

CE075 Análise de Dados Longitudinais: Lista 2

Questão 1. Considere um estudo aleatorizado com o objetivo de comparar dois tratamentos orais (A e B) para micose de unha. Os pacientes foram aleatorizados com relação ao grau de onicólise (desprendimento da unha) no baseline (semana 0), e nas semanas 4, 8, 12, 24, 36 e 48. A variável de onicólise resposta é binária (nenhuma ou amena versus moderada ou severa) e foi avaliada em 294 pacientes compreendendo um total de 1908 medidas. O principal objetivo da análise é comparar os efeitos dos tratamentos A e B nas mudanças das probabilidades da resposta ao longo da duração do estudo. Os dados estão no objeto `toenail.dta`.

- a) Considere um modelo marginal para as log odds de onicólise moderada ou severa. Usando o GEE, ajuste um modelo que assume tendências lineares para as log odds ao longo do tempo, com intercepto comum para os dois tratamentos mas com inclinações distintas:

$$\text{logit}\{E(Y_{ij})\} = \beta_1 + \beta_2 \text{Month}_{ij} + \beta_3 \text{Treatment}_i \times \text{Month}_{ij}.$$

- b) Qual é a interpretação de β_2 neste modelo?
c) Qual é a interpretação de β_3 neste modelo?
d) Quais conclusões você tira da análise? Forneça resultados que embasem as suas conclusões.
e) Considere agora um modelo linear generalizado misto com interceptos aleatórios. Usando máxima verossimilhança, ajuste um modelo com tendências lineares para as log odds no tempo e com inclinações que dependem do grupo tratamento:

$$\text{logit}\{E(Y_{ij}|b_i)\} = (\beta_1 + b_i) + \beta_2 \text{Month}_{ij} + \beta_3 \text{Treatment}_i \times \text{Month}_{ij}.$$

em que, dado b_i , Y_{ij} segue uma distribuição de Bernoulli. Assuma que $b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$.

- f) Qual é a estimativa de σ_b^2 ? Dê uma interpretação da magnitude da variância estimada.
g) Qual é a interpretação da estimativa de β_2 ?
h) Qual é a interpretação da estimativa de β_3 ?
i) Compare e contraste as estimativas de β_3 dos modelos marginal e misto. Por que elas diferem?
j) Repita a análise sequencialmente aumentando o número de pontos de quadratura usado no ajuste. Compare as estimativas e erros padrões dos parâmetros do modelo quando o número de pontos de quadratura é 2, 5, 10, 20, 30, e 50. Os resultados dependem do número de pontos de quadratura?

Questão 2. Análise dados de cirurgia cardíaca. Dados do prof. Antônio Luiz Ribeiro (FM, UFMG). Descrição: O paciente é submetido à cirurgia cardíaca com o auxílio da circulação extracorpórea (CEC) em que o sangue heparinizado entra em contato com superfícies estranhas (oxigenador e tubos do circuito extracorpóreo). Desta forma, apresenta-se ativação de vários sistemas orgânicos do corpo. A cirurgia cardíaca com CEC provoca alterações inflamatórias no organismo conhecidas como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). As respostas são as dosagens de 4 citocinas (**i**, **t**, **mc**, **mip**) (marcadores de inflamação) no sangue da artéria radial ou linha arterial sanguínea da CEC nos seguintes 6 momentos:

- após indução anestésica;
- após despinçamento aórtico;
- no final da cirurgia;
- 2 horas de pós-operatório;
- 6 horas de pós-operatório;
- 24 horas de pós-operatório.

As variáveis **n1**, **n2**, **n3**, **n4**, **n5** e **n6** registram os tempos em horas. Por exemplo, o primeiro paciente apresenta a seguinte sequência.

- **n1anest**: primeiro tempo após a indução anestésica foi 9:00hs este tempo deve ser a linha de base 0;
- **n2despin**: após o despinçamento foi 10:32hs, que deve passar a ser 1,53hs;
- **n3final**: final da cirurgia foi 11:10hs, que deve passar a ser 2,17hs;
- **n4hpo**: 2 horas após: 13:10hs, e portanto, 4,17hs;
- **n56hpo**: 6 horas após: 19:10hs, e portanto, 8,17hs e, finalmente,
- **n624hpo**: 24horas após: 9:00hs, que deve virar 24hs.

As seguintes covariáveis foram medidas:

1. **sexo** (1- homem e 2-mulher)
2. **idade** (em anos)
3. **peso** (em quilos)
4. **altura** (em mts)
5. **imc** ($\text{peso}/\text{altura}^2$) (deve ser usado ao invés de peso e altura).
6. **nyha** (classe funcional=1,2,3,4)
7. **has** (hipertensão arterial sistêmica: 0- não e 1- sim)
8. **iap** (insuficiência arterial periférica: 0- não e 1- sim)
9. **ai** (angina instável: 0- não e 1- sim)
10. **eurob** (Eurobeta: risco de evento cardio-vascular em percentual)
11. **euroes** (Euroscore: escore medido em pontos)
12. **fc** (frequência cardíaca)
13. **creat** (creatinina)

As covariáveis **sexo**, **idade**, **imc**, **nyha** e **euroscore** são consideradas importantes a partir de informações históricas. Os pacientes foram divididos em três grupos (variável **grupo** no banco):

- Grupo 0: Cirurgia de coronária usando rolete ($n = 22$);
- Grupo 1: Cirurgia de coronária usando biopump ($n = 21$);
- Grupo 2: Cirurgia de válvula usando rolete ($n = 19$).

Os objetivos do estudo envolvem a comparação dos grupos e avaliar a evolução das citocinas ao longo do período de acompanhamento. O estudo inclui 4 respostas, citocinas **i**, **t**, **mc**, **mip**. Neste estudo vamos somente analisar a citocina Tnf-receptor (**t**) As medições da citocina **t** aparecem no banco nas colunas **t1**, **t2**, **t3**, **t4**, **t5** e **t6**, para os respectivos tempos. Observações:

- a) Existe um erro no banco de dados, na sexta linha, **n56hpo** deveria ser 1630 ao invés de 1130.
- b) Pode-se ignorar **peso** e **altura** e trabalhar somente com **imc**.
- c) **Eurobeta** e **Euroscore** medem o risco de evento cardíaco. Basta utilizar uma delas, preferencialmente **Euroscore**.
- d) Frequência cardíaca apresenta 13 NA's. Avalie com cuidado a necessidade de incluí-la na análise de regressão múltipla.