Planejamento de Experimentos
Medidas Repetidas

Enrico A. Colosimo/UFMG

Depto. Estatística - ICEx - UFMG

Exemplo:

- Em outras aplicações, a resposta de cada unidade experimental é medida sob várias condições, em vez de em vários pontos de tempo.
- Delineamentos com medidas repetidas envolvem o uso do mesmo elemento/objeto/indivíduo/etc para cada um dos tratamentos em estudo.
- Em um delineamento com medidas repetidas, os elementos desempenham o papel de blocos (aleatórios!), e as unidades experimentais dentro de um bloco podem ser vistas como as diferentes ocasiões nas quais é aplicado um tratamento ao elemento.
- Um estudo de medidas repetidas podem envolver vários tratamentos ou apenas um único tratamento (neste caso é avaliado o efeito do tratamento ao longo de um determinado período de tempo).

1. Duzentas de pessoas que têm enxaquecas persistentes recebem duas drogas diferentes e um placebo, durante duas semanas cada, com a ordem dos medicamentos aleatorizada para cada pessoa. Os sujeitos do estudo são as pessoas com enxaqueca.
2. Em um estudo de perda de peso, 100 pessoas com excesso de peso recebem a mesma dieta e sua pesos medidos no final de cada semana, durante 12 semanas, para avaliar a perda de peso ao longo do tempo. Aqui os indivíduos/elementos são as pessoas com excesso de peso, que são observadas várias vezes para fornecer informações sobre o efeito de um único tratamento ao longo do tempo.

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. Ou seja, o interesse é testar a hipótese: $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$
- Dados simulados normais:
  - $E(Y_1) = 150, E(Y_2) = E(Y_3) = 110$;
  - $Var(Y_j) = 15,\ j = 1, 2, 3$;
  - $Cor(Y_j, Y_{j'}) = 0,8,\ j \neq j'$.

- Vantagens:
    - Proporcionam uma boa comparação entre os tratamentos uma vez que a fonte de variabilidade entre indivíduos é excluída do erro experimental.
    - Apenas a variação intra indivíduos/elementos entra o erro experimental, dado que quaisquer dois tratamentos podem ser comparados directamente para cada sujeito/elemento.
    - indivíduos/elementos podem ser vistos/interpretados como seus próprios controles.
    - Outra vantagem de um desenho de medidas repetidas diz respeito ao número reduzido de indivíduos/elementos necessários para a realização do experimento (isto é particularmente útil em situações nas quais poucos indivíduos/elementos são disponíveis).
    - Além disso, quando o interesse é o efeito de um tratamento ao longo do tempo, tal como quando a forma da curva de aprendizagem para um novo processo de operação está a ser estudada, é normalmente desejável para observar o mesmo assunto em diferentes pontos no tempo, em vez de observar as diferentes matérias em pontos específicos no tempo.

- Desvantagens:
    - A ordem em que os indivíduos/elementos recebem os tratamentos pode afetar/interferir nas respostas associadas àquele indivíduo/elemento;
    - Por exemplo, na avaliação de cinco anúncios diferentes, os indivíduos tendem a dar uma classificação superior (ou inferior) para anúncios mostradas no final da sequência do que no início.
    - Outro tipo de interferência está relacionado com o tratamento anterior (ou anteriores). Por exemplo, na avaliação de cinco receitas diferentes de sopa, uma receita branda pode obter uma classificação superior (ou inferior) quando precedida por uma receita com muitos condimentos que quando precedida por uma receita mais branda.
- Algumas medidas podem ser tomadas com o objetivo de minimizar o risco de efeitos de interferência. Por exemplo:
    - A aleatorização das ordens de tratamento para cada paciente de forma independente;
    - Permitir tempo suficiente entre os tratamentos é muitas vezes um meio eficaz de reduzir os efeitos de ”memória”dos tratamentos.

Planejamento de Experimentos - Um fator em bloco

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 $H_0 : \tau_1 = \ldots = \tau_n$,

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

Ajuste do Modelo - Exemplo Pressão Sistólica

¿ anova¡-aov(values factor(grupo)+factor(ident),data=dados4)
¿ summary(anova)

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F	value Pr(¿F)
factor(grupo)	2	108150	54075	1358.35	¡2e-16 ***
factor(ident)	99	52539	531	13.33	¡2e-16 ***
Residuals	198	7882	40		

Obs.:

- Necessário fazer comparações múltiplas.
- $Cov(y_{ij}, y_{ij'}) = \sigma^2_\alpha$ e $Var(Y_{ij}) = \sigma^2_\alpha + \sigma^2$ - Simetria composta.
- Simetria composta pode não ser adequada para dados longitudinais.

Resumo

- Podemos utilizar esta análise 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:

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

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

- Σ é chamada de **simétria composta ou esférica**

Teste: Simetria Composta

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)**

Exemplo

¿Mauchly Tests for Sphericity

Test statistic p-value
rfactor 0.98065 0.38378

¿Greenhouse-Geisser and Huynh-Feldt Corrections
for Departure from Sphericity

GG eps Pr(¿F[GG])
rfactor 0.98101 ¡ 2.2e-16 ***

¿ HF eps Pr(¿F[HF])
rfactor 1.000652 2.372047e-116

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.

