



Modelos lineares generalizados mistos aplicados a dados comportamentais.

Matheus Henrique Dal Molin Ribeiro¹, Amanda Santiago², Rúbia Maria Weffort de Oliveira², Humberto Milani², Isolde Previdelli³

¹Departamento de Matemática - Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

²Pós-Graduação em Farmácia - Universidade Estadual de Maringá.

³Pós-Graduação em Bioestatística - Universidade Estadual de Maringá.

RESUMO

Nesse estudo o objetivo foi utilizar um modelo misto gama, por meio da metodologia dos modelos lineares generalizados mistos (MLGM), com função de ligação logarítmica e efeitos aleatórios normalmente distribuídos para modelar a variável resposta latência de um experimento farmacológico. Por meio dessa abordagem foi possível verificar que animais fisiologicamente normais apresentaram resultados superiores quando comparados com os demais animais.

Palavras chave: Assimetria, correlação, distribuição gama, efeito aleatório.

1 INTRODUÇÃO

Com o passar dos anos, o número de problemas enfrentados pela população como um todo tem aumentado consideravelmente. Nesse cenário, é possível destacar a diabetes, a qual caracteriza-se como um distúrbio metabólico relacionado com a deficiência relativa ou absoluta de insulina [1]. Muitas vezes esse distúrbio pode ser um agravante quando associado a outras injúrias, como por exemplo a isquemia cerebral que representa uma das principais causas de morte ou invalidez permanente [4]. A partir disso, compreender como a diabetes agrava os efeitos da isquemia cerebral, com o passar do tempo, é adequado. Nessa conjectura, utilizar modelos estatísticos coerentes com a natureza dos dados é necessário. Neste trabalho o objetivo é aplicar a metodologia dos modelos lineares generalizados mistos (MLGM) [2, 3] a dados de um estudo farmacológico, cujo escopo é verificar se a diabetes agrava os efeitos da isquemia cerebral em ratos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 MATERIAL

Os dados utilizados neste estudo são resultados de um experimento realizado no delineamento inteiramente casualizado com quatro repetições longitudinais¹ (Período antes da isquemia, 22 dias, 29 dias e 35 dias pós isquemia). Foram alocados ao todo 47 animais em quatro grupos, sendo eles sham/normoglicêmico (SN - 12 Animais), sham/hiperglicêmico (SH - 12 animais), CCH²/normoglicêmico (CN - 12 animais) e CCH/hiperglicêmico (CH - 11 animais). Animais dos grupos normoglicêmicos são aqueles que níveis glicêmicos são normais, enquanto os hiperglicêmicos possuem níveis glicêmicos elevados, uma condição patológica. Foi avaliada a variável resposta latência.³

2.2 MLGM LOG-GAMA

Para modelar os dados do experimento apresentado na seção 2.1, a partir da forma geral de um MLGM apresentado em [3], será considerado que

$$y_{ijk} | \mathbf{b}_i \sim \text{Gama}(\alpha, \beta) \quad (1)$$

sendo β , $\alpha > 0$ e y_{ijk} a latência para o i -ésimo animal avaliado, $i = 1, \dots, 47$, alocado no j -ésimo grupo, $j = 1, \dots, 4$ durante o k -ésimo momento longitudinal (RMT = 0, ..., 3), $k = 0, \dots, 3$.

A componente sistemática do modelo proposto é dada por

$$\log(\mu_{ijk}) = (\beta_0 + b_{i0}) + \tau_j + \beta_1 \text{RMT}_k \quad (2)$$

com β_0 sendo o parâmetro associado a média geral (intercepto), \mathbf{b}_{i0} o efeito aleatório atribuído ao i -ésimo animal, τ_j o efeito do j -ésimo grupo e β_1 o parâmetro relativo ao k -ésimo RMT mensurado como uma variável contínua. Para os efeitos aleatórios assume-se que $\mathbf{b}_i \sim N(0, \sigma^2 \mathbf{I})$, onde a distribuição de $\mathbf{b}_i = (\mathbf{b}_{i0})'$ é normal com média 0 e matriz de variância covariância $\sigma^2 \mathbf{I}$, sendo \mathbf{I} uma matriz identidade de ordem 4. O grupo SN será considerado como referência.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Figura 1a contém um gráfico da densidade aproximada para os dados. É possível perceber uma característica assimétrica a direita e positiva, sugerindo a distribuição gama para variável resposta. Por intermédio da Figura 1b, ao considerar o intervalo interquartil, é possível identificar a variabilidade dos dados, sendo que para os grupos SN e SH é semelhante, sendo mais atenuada para o segundo em relação ao

¹Testes de memória retrógrada - TMR

²Método de indução de isquemia cerebral

³Tempo para o animal encontrar o esconderijo verdadeiro na tarefa do labirinto radial aversivo.

primeiro. Todavia, maior para os grupos CH e CN. Isso sugere que animais do grupos CH e CN possuem desempenhos mais heterogêneos quando confrontados com os desempenhos dos animais do grupo SN. Os desempenhos médios para os grupos hiperglicêmicos foram superiores em relação aos grupos normoglicêmicos (SN x SH: $52,32 \pm 12,24$ x $61,97 \pm 20,69$ - CN x CH: $85,82 \pm 24,15$ x $116,64 \pm 45,40$), sugerindo que hiperglicemia compromete o restabelecimento da memória. Por meio da Figura 1c, observa-se que o desempenho dos grupos SN e SH mantêm-se ao longo do tempo, reduzindo-se na última avaliação, sendo que o mesmo ocorre para o grupo CN. Todavia, para o grupo CH é possível identificar um comprometimento na memória, dado que do penúltimo para o último RMT, em médio os animais levam um tempo maior para realizar a tarefa.

