ANÁLISE BAYESIANA PARA DADOS DE DOSE-RESPOSTA

Andressa Kutschenko - CEMEQ/DMS/FMRP/USP [1] [2]

Edson Zangiacomi Martinez - DMS/FMRP/USP

Eduardo Crosara Roncolato - DBI/FMRP/USP

José Elpidio Barbosa - DBI/FMRP/USP

Resumo: *Ensaios do tipo dose-resposta são frequentemente usados em Toxicologia, nos quais determinada droga é administrada em k diferentes doses, $d_1, ..., d_k$, respectivamente, a n indivíduos. Por exemplo, quando um inseticida é aplicado a um determinado número de insetos, eles respondem (morrem), ou não (sobrevivem), à dose aplicada. Os modelos de dose-resposta visam não somente a predição da probabilidade de sucesso $\pi(x)$ para uma dosagem específica x, mas também a determinação da dosagem necessária para se atingir uma probabilidade de sucesso p, chamada de dose letal. Neste trabalho, através de um conjunto de dados reais de um estudo realizado na FMRP/USP, objetiva-se determinar a dose letal mediana para as peçonhas de 4 espécies de serpentes do gênero Bothrops administrados em camundongos usando o modelo logístico e sob o enfoque Bayesiano.*

Palavras-chave: modelo de dose-resposta, distribuição logística, dose letal mediana, inferência Bayesiana.

1 Introdução

Ensaios do tipo dose-resposta são frequentemente usados em Toxicologia, onde uma determinada droga é administrada em k diferentes doses, $d_1, ..., d_k$, respectivamente, a n indivíduos. Considere que cada indivíduo responde ou não à droga, tal que a resposta é binária (1 ou 0), obtendo-se após um período especificado, $y_1, ..., y_k$ indivíduos que mudam de estado (ocorrência de um sucesso). Por exemplo, quando uma droga benéfica é administrada a um grupo de pacientes, eles podem melhorar (sucesso), ou não (falha).

[1]Contato: *andressakut@gmail.com*
[2]*Agradecimento a FAEPA pelo apoio financeiro*

Dados resultantes desse tipo de ensaio são provenientes de uma distribuição binomial com probabilidade $\pi(x)$, que é a probabilidade de ocorrência (sucesso) do evento sob estudo, ou seja, o número de sucessos Y_i tem distribuição binomial $B(n_i, \pi_i)$.

Os modelos de dose-resposta visam não somente a predição da probabilidade de sucesso $\pi(x)$ para uma dosagem específica x, mas também a determinação da dosagem necessária para se atingir uma probabilidade de sucesso p, chamada de dose letal.

2 Metodologia

Há dois aspectos a serem considerados nos ensaios de dose-resposta. Um deles é a intensidade do estímulo que pode ser a dosse de uma droga (inseticida, fungicida, medicamento) e o outro é o indivíduo (um inseto, uma esporo, um paciente). O estímulo é aplicado a uma intensidade especificada em unidades de concentração e como resultado uma resposta do indivíduo é obtida. Quando a resposta é binária (0 ou 1), sua ocorrência, ou não, dependerá da intensidade do estímulo aplicado. Para todo indivíduo haverá um certo nível de intensidade abaixo do qual a resposta não ocorre e acima do qual ela ocorre; chamado de tolerância.

Usando um conjunto de dados de um estudo realizado no departamento de Bioquimica e Imunologia da Faculdade de Medicina da USP/Ribeirão Preto, tem-se os resultados obtidos a partir de 99 camundongos expostos segundo diferentes doses e peçonhas na Tabela 1.

Tabela 1: Mortalidade de camundongos expostos a peçonhas de 4 espécies de serpentes.

Peçonha	Dose	Camundongos expostos	Camundongos mortos
Bothrops jararaca	0,85	9	0
	1,20	9	2
	1,70	9	6
Bothrops pauloensis	0,44	8	1
	0,97	8	5
	2,13	8	8
Bothrops moojeni	0,20	8	0
	0,36	8	1
	0,65	8	7
Bothrops jararacussu	0,18	8	1
	0,32	8	6
	0,58	8	8

Para cada dose x_j, considerando a serpente j $(j = 1, 2, 3, 4)$, a proporção de camundongos mortos é dada por $\pi(x_j)$. Sendo $n(x_j)$ o número de camundongos submetidos à dose x_j do veneno da serpente j, tem-se que o número $y(x_j)$ de camundongos mortos é dado por:

$$y(x_j) \sim Binomial(n(x_j), \pi(x_j)),$$

onde $0 < \pi(x_j) < 1$.