Exemplo

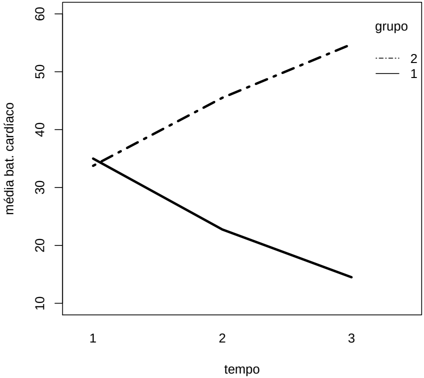
Resultados:

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.



Variação: (1) entre grupos; (2) entre indivíduos; (3) entre tempos (intra-indivíduo; e (4) interação grupo*tempo.

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 2 0.5 0.079 0.925
  group:time 2 1736 868.2 137.079 5.44e-09 ***

  Residuals 12 76 6.3
- Tutorial: `https://stats.idre.ucla.edu/r/seminars/repeated-measures-analysis-with-r/`

Limitações - ANOVA

1. Não se aplica em situações desbalanceadas;
2. Trata o tempo como categórico;
3. Usualmente a correlação tende a diminuir a medida que aumentamos a distância temporal. Ou seja, a estrutura esférica não é adequada;
4. Difícil (impossível?) ser utilizado na presença de covariáveis contínuas.
5. 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.

- As observações de um experimento com medidas repetidas podem ser representadas modelo (linear) estatístico

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + \beta_j + \epsilon_{ij},$$

com $i = 1, ..., a$ e $j = 1, ..., n$, em que

  - μ é a média geral, comum a todos os tratamentos;
  - τ_i é o efeito do i-ésimo tratamento;
  - β_j é o efeito do j-ésimo indivíduo/elemento;
  - $\mu_i = \mu + \tau_i$ é a média do í-ésimo tratamento;
  - ϵ_{ij} é um componente estocástico associado a variabilidade não explicada;

- Suposições:
  - $\sum_{i=1}^{a} \tau_i = 0$;
  - $\beta_j \sim N(0; \sigma^2_\beta)$;
  - $\epsilon_{ij} \sim N(0; \sigma^2)$;
  - ϵ_{ij} e β_j são independentes, $\forall$ (i, j).

- Observe que o modelo linear associado ao delineamento com medidas repetidas é idêntico ao modelo linear utilizado para delineamentos com blocos completos aleatorizados, salvo que neste caso os blocos correspondem a efeitos aleatórios.
- Temos que:

$$
\begin{aligned}
&E[Y_{ij}] = \mu + \tau_i \\
&V[Y_{ij}] = \sigma^2 + \sigma^2_\beta \\
&COV[Y_{ij}, Y_{i'j'}] = 0,\ i \neq i' \\
&COV[Y_{ij}, Y_{ij'}] = \sigma^2_\beta = \omega\sigma^2,\ j \neq j'
\end{aligned}
$$

  em que $\omega = \dfrac{\sigma^2_\beta}{\sigma^2}$.
- Note que estamos assumindo que a estrutura de covariância entre as observações de quaisquer dois tratamentos aplicados a qualquer indivíduo/elemento do estudo é constante.
- Neste caso, dizemos que a matriz de variâncias e covariâncias das observações y_{ij} apresenta simetria composta.

- Considere a seguinte partição da SQTotal:

$$\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(y_{ij}-\bar{y}_{..})^2 = a\sum_{i=1}^{n}(\bar{y}_{.j}-\bar{y}_{..})^2 + \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(y_{ij}-\bar{y}_{.j})^2.$$

- Podemos interpretar o primeiro termo do lado direito da soma acima como a soma de quadrados que resulta das diferenças entre os elementos (between subjetcs);
- Já o segundo termo do lado direito da soma acima está associada a variabilidade intra indivíduos/elementos (within subjects).
- Esquematicamente, temos

$$SQTotal = SQ_B + SQ_W,$$

com os respectivos graus de liberdade dados por

$$an - 1 = (n - 1) + n(a - 1).$$

- Pode ser mostrado ainda que $SQ_B \perp SQ_W$

- Note que SQ_W depende das diferenças entre tratamentos e também da variabilidade não controlada inerente ao processo.
- Portanto, podemos decompor SQ_W da seguinte forma

$$\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(y_{ij} - \bar{y}_{.j})^2 = n\sum_{j=1}^{n}(\bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..})^2 + \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(y_{ij} - \bar{y}_{i.} + \bar{y}_{.j} - \bar{y}_{.,})^2.$$

- O primeiro termo do lado direito da soma acima mede a contribuição da diferença entre as médias para SQ_W;
- O segundo termo do lado direito da soma acima mede a contribuição da variação residual (erro experimental) para SQ_W;
- Esquematicamente, temos

$$SQ_W = SQTrat + SQRes,$$

com os respectivos graus de liberdade dados por

$$n(a-1) = a - 1 + (a-1)(n-1).$$

- Pode ser mostrado ainda que $SQTrat \perp SQRes$