**Métodos Exploratórios e Uso de
Medidas Resumo para Análise
de Dados Longitudinais**

Carlos Hugo Domenech

Dissertação Apresentada
ao
Instituto de Matemática e Estatística
da
Universidade de São Paulo
para Obtenção do Grau de Mestre
em
Estatística

Área de Concentração: **Estatística**
Orientador: **Prof. Dr. Julio da Motta Singer**

– SÃO PAULO, Novembro de 1989 –

ERRATA

- p. 12: Na última linha da matriz $\mathbf{Y}$ o índice n_2 deve ser n_g .
- p. 40 (+5): reemplazar “Seção 1.1” por introdução do Capítulo 1
- p. 41 (+12): a frase “Porém, ao eliminar a variação produzida ... sejam pequenas ou quasi nulas. ”, deve ser eliminada.
- p. 46 (+11): reemplazar “ $V(\hat{\beta})$ ” por σ^2
- p. 46 (+13): reemplazar $\hat{\beta}$ por $|\hat{\beta}|$
- p. 88 (+11): eliminar a palavra “então”
- p. 98 (+8): o termo “ $= \text{diag}(\hat{V}(\hat{\beta}), \hat{V}(\hat{\alpha}_1), \dots, \hat{V}(\hat{\alpha}_{g-1}))$ ” deve ser eliminado.
- p. 104 (+7): reemplazar “ $k = 4$ ” por “ $p = 4$ ”
- p. 112: na Tabela 5.1.5, reemplazar na coluna Quadrado médio (COEF. ANGULAR) 0.0066 por 0.0068, e 0.0027 por 0.0028.

AGRADECIMENTOS

Esta *seção* é especialmente difícil de elaborar pois não gostaria de esquecer a pessoas e Instituições que permitiram a minha formação no mestrado. Agradeço em primeiro lugar, e em forma muito especial a meu orientador, Prof. Julio da Motta Singer, que sempre esteve disponível para resolver minhas dúvidas e para discutir inquietudes de qualquer magnitude (ainda que as mais triviais); ele foi quem enriqueceu a estrutura da tese, quem corrigiu mil e uma vezes meu “português hispânico”, e quem me estimulou ao extremo de viver a etapa de elaboração da dissertação em forma especialmente cativante. Estou também agradecido ao Prof. Clovis de Araújo Peres que deu o “pontapé inicial” na elaboração de minha dissertação e quem sempre me incentivou com votos de confiança para seguir em frente com o tema escolhido. Ao Prof. Armando Infante fico agradecido pelo seu interesse especial no tema da dissertação, por enriquecer a mesma com algumas referências históricas, pela leitura minuciosa das primeiras versões deste trabalho, e pelas sugestões acrescentadas.

Não posso concluir sem deixar de agradecer ao Prof. Dalton Francisco de Andrade pelos seus comentários sobre algumas partes da dissertação; ao Prof. Wilton de Oliveira Bussab por ser a pessoa que despertou meu interesse no mestrado em Estatística nesta grande Universidade e quem ajudou para que minha vinda se concretizasse. Agradeço à minha esposa Mónica Inés pela ajuda que soube oferecer-me na prova de algumas demonstrações e porque sempre esteve disponível para escutar e discutir minhas idéias. Ao Dr. Antônio L. Guidoni que gentilmente forneceu os dados do **Exemplo 1.6**. Aos Profs. Antônio Carlos Pedroso de Lima e Adilson Simonis pela ajuda com que me brindaram na compreensão do editor de textos usado para escrever a dissertação e pelo fornecimento de alguns “macros”. Ao Prof. Rinaldo Artes, pela sua permanente disposição para resolver problemas de qualquer índole. Agradeço também a todos os amigos que me estimularam e fizeram grata a minha estada neste país.

A meus pais e irmãos

A Mónica

SUMÁRIO

1	ESTUDOS COM DADOS LONGITUDINAIS	1
1.1	Métodos de análise com modelagem da matriz de covariância,	9
1.2	Métodos exploratórios e uso de medidas resumo,	16
2	CARACTERIZAÇÃO DE MEDIDAS RESUMO	18
2.1	Medidas globais de avaliação do efeito dos tratamentos,	21
2.2	Medidas de avaliação do comportamento dos perfis médios de respostas,	27
2.3	Medidas de avaliação de curvas de crescimento,	34
3	ANÁLISE DE PERFIS	40
3.1	Método de diferenças sucessivas,	41
3.2	Uso de medidas resumo para análise de dados balanceados em relação ao tempo,	44
3.3	Análise do Ponto Final,	54
3.4	Análise da Área sob a Curva,	57
3.5	Análise da Distância entre as Curvas,	67

