

Ensaio Clínico sobre Artrite

José Luiz Padilha da Silva

29 de outubro de 2018

Exemplo: Ensaio Clínico sobre Artrite

Considere dados longitudinais ordinais de um ensaio clínico comparando *auranofina* e *placebo* para o tratamento de artrite reumatoide (Bombardier et al, 1986). O estudo é um ensaio clínico duplo cego com duração de seis meses no qual 303 pacientes com artrite foram aleatorizados a um dos dois grupos tratamento e acompanhados ao longo do tempo. A variável de interesse é uma escala de impressão global (Arthritis Categorical Scale) medida no *baseline* (mês 0), mês 2, mês 4, e mês 6. Esta medida é uma auto-avaliação do atual estado de artrite do paciente, medido numa escala ordinal de cinco níveis: (1) muito bom, (2) bom, (3) razoável, (4) ruim, e (5) muito ruim.

O objetivo da análise é avaliar mudanças nas *odds* de uma resposta mais favorável ao longo do estudo, e também determinar se o tratamento com auranofina tem influência nestas mudanças. Seja Y_{ij} a resposta ordinal para o i -ésimo indivíduo na j -ésima ocasião. Assumimos que as *log odds* específicas do indivíduo de uma resposta mais favorável em cada ocasião segue o modelo de odds proporcionais

$$\log \left\{ \frac{Pr(Y_{ij} \leq k | b_i)}{Pr(Y_{ij} > k | b_i)} \right\} = \alpha_k + \beta_1 Trt_i + \beta_2 \sqrt{Mes_{ij}} + \beta_3 Trt_i \times \sqrt{Mes_{ij}} + b_{1i}, \quad k = 1, 2, 3, 4,$$

em que $\sqrt{Mes_{ij}}$ é a raiz quadrada do tempo, em meses, para o i -ésimo indivíduo na j -ésima ocasião, $Trt_i = 1$ se o i -ésimo indivíduo foi aleatorizado para auranofina e $Trt_i = 0$ se aleatorizado para placebo.

Tal modelo de odds proporcionais de efeitos mistos permite que os interceptos variem aleatoriamente entre os indivíduos. Assim, o modelo postula que há heterogeneidade entre os pacientes em termos de suas odds baseline de uma resposta mais favorável (versus menos favorável). Assumimos que dado b_i , os Y_{ij} são independentes e têm uma distribuição multinomial. Por fim, assumimos que b_i tem uma distribuição normal univariada, com média zero e variância σ_b^2 .

```
library(foreign)
ds <- read.dta("arthritis.dta")
head(ds)
```

```
##   id trt age y1 y2 y3 y4
## 1  1  1  54  3  2  1  1
## 2  2  0  41  2  2  2  2
## 3  3  1  48  3  3  2  2
## 4  4  0  40  2  2  3  2
## 5  5  1  29  2  2  3  2
## 6  6  1  43  3  3  4  3
```

```
#
dslong <- reshape(ds, idvar="id", varying=c("y1","y2","y3","y4"), v.names="y",
                 timevar="time", time=1:4, direction="long")
dslong <- dslong[order(dslong$id, dslong$time),]
dslong <- dslong[complete.cases(dslong$y),]
attach(dslong)
month <- 2*(time-1)
sqrtmonth <- month^0.5
```

Comparamos as proporções das categorias de resposta por grupo:

```
round(100*prop.table((table(time[trt==0],y[trt==0])),1),2)#proporções placebo
```

```
##
##          1      2      3      4      5
##  1  3.36 18.79 42.28 26.85  8.72
##  2  6.08 30.41 33.78 23.65  6.08
##  3  5.41 24.32 42.57 21.62  6.08
##  4  6.80 32.65 35.37 19.73  5.44
```

```
round(100*prop.table((table(time[trt==1],y[trt==1])),1),2)#proporções auranofina
```

```
##
##          1      2      3      4      5
##  1  3.25 18.83 45.45 25.32  7.14
##  2  3.29 33.55 50.66 11.18  1.32
##  3 10.74 33.56 34.90 18.12  2.68
##  4 19.05 30.61 34.69 14.29  1.36
```

A seguir são mostrados os resultados do ajuste de máxima verossimilhança.

```
library(ordinal)
fit1=clmm(ordered(y) ~ trt + sqrtmonth + trt:sqrtmonth+(1|id), nAGQ = 50)
summary(fit1)#considerar o sinal inverso para \beta
```

```
## Cumulative Link Mixed Model fitted with the adaptive Gauss-Hermite
## quadrature approximation with 50 quadrature points
##
## formula: ordered(y) ~ trt + sqrtmonth + trt:sqrtmonth + (1 | id)
##
## link threshold nobs logLik AIC niter max.grad cond.H
## logit flexible 1194 -1440.07 2896.14 563(3921) 5.24e-04 1.4e+02
##
## Random effects:
## Groups Name Variance Std.Dev.
## id (Intercept) 4.108 2.027
## Number of groups: id 303
##
## Coefficients:
## Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## trt -0.12705 0.31625 -0.402 0.68789
## sqrtmonth -0.37595 0.08869 -4.239 2.25e-05 ***
## trt:sqrtmonth -0.37057 0.12515 -2.961 0.00307 **
## ---
## Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Threshold coefficients:
## Estimate Std. Error z value
## 1|2 -4.9721 0.2943 -16.896
## 2|3 -1.9151 0.2405 -7.963
## 3|4 1.0080 0.2346 4.296
## 4|5 3.6997 0.2788 13.270
```

O teste da hipótese nula $H_0 : \beta_3 = 0$ indica que há efeito significativo da interação tratamento com tempo ($Z = 2.961$, $p = 0.003$). Estes resultados indicam que o padrão das mudanças intra-indivíduos ao longo do tempo nas odds de uma resposta mais favorável difere entre os grupos tratamento.