Considerando $n(x_j)$ conhecido, tem-se:

$$\pi(x_j) = \frac{e^{\beta_{0j}+\beta_{1j}x_j}}{1 + e^{\beta_{0j}+\beta_{1j}x_j}}. \tag{1}$$

Portanto, este modelo possui 8 parâmetros desconhecidos.

É de interesse do pesquisador estimar a dose x_j que tem a capacidade de matar 50% dos camundongos, ou seja, a dose $DL_{50j} = x_j$ tal que $\pi(x_j) = 1/2$. Nota-se que igualando a expressão (1) a 1/2 e substituindo x_j por DL_{50j}, tem-se:

$$2e^{\beta_{0j}+\beta_{1j}DL_{50j}} = 1 + e^{\beta_{0j}+\beta_{1j}DL_{50j}}, \tag{2}$$

ou seja, DL_{50j} é dada pela relação:

$$\beta_{0j} + \beta_{1j}DL_{50j} = 0. \tag{3}$$

Isto implica que DL_{50j} é estimado por:

$$\widehat{DL_{50j}} = -\frac{\widehat{\beta_{0j}}}{\widehat{\beta_{1j}}} \tag{4}$$

2.1 Uma análise bayesiana para a distribuição logística

Para uma análise Bayesiana do modelo logístico, assumir as seguintes distribuições a priori para os parâmetros β_{0j} e β_{1j}:

$$\begin{aligned} \beta_{0j} &\sim N(0, a_{1j}^2), \\ \beta_{1j} &\sim N(0, a_{2j}^2), j = 1, 2, 3, 4. \end{aligned} \tag{5}$$

Assumir independência a priori entre β_{0j} e β_{1j}. Os hiperparâmetros a_1 e a_2 são conhecidos. Amostras da distribuição a posteriori para β_{0j} e β_{1j} são obtidas usando métodos MCMC (Monte Carlo em Cadeias de Markov) como amostrador de Gibbs ou o algoritmo de Metropolis-

Hastings. Uma grande simplificação na geração de amostras da distribuição a posteriori é dada pelo uso do software WinBugs (Spiegelhalter et al, 2001) que só requer a especificação da distribuição para os dados e as distribuições a priori para os parâmetros do modelo.

3 Resultados

Assumindo as distribuições a priori não informativas para β_{0j} e β_{1j} com $a_{1i} = a_{2j} = 1000$, e usando o software WinBugs, tem-se na Tabela 2 os sumários a posteriori de interesse considerando para cada parâmetro de interesse uma amostra simulada de Gibbs de tamanho 200000 escolhidas de 50 em 50 após uma ”burn-in-sample”de tamanho 5000 ser descartada para eliminar o efeito de valores iniciais para β_{0j} e β_{1j}.

A convergência do algoritmo Gibbs Sampling foi monitorada usando métodos gráficos padrões.

Tabela 2: Sumários a posteriori considerando a distribuição logística.

Peçonha	Parâmetro	Média	DP	Intervalo de Credibilidade 95%
Bothrops jararaca	β_{01}	-8,517	2,981	(-15,19; -3,522)
	β_{11}	5,546	1,998	(2,102; 9,949)
Bothrops pauloensis	β_{02}	-5,283	2,331	(-10,85; -1,754)
	β_{12}	6,159	2,6	(2,207; 12,24)
Bothrops moojeni	β_{03}	-8,693	2,991	(-15,62; -3,953)
	β_{13}	17,1	5,745	(7,757; 30,2)
Bothrops jararacussu	β_{04}	-6,626	2,603	(-12,55; -2,396)
	β_{14}	24,53	9,12	(9,594; 44,92)

A Figura 1 compara as curvas ajustadas com a dose letal mediana marcada por um asterisco (*) e as frequências $y(x_j)/n(x_j)$ observadas diretamente da amostra indicadas por cruzes (+). Verifica-se assim um bom ajuste do modelo, considerando que os valores preditos estão próximos dos observados.

