Análise de Dados Longitudinais
Modelos de Regressão - Perspecitva Histórica

Enrico A. Colosimo/UFMG
http://www.est.ufmg.br/~enricoc/

Revisão para Dados Transversais

1. Características
   - Informações amostrais independentes (amostra aleatória simples);
   - Uma única observação por indivíduo.
2. Modelos para Dados Transversais
   - Linear-Normal: Método de Mínimos Quadrados;
   - Lineares Generalizados: Método de Máxima Verossimilhança.
3. Método Máxima Verossimilhança
   - Função de Verossimilhança para os parâmetros do modelo β (média) e σ (componentes de variância);
   - Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV);
   - Inferência: propriedades assintóticas do EMV;
   - Estatísticas: Wald, Escore e RV.

Modelos para Dados Transversais

1. Resposta Contínua
   - Modelo regressão linear-normal.
   - A resposta é assumida com distribuição normal.
2. Resposta Categórica/Contagem
   - Resposta binária: Modelo de regressão logística.
   - Resposta contagem: Método de regressão de Poisson.

Como Analisar Dados Longitudinais?

1. Reduzir os valores repetidos em uma medida resumo.
    - Média ou mediana;
    - Área sob a curva ou inclinação de reta;
    - E então analisar como dados transversais.
2. Ignorar a correlação entre as observações do mesmo indivíduo.
    - Usar modelos de regressão para dados transversais;
    - Estimadores dos Parâmetros da média são consistentes (mais ineficientes);
    - Estimativa dos Componentes de variância não são consistentes. No entanto, podem ser corrigidos utilizando um estimador robusto (Generalized Estimation Equations).

Como Analisar Dados Longitudinais?

3 Modelo Marginal

- Modelar separadamente a média e a estrutura de covariância.
- Encontrar EMV ou MQG.
- Pode encontrar dificuldades para dados desbalanceados.

4 Modelo Condicional ou de Efeitos Aleatórios

- Tratar os coeficientes como sendo aleatório para as covariáveis que mudam no tempo (por exemplo, intercepto e coeficiente do tempo);
- As diferenças entre os perfis surgem porque os coeficientes de regressão variam entre indivíduos;
- A correlação entre as medidas no mesmo indivíduo são induzidas pelos efeitos aleatórios.

5 Modelo de Transição

- Útil para predição pois utiliza as respostas nos tempos anteriores.

Notação para Dados Longitudinais

Notação (Estrutura Balanceada)

$$Y_i = (Y_{i1}, \ldots, Y_{in})', \quad i = 1, \ldots, N,$$

é o vetor de respostas do i-ésimo indivíduo.

- N: número de indivíduos;
- Número total de observações: Nn;
- $E(Y_i) = ((E(Y_{i1}), \ldots, E(Y_{in}))'$;
- $\mu_{ij} = E(Y_{ij})$;
- σ_j^2: variância de Y_{ij};
- σ_{jk}: covariância entre Y_{ij} e Y_{ik}.

Estudos Transversais vs Longitudinais

Vetor de Observações longitudinais para o i-ésimo indivíduo:

$$Y_i = (Y_{i1}, \ldots, Y_{in})'$$

- No tempo inícial (linha de base, $j = 1$) foram selecionados indivíduos com diferentes idades;
- Os indivíduos foram acompanhados longitudinalmente;
- Desta forma temos duas fontes da variação da resposta com a idade (transversal e longitudinal)

Qual é a diferença dos efeitos?

- Efeito transversal: variação entre indivíduos. Variação da resposta média em função das idades dos indivíduos medida no tempo inícial.
- Efeito longitudinal: variação intra-indivíduo. Variação da resposta média em função da idade no mesmo indivíduo.
- O efeito de idade em um estudo transversal pode estar potencialmente confundido com efeito de coorte.

Estudos Transversais vs Longitudinais

Estudo Transversal (sem intercepto): $j = 1$

$$Y_{i1} = \beta_T x_{i1} + \epsilon_{i1} \quad i = 1, \ldots, N$$

ou

$$E(Y_{i1}) = \beta_T x_{i1} \quad i = 1, \ldots, N$$

β_T representa a diferença da resposta média entre duas sub-populações que diferem por uma unidade em x. Se x é a idade, representa o aumento (diminuição) na média de Y para cada incremento de um ano na idade.