4	ANÁLISE DE CURVAS DE CRESCIMENTO	84
4.1	Análise de curvas de crescimento para dados balanceados em relação ao tempo, 85	
4.2	Análise de curvas de crescimento para dados desbalanceados em relação ao tempo, 90	
5	EXEMPLOS NUMÉRICOS	100
5.1	Análise de um exemplo com dados balanceados em relação ao tempo, 101	
5.2	Análise de um exemplo com dados desbalanceados em relação ao tempo, 119	
5.3	Comentários finais, 125	
APÊNDICE A	ANÁLISE ATRAVÉS DE MODELOS DE ALEATORIZAÇÃO	127
APÊNDICE B	ANÁLISE DE MÍNIMOS QUADRADOS PONDERADOS ITERATIVAMENTE	134
APÊNDICE C	DADOS DOS EXEMPLOS NUMÉRICOS	135
BIBLIOGRAFIA		140
ÍNDICE		148

CAPÍTULO 1

ESTUDOS COM DADOS LONGITUDINAIS

Estudos com dados longitudinais envolvem a investigação da evolução de uma ou mais variáveis respostas observadas em diferentes unidades amostrais através do tempo ou de outra escala ordenada. Esse tipo de estudo tem sido utilizado com bastante frequência em pesquisas nas áreas de Epidemiologia (Goldstein, 1979), Farmacologia (Bryant e Gillings, 1985), Indústria (Box, 1950), Ciências Sociais (Nesselroade e Baltes, 1979) e Mercadologia (Dielman, 1983), onde é conhecidos sob a denominação de “estudos em painéis ”, Agropecuária (Rowell e Walters, 1976), ou Economia (Dielman, 1983) onde também é conhecido como “estudos com dados combinados ” (pooled data). Neste trabalho nos concentraremos nos casos em que uma única variável resposta é observada, como nos exemplos a seguir:

Exemplo 1.1: Se deseja investigar a eficácia de um novo medicamento para aliviar a dor crônica em articulações. Para isso um grupo de 102 pacientes é dividido em 4 subgrupos que são associados a investigadores diferentes. Os pacientes associados a cada investigador são divididos em duas classes: uma delas recebe um placebo e a outra recebe a droga teste. A intensidade da dor nas articulações é avaliada através de um escore antes da aplicação dos tratamentos e durante as 4 semanas subsequentes (Bryant, 1983, Seção 6).

Exemplo 1.2: Rowell e Walters (1976) descrevem um experimento realizado com madeiras para estudar o efeito de vários métodos de lavoura e poda na evolução da produção anual. As unidades de investigação consistiam de árvores plantadas entre os anos 1945-1946. A variável resposta foi a produção anual, entre 1948 e 1961.

Exemplo 1.3: Em estudos industriais de resistência de materiais são usadas máquinas especiais para testar a resistência à abrasão. Em uma experiência descrita por Box (1950) foram estudadas peças de um certo material, submetidas a combinações de níveis de três fatores: tipo de material obturador; proporção de obturação, e tratamento superficial do material. Diversas peças foram submetidas à abrasão e se mediu o peso de material perdido (em mg), depois de 1000, 2000 e 3000 revoluções da máquina usada para o teste.

Exemplo 1.4: Se deseja estudar o crescimento de meninos entre 6 e 18 anos. Para isso foi escolhido um grupo de meninos para cada uma das idades consideradas e se registrou o peso dos mesmos (em kg) em uma única ocasião (Woolson et al, 1978).

Exemplo 1.5: Koch et al. (1985) descrevem um experimento realizado para investigar o efeito da idade e dosificação de um fluoreto injetado em forma intraperitoneal em ratos jovens. Foram incluídas no estudo ninhadas de ratos de 6 e de 10 dias de idade. Os ratos com 6 dias de idade foram avaliados com 3 doses (0.10, 0.25 e 0.50 microgramas por grama de peso corporal); para os ratos de onze dias de idade foram consideradas 4 doses (0.05, 0.10, 0.25 e 0.50 $\mu\text{g/g}$). Três ninhadas de ratos foram designadas a cada dose dentro de cada idade; para cada tratamento foram sacrificadas dois ratos em cada um de 5 tempos posteriores à injeção (0, 15, 30, 60, 120 minutos) e se mediu a concentração plasmática do fluoreto.

Exemplo 1.6: Em um experimento realizado pelo CNPSA/EMBRAPA foram avaliados 5 tratamentos para estudar o efeito da redução do nível de proteína em rações para leitões e da sua suplementação com aminoácidos. O crescimento dos animais foi avaliado no começo do experimento e aos 7, 14 e 18 dias. Nos três períodos compreendidos entre pesagens foram também registradas as quantidades de ração fornecida, sobra de ração e perda de ração. Uma descrição mais completa do experimento é apresentada na **Seção 5.1**.

Exemplo 1.7