O interesse do pesquisador é a determinação das doses letais que matam 50% (DL_{50}) dos camundongos, para que seja utilizada no ensaio de inibição de letalidade. Esses resultados são mostrados na Tabela 3.

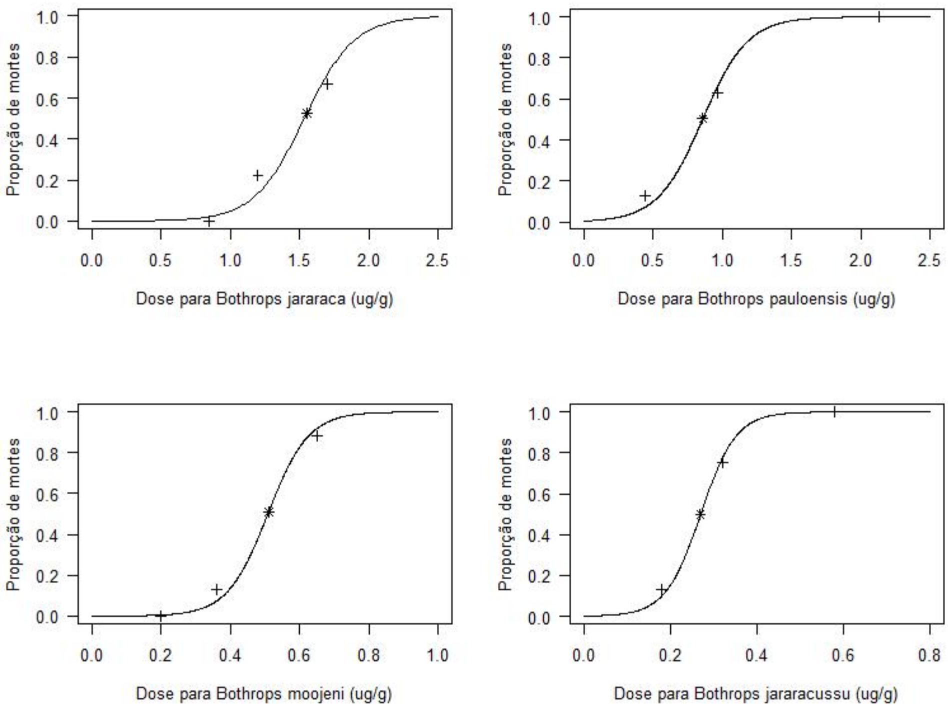

Figura 1: Modelo logístico ajustado à proporção de camundongos mortos.

Tabela 3: Estimativas da dose para cada peçonha que inibe 50%.

Peçonha	Média	DP	Intervalo de Credibilidade 95%
Bothrops jararaca	1,554	1,312	(1,33; 1,864)
Bothrops pauloensis	0,8602	0,1371	(0,6084; 1,132)
Bothrops moojeni	0,5105	0,05394	(0,4097; 0,6166)
Bothrops jararacussu	0,2695	0,03383	(0,2057; 0,3317)

4 Conclusões

Os ensaios dose-resposta com animais usualmente são realizados com um número pequeno de amostras, o que não favorece os modelos estatísticos cujas inferências são baseadas em propriedades estatísticas. O presente estudo demonstra que o método bayesiano é uma alternativa aos métodos tradicionais, trazendo ao pesquisador da área da saúde estimativas satisfatórias para as suas medidas de interesse.

Referências

CASELA, G; GEORGE, E.I. *Explaining the Gibbs Sampler, The American Statistician*, 46, 3, 167-174, 1992.

CHIB,S.; GREENBERG,E. *Understanding the Metropolis-Hastings Algorithm, The American Statistican*, 49, 327-335, 1995.

CORDEIRO, G. M. . *Modelos Lineares Generalizados. Livro texto de minicurso, VII Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística*, UNICAMP, Campinas/SP, 1986.

PAULA, G. A.; *Modelos de Regressão com apoio computacional*, São Paulo: IME/USP, 2004.