Estudos Transversais vs Longitudinais

Estudo Longitudinal
A resposta média aumenta linearmente com mudanças na idade eno mesmo indivíduo:

$$E(Y_{ij} - Y_{i1}) = \beta_L (x_{ij} - x_{i1}),$$

β_L representa a mudança esperada em Y para a mudança em uma unidade em x.

Modelo Linear com componentes transversais e longitudinais

$$E(Y_{ij}) = \beta_T x_{i1} + \beta_L (x_{ij} - x_{i1}).$$

Obs.: É necessário assumir $\beta_L = \beta_T$ para estimar mudança da resposta no tempo em estudos transversais (não existe efeito coorte nem de período).

Exemplo: Transversais vs Longitudinais// Fitzmaurice e outros (2011, pag. 253)

- Três coortes de crianças com idades iniciais: 5, 6 e 7 anos.
- A resposta foi medida na linha de base e seguida por três anos.
- Suponha que o efeito transversal é linear:

$$E(Y_{i1}) = 0,75 \; x \; \text{idade}_{i1}$$

  e que esta relação também vale para $j = 2, 3, 4$.
- Suponha que a resposta média também cresce linermente com as mudanças na idade em cada coorte. Ou seja

$$E(Y_{ij} - Y_{i1}) = 0,25 \; x \; (\text{idade}_{ij} - \text{idade}_{i1})$$

Exemplo: Estudos Transversais vs Longitudinais

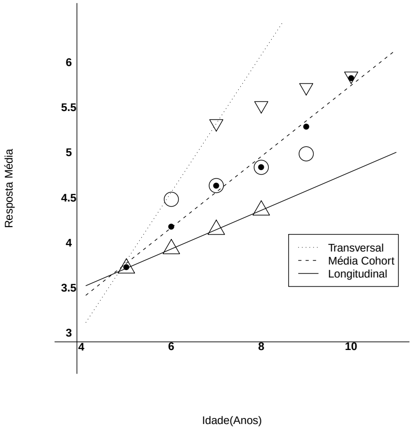


Figura: Resposta Média: transversal vc longitudinal. Transversal: 5,6 e 7 anos. Longitudinal: seguimento por 3 anos. $\beta_T = 0,75$ e $\beta_L = 0,25$.

Exemplo: Estudos Transversais vs Longitudinais

- Diferença grande entre os efeitos transversal (linha pontilhada) e longitudinal (linha sólida).
- Efeito de coorte introduz vício na estimativa transversal quando o efeito longitudinal é ignorado.
- Neste caso o efeito medido é uma combinação ponderada entre β_L e β_T. Ou seja,

  $$\hat{\beta} = (1 - w)\hat{\beta}_L + w\hat{\beta}_T$$

  em que w depende da proporção de variabilidade (intra e entre indivíduos) e correlação entre as observações intra indivíduo.

Consequências de Ignorar a Correlação em Dados Longitudinais

Considere o caso mais simples em que existem somente duas medidas repetidas, digamos nos tempos 1 e 2. O objetivo principal do estudo é determinar se existe mudança da média ao longo do tempo. Ou seja

$$\delta = \mu_1 - \mu_2.$$

Uma estimativa natural para δ é a diferença das médias. Ou seja

$$\widehat{\delta} = \widehat{\mu}_1 - \widehat{\mu}_2.$$

A variância de $\widehat{\delta}$ é

$$Var(\widehat{\delta}) = \frac{1}{N}(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\sigma_{12})$$

Consequências de Ignorar a Correlação em Dados Longitudinais

Usualmente dados longitudinais têm correlação positiva. Ou seja

$$\sigma_{12} > 0$$

isto significa que a estatística a ser utilizada tem menor variância do que aquela com dados independentes.

Outras vantagens:

- pareamento controla por fatores de confusão;
- evita efeito coorte.

Exemplo simples: Duas Medidas por Indivíduo

Deseja-se verificar a eficácia de uma certa droga para reduzir a pressão arterial. 100 pacientes hipertensos participaram do estudo. A pressão sistólica foi medida no início (tempo 1) do estudo e 30 dias após os pacientes terem sido submetidos a droga de interesse (tempo 2) $n = 2$. Então

$$\delta = \mu_1 - \mu_2.$$

O interesse é então testar a hipótese:

$$H_0 : \delta = 0$$

Teste para H_0

teste-t pareado

$$d_i = y_{i1} - y_{12} \quad i = 1, \ldots, n.$$

A estatística é:

$$t = \frac{\overline{d}}{s/\sqrt{n}}$$

que sob H_0, tem uma distribuição t com n-1 graus de liberdade.

```
> t.test(dif)
One Sample t-test
data: dif t = 39.957, df = 99, p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true mean is not equal to 0
95 percent confidence interval: 36.11296 39.88704
sample estimates: mean of x 38
```

Extensão para $n(> 2)$ grupos

Como fazer a comparação para mais de dois grupos?

Exemplos:

- (Dados Longitudinais) A pressão sistólica foi medida, para cada paciente, no tempo inicial (0), após 30 e 60 dias da aplicação da droga.
- (Medidas Repetidas) Três tratamentos foram aplicados de forma aleatória na mesma unidade amostral.

Extensão para $n(>2)$ grupos

- Interesse é testar a seguinte hipótese:

$$\mu_1 = \mu_2 = \ldots = \mu_n.$$

- Identificar os grupos diferentes se H_0 for rejeitada.

- Típica situação de planejamento e experimentos. Podemos considerar que cada indivíduo é um bloco e realizar a análise usual de um fator em blocos?

Perspectiva Histórica

1. ANOVA para medidas repetidas;

2. MANOVA: análise de variância multivariada.

Análise de Variância

- É uma técnica pela qual a variabilidade total de um conjunto de dados é separada em vários componentes.
- Usualmente, cada um desses componentes de variação está associada a uma fonte específica de variação.
- Em qualquer tipo de experimento é de interesse conhecer a magnitude das contribuições de cada uma dessas fontes para a variação total.

Planejamento de Experimentos - Caso Simples

Objetivo: Comparar a resposta média em cada tempo.

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \tau_j + \varepsilon_{ij},$$

em que, $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$.

No nosso caso:

- Os blocos são os indivíduos.
- α_i : o efeito do bloco (indivíduo), $i = 1, \cdots, N$
- α_i : pode ser tratado como efeito fixo ou aleatório. Neste último caso,

$$\alpha_i \sim N(0, \sigma^2_\alpha)$$

- Os tratamentos são os próprios tempos.
- τ_j : O efeito do tratamento (tempo), $j = 1, \cdots, n$

Obs.: Não é possível aleatorizar tratamento dentro do bloco.

Tabela de Análise de Variância - ANOVA

Fonte	SQ	GL	QM	F
Trt. (Tempo)	SQ_{Trat}	$n-1$	$SQ_{Trat}/(n-1)$	QM_{Trat}/QM_{Res}
Bloco (Ind.)	SQ_{Bloc}	$N-1$	$SQ_{Bloc}/(N-1)$	QM_{Bloc}/QM_{Res}
Erro	SQ_{Res}	$(n-1)(N-1)$	$SQ_{Res}/(n-1)(N-1)$	
Total	SQ_{Total}	$Nn-1$	$SQ_{Total}/(Nn-1)$	

Obs.: Esta tabela ANOVA vale para os dois casos (α fixo e aleatório).

$$SQ_{Total} = \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{n} (y_{ij} - \bar{y})^2 \qquad \bar{y} = \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{n} \frac{y_{ij}}{Nn}$$

$$SQ_{Tratamento} = N \sum_{j=1}^{n} (\bar{y}_j - \bar{y})^2 \qquad \bar{y}_j = \sum_{i=1}^{N} \frac{y_{ij}}{N}$$

$$SQ_{Bloco} = n \sum_{i=1}^{N} (\bar{y}_i - \bar{y})^2 \qquad \bar{y}_i = \sum_{j=1}^{n} \frac{y_{ij}}{n}$$

Sob $H_0 : \alpha_1 = \ldots = \alpha_n$,

$$F = \frac{QM_{Trat}}{QM_{Res}} \sim F_{(n-1),(n-1)(N-1)}$$

Ajuste do Modelo - Exemplo Pressão Sistólica

```
> out<-aov(values factor(grupo)+factor(ident),data=dados1)
> summary(out)
Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
factor(grupo) 1 72200 72200 1596.560 <2e-16 ***
factor(ident) 9937817 382 8.447 <2e-16 ***
Residuals 99 4477 45 ---
```

Obs.:

- $t^2 = 39,957^2 = 1596,56.$
- $Cov(y_{ij}, y_{ij'}) = \sigma_\alpha^2$ e $Var(Y_{ij}) = \sigma_\alpha^2 + \sigma^2$ - Simetria composta.
- Simetria composta pode não ser adequada para dados longitudinais.

Resumo

- Podemos utilizar este desenho para testar a igualdade de mais de duas médias.

- O teste F vale se $Cov(Y_i) = Var((Y_{i1}, \ldots, Y_{in})') = \Sigma$ em que Σ tem a forma ***simétria composta ou esférica***

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \ldots & \rho \\ \rho & 1 & \ldots & \rho \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho & \rho & \ldots & 1 \end{bmatrix}$$

em que, $\rho = \frac{Cov(y_{ij}, y_{ij'})}{\sigma^2}$

Teste de Esfericidade(Teste de Mauchly)

$$H_0 : \Sigma \text{ é esférica vs } H_1 : \Sigma \text{ não é esférica;}$$

Teste da Razão de Verossimilhança

Estatística Teste:

$$W = det(S)\left(\frac{n+1}{traço(S)}\right)^{n+1},$$

em que, (1) S: matriz de covariância amostral e (2) sob H_0, W tem assintoticamente uma distribuição qui-quadrado com $\frac{n(n-1)}{2} - 1$ graus de liberdade.

Obs.: H_0 significa: mesma variância para todos os tempos e mesma correlaçao entre os diferentes tempos.

Proposta de Solução

- Se não rejeito H_0, use o teste F e as comparações múltiplas usuais;

- Se rejeito H_0: corrigir os g.l. e usar a Estatística F. Ou seja, utilize a mesma estatística teste F e sob H_0, comparar com uma distribuição F com os seguintes graus de liberdade:

  - numerador :$\varepsilon(n-1)$
  - denominador :$\varepsilon[(n-1)(N-1)]$

Exitem duas propostas de correção (estimar ε):

1. Greenhouse-Geisser **(GG)**

2. Huynh-Feld **(HF)**

Teste de Friedman(Não Paramétrico)

- É uma alternativa para a ANOVA, quando a suposição de normalidade, igualdade de variâncias ou esfericidade, não for valida.

- Use os postos dos dados ao invés de seus valores observados para obter a estatística de teste.

- Hipóteses:

$$\begin{aligned} H_0 &: \quad med_1 = med_2 = \cdots = med_n \\ H_1 &: \quad \text{existe pelo menos duas medianas diferentes} \end{aligned}$$

Situação: Comparar as medianas em *n* tempos (tratamentos) do mesmo indíviduo

Teste de Friedman(Não Paramétrico)

- Encontrar os postos para cada bloco (indivíduo) R_{ij};
- sob a hipótese de não haver diferença entre os tratamentos (tempos), todas as possíveis ordens ($n!$) devem ser igualmente prováveis.
- Estatística Teste

$$Q = \frac{12N}{n(n+1)} \sum_{j=1}^{n} (R_j - 0,5(n+1))^2$$

em que $R_j = \sum_{i=1}^{N} R_{ij}/N$.

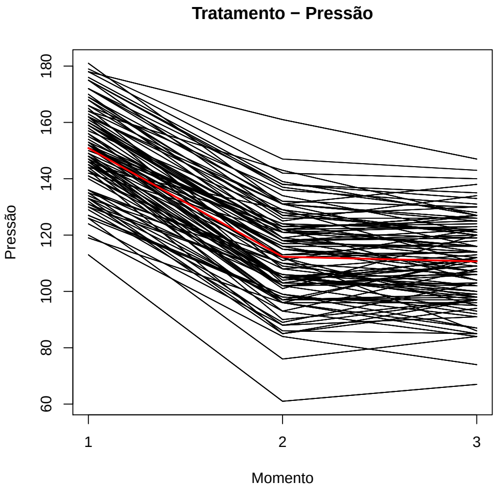
Sob H_0, tem a dist. tabelada de Friedman.

Extensão: Três Medidas por Paciente

Deseja-se verificar a eficácia de uma certa droga para reduzir a pressão arterial. 100 pacientes hipertensos participaram do estudo. A pressão sistólica foi medida no início (tempo 1) do estudo, 30 (tempo 2) e **60 (tempo 3)** dias após os pacientes terem sido submetidos a droga de interesse ($n = 3$). O objetivo é avaliar a evolução da pressão ao longo de 60 dias. Então
O interesse é então testar a hipótese: $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$

```
Mauchly Tests for Sphericity
Test statistic p-value
rfactor 0.97816 0.33886
Greenhouse-Geisser and Huynh-Feldt Corrections for Departur
from Sphericity
GG eps Pr(>F[GG])
rfactor 0.97862 < 2.2e-16 ***
HF eps Pr(>F[HF])
rfactor 0.9981415 3.298355e-113 < 2.2e-16 *** ---
```