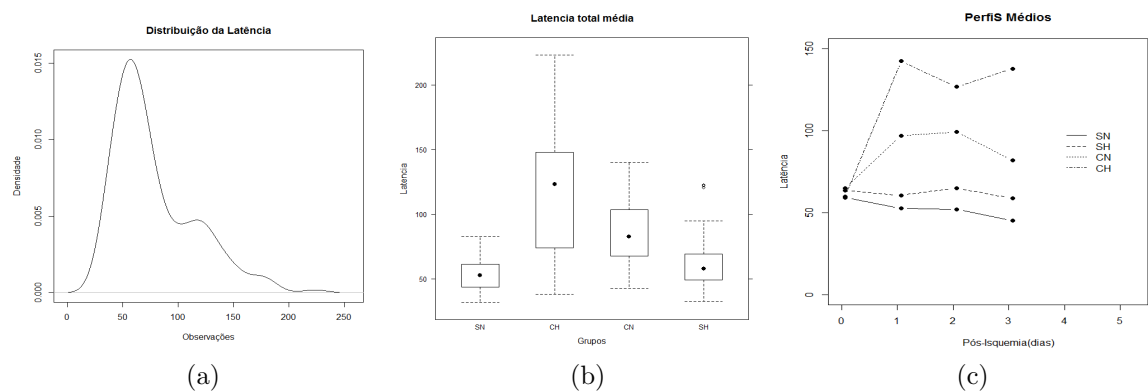


Figura 1: Box-plots e perfis médios para os 4 grupos.

A Tabela 1 contém as estimativas para os parâmetros do modelo dado pela equação 2, os erros padrão (SE), t-valores e os p-valores.

Tabela 1: Estimativas, SE, t-valor e p-valor para os parâmetros do modelo ajustado.

Efeito	Parâmetro	Estimativa	SE	t-valor	p-valor
Intercepto	β_0	3,894	0,055	70,457	<0,05
CH	τ_2	0,779	0,063	12,368	<0,05
CN	τ_3	0,490	0,061	8,030	<0,05
SH	τ_4	0,163	0,060	2,660	0,008
Tempo	β_1	0,042	0,020	2,045	0,041
	σ^2	0,092			

A partir dos resultados apresentados na Tabela 1, foi possível verificar que animais dos grupos CN e CH tiveram um desempenho inferior quando comparados com animais do grupo SN. Isso indica que a condição de animais hiperglicêmicos isquêmicos ou apenas isquêmico contribuiu para que ele não lembre-se totalmente da atividade aprendida antes da isquemia (memória retrógrada). Memória essa que foi reduzida em maior escala para aqueles animais hiperglicêmicos isquêmicos. No que tange animais apenas hiperglicêmicos sem isquemia (SH), seu desempenho também

foi inferior aos animais sem a condição patológica, todavia com menor intensidade em relação aos demais.

A Figura 2 apresenta um gráfico de probabilidade meio-normal com envelope simulado com 99% de confiança. É possível perceber que todos os pontos estão localizados entre os limites estabelecidos, indicando que o modelo está ajustado satisfatoriamente, bem como a suposição de distribuição gama para variável é adequada.

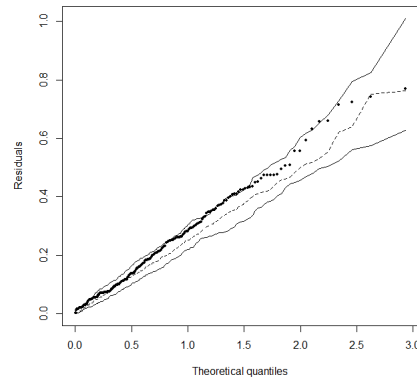


Figura 2: Gráfico de Probabilidade Meio-Normal com envelope simulado.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do modelo ajustado, o qual mostrou-se apropriado para avaliação dos dados apresentados, foi possível identificar que a isquemia cerebral associada com diabetes compromete o sistema cognitivo, contribuindo para o aumento do déficit de memória. A metodologia utilizada mostrou-se adequada no que tange a modelagem de dados farmacológicos longitudinais. Torna-se uma alternativa ao uso de métodos tradicionais consolidados utilizados com frequência, os quais desprezam o efeito da dependência longitudinal e podem tornar as inferências desenvolvidas inadequadas.

Referências

- [1] ALMINO, M. A. F. B.; QUEIROZ, M. V. O.; JORGE, M. S. Diabetes Mellitus na adolescência: experiências e sentimentos dos adolescentes e das mães com a doença. Revista Escola de Enfermagem. USP vol.43 no.4 São Paulo Dec. 2009.
- [2] BRESLOW, N. E.; CLAYTON, D.G. Approximate inference in generalized linear mixed models. J AmStat Assoc 88:9–25, 1993.
- [3] MOLENBERGHS, G.; VERBEKE, G. Models for discrete longitudinal data. Springer, New York, 2005.
- [4] RIBEIRO, M. H. D. M.; MILANI, H.; PREVIDELLI, I. T. S.; Mixed models in cerebral ischemia study. Acta Scientiarum. Technology (Online) , v. 38, p. 345, 2016.