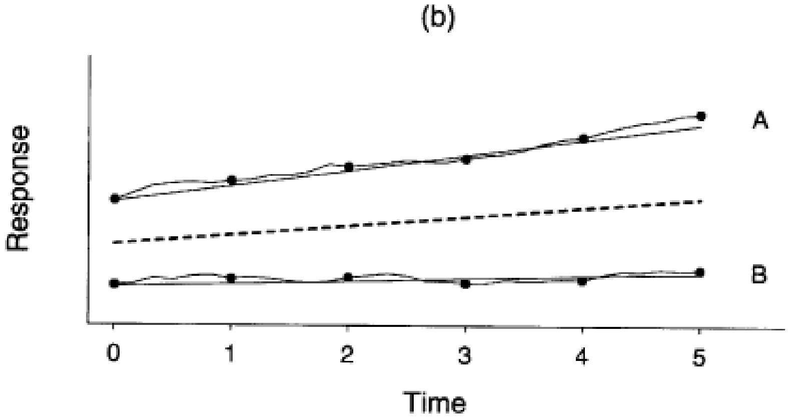
Estas três fontes de variação podem ser visualizadas de forma gráfica. Nos gráficos a seguir:

- pontos pretos são respostas livre de erro de medição;
- pontos brancos são as respostas observadas;
- A e B são diferentes indivíduos.

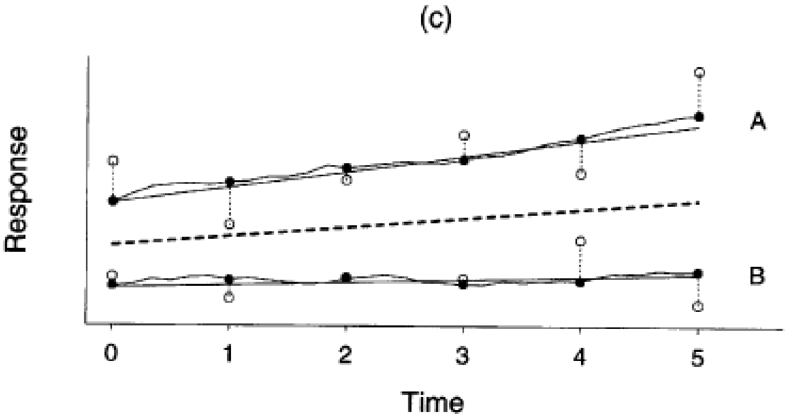
Fontes de variabilidade: entre-unidades



Fontes de variabilidade: intra-unidades



Fontes de variabilidade: erro de medição



Consequências de ignorar a correlação entre dados longitudinais

- Nós vimos que dados longitudinais são, usualmente, positivamente correlacionados, e que a força da correlação é, em geral, uma função decrescente da distância entre os tempos de mensuração.
- Agora, vamos considerar as potenciais implicações de ignorar a correlação entre as medidas repetidas.
- Ao longo do curso, vamos discutir este tópico em maiores detalhes.
- Por hora, veremos o potencial impacto de ignorar a correlação com um exemplo simples usando os dados do **estudo TLC**.

Consequências de ignorar a correlação entre dados longitudinais

- Considere somente as duas primeiras medidas do estudo: linha de base (semana 0) e semana 1.
- Suponha que é de interesse determinar se existe uma mudança na resposta média ao longo do tempo.
- Uma estimativa da mudança na reposta média é dada por:

$$\hat{\delta} = \hat{\mu}_2 - \hat{\mu}_1,$$

$$\hat{\mu}_j = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} Y_{ij},\ j = 1, 2.$$

Consequências de ignorar a correlação entre dados longitudinais

- Para os dados do estudo, no grupo **succimer**, temos $\hat{\delta} = 13.5 - 26.5 = -13$.
- Precisamos de uma medida de incerteza para esta estimativa (erro padrão - EP).
- A expressão da variância de $\hat{\delta}$ é dada por

$$\text{Var}\,(\hat{\delta}) = \text{Var}\left\{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(Y_{i2} - Y_{i1})\right\} = \frac{1}{N}(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\sigma_{12}).$$

- Note que a expressão acima inclui o termo $-2\sigma_{12}$.
  - Este termo é o responsável por levar em consideração a correlação entre as duas primeiras medidas repetidas.

Consequências de ignorar a correlação entre dados longitudinais

- Para os dados do estudo, no grupo **succimer**, temos $\hat{\sigma}_1^2 = 25.2$, $\hat{\sigma}_2^2 = 58.9$ e $\hat{\sigma}_{12} = 15.5$, e portanto:

$$\widehat{\text{Var}}\,(\hat{\delta}) = \frac{1}{50}(25.2 + 58.9 - 2(15.5)) = 1.06.$$

- Se ignorássemos o fato que os dados são correlacionados e e procedêssemos com uma análise assumindo que todas as observações são independentes (e portanto, não correlacionados, com covariância zero), teríamos a seguinte estimativa **(incorreta)** da variância da mudança na resposta média

$$\frac{1}{50}(25.2 + 58.9) = 1.68.$$

Consequências de ignorar a correlação entre dados longitudinais

- Ao ignorar a correlação entre os dados, obtemos uma estimativa da variância da mudança na resposta média 1.6 vezes maior que a estimativa correta.
- Isso acarretará em:
  - Erros padrões muito grandes (superestimados);
  - Intervalos de confiança muito largos;
  - Valores p para o teste $H_0 : \delta = 0$ muito grandes.

Em resumo, não levar em conta a correlação entre as medidas repetidas irá, em geral, resultar em estimativas incorretas da variabilidade amostral, que levam a inferências bastante enganosas.

Avisos

- **Para casa:**
  - Ler o Capítulo 2 do livro "**Applied Longitudinal Analysis**".
  - Com o auxílio do computador, faça os exercícios do Capítulo 2 do livro "**Applied Longitudinal Analysis**" (páginas 44 e 45).
- **Próxima aula:** Modelos lineares para dados longitudinais (resposta contínua) - visão geral, suposições distribucionais e análise descritiva.

Por hoje é só! Bons estudos!