Exemplo: Perfis



Extensão: Três Medidas por Paciente

Resultados:

- ANOVA

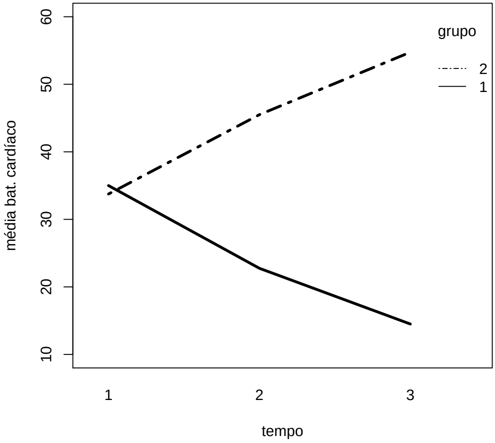
```
> anova<-aov(values factor(grupo)+factor(ident))
> summary(anova)
Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
factor(grupo) 2 110161 55080 1262.09 <2e-16 ***
factor(ident) 99 45687 461 10.57 <2e-16 ***
Residuals 198 8641 44 -
```

- Teste Não-Paramétrico de Friedman

```
> friedman.test(values, grupo, ident)
Friedman rank sum test
Friedman chi-squared = 152.2424, df = 2,
p-value < 2.2e-16
```

Extensão: Comparar grupos ao longo do tempo

Exemplo: Dois grupos ao longo de Três tempos.



Extensão: Comparar grupos ao longo do tempo

- Desenho similar ao split-plot.
- ```
  > demo4.aov <- aov(pulse   group * time + Error(id), data=demo4)
  > summary(demo4.aov)
  Error: id
  Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
  group 1 2542.0 2542 629 2.65e-07 ***
  Residuals 6 24.3 4

  Error: Within
  Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
  time 1 0.5 0.079 0.925
  group:time 2 1736 868.2 137.079 5.44e-09 ***
  Residuals 12 76 6.3
  ```
- Tutorial: `http://statistics.ats.ucla.edu/stat/r/seminars/Repeated_Measures/repeated_measures.htm`
  ```

Limitações - ANOVA

1. Não se aplica em situações desbalanceadas;
2. Usualmente a correlação tende a diminuir a medida que aumentamos a distância temporal;
3. Difícil (impossível?) ser utilizado na presença de covariáveis contínuas.
4. Resposta com distribuição Normal.

Razões Históricas - Planejamento de Experimentos

1. A matriz de simetria composta tem uma justificativa em termos da aleatorização em Planejamento de Experimentos.
2. Usualmente, não tem a dimensão temporal e, simplesmente, medidas repetidas.
3. Facilidade computacional em termos históricos. Basta uma calculadora para construir a ANOVA.

MANOVA - Análise Multivariada

1. O foco é a resposta multivariada.
2. Usualmente para respostas de diferente natureza.

MANOVA: é uma ANOVA multivariada para $n-1$ diferenças entre os tempos subsequentes. A ideia básica é obter um novo conjunto de variáveis baseado em combinação linear das originais.

T^2 de Hotelling é o teste multivariado mais conhecido baseado na normal multivariada. Pode-se dizer que é o teste-t multivariado.

MANOVA tem, essencialmente, as mesmas limitações da ANOVA em relação à dados longitudinais e medidas repetidas.

Modelagem para Dados Longitudinais - Resposta Bivariada.

$$y_i \sim N_2(X_i\beta, \Omega) \;\; i = 1 \ldots N.$$

Modelando as Médias

$$\begin{aligned} E(Y_{i1}) &= \beta_0 \\ E(Y_{i2}) &= \beta_0 + \delta \end{aligned}$$

ou em termos do modelo

$$Y_{ij} = \beta_0 + \delta Ig_j + \epsilon_{ij} \;\; i = 1, \ldots, N; j = 1, 2$$

em que $Ig_j = 1$, se $j = 2$ e $Ig_j = 0$, se $j = 1$.

E podemos tomar uma forma geral para a matriz de covariância Σ. Ou seja,

$$\begin{aligned} \epsilon_{ij} &\sim N(0, \sigma_j^2), j = 1, 2; \\ Cov(\epsilon_{i1}, \epsilon_{i2}) &= \sigma_{12}. \end{aligned}$$

Interesse em testar $\delta = 0$.

Este é o **modelo marginal**, bastante utilizado em Dados Longitudinais.