Interpretações:

- Em particular, relativo ao baseline, as odds de uma resposta mais favorável na semana 6 aumenta por um fator de 2.53 (ou $e^{0.37595\sqrt{6}}$) para um paciente que recebe placebo, mas aumenta por um fator de 6.22 (ou $e^{(0.37595+0.37057)\sqrt{6}}$) para um paciente similar que recebeu auranofina.
- Ao final do estudo, comparado com um paciente similar tratado com placebo, um paciente tratado com auranofina tem uma chance de aproximadamente $2.46 = e^{0.37057\sqrt{6}}$ de ter uma resposta mais favorável.
- Como esperado, devido à aleatorização, $\hat{\beta}_1 \approx 0$, indicando que os pacientes nos dois grupos tratamento têm log-odds específicas de uma resposta favorável no baseline (ou mês 0) similares.

Por fim, um modelo marginal pode ser ajustado a estes usando usando o pacote `multgee`. Nesta implementação GEE, a estrutura de associação entre as medidas repetidas no mesmo indivíduo é modelada por de *odds ratio locals*, que é mais adequada para o tipo de dado em questão. Diversas opções de estruturas estão disponíveis no argumento `LORstr` da função `ordLORgee`.

Por exemplo, para uma estrutura de associação de odds locais do tipo uniforme, temos os seguintes resultados.

```
library(multgee)
fit.gee=ordLORgee(y~ trt + sqrtmonth + trt:sqrtmonth, id=id, LORstr = "uniform")
summary(fit.gee)
```

```
## GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
## version 1.6.0 modified 2017-07-10
##
## Link : Cumulative logit
##
## Local Odds Ratios:
## Structure:          uniform
## Model:              3way
##
## call:
## ordLORgee(formula = y ~ trt + sqrtmonth + trt:sqrtmonth, id = id,
##           LORstr = "uniform")
##
## Summary of residuals:
##      Min.      1st Qu.      Median      Mean      3rd Qu.      Max.
## -0.4185731 -0.2811518 -0.1394263 -0.0002519 -0.0409173  0.9590827
##
## Number of Iterations: 3
##
## Coefficients:
##              Estimate      san.se      san.z Pr(>|san.z|)
## beta10          -3.15443    0.19690   -16.0201    < 2e-16 ***
## beta20          -1.19153    0.15252    -7.8121    < 2e-16 ***
## beta30           0.59323    0.14722     4.0297     6e-05 ***
## beta40           2.51604    0.20297    12.3958    < 2e-16 ***
## trt              0.04761    0.19964     0.2385     0.81150
## sqrtmonth        0.24468    0.06121     3.9976     6e-05 ***
## trt:sqrtmonth     0.23438    0.08846     2.6496     0.00806 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Local Odds Ratios Estimates:
##      [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11]
## [1,] 0.000 0.000 0.000 0.000 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [2,] 0.000 0.000 0.000 0.000 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [3,] 0.000 0.000 0.000 0.000 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
```

```

## [4,] 0.000 0.000 0.000 0.000 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [5,] 2.089 2.089 2.089 2.089 0.000 0.000 0.000 0.000 2.089 2.089 2.089
## [6,] 2.089 2.089 2.089 2.089 0.000 0.000 0.000 0.000 2.089 2.089 2.089
## [7,] 2.089 2.089 2.089 2.089 0.000 0.000 0.000 0.000 2.089 2.089 2.089
## [8,] 2.089 2.089 2.089 2.089 0.000 0.000 0.000 0.000 2.089 2.089 2.089
## [9,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 0.000 0.000 0.000
## [10,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 0.000 0.000 0.000
## [11,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 0.000 0.000 0.000
## [12,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 0.000 0.000 0.000
## [13,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [14,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [15,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [16,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
##      [,12] [,13] [,14] [,15] [,16]
## [1,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [2,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [3,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [4,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [5,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [6,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [7,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [8,] 2.089 2.089 2.089 2.089 2.089
## [9,] 0.000 2.089 2.089 2.089 2.089
## [10,] 0.000 2.089 2.089 2.089 2.089
## [11,] 0.000 2.089 2.089 2.089 2.089
## [12,] 0.000 2.089 2.089 2.089 2.089
## [13,] 2.089 0.000 0.000 0.000 0.000
## [14,] 2.089 0.000 0.000 0.000 0.000
## [15,] 2.089 0.000 0.000 0.000 0.000
## [16,] 2.089 0.000 0.000 0.000 0.000
##
## pvalue of Null model: <0.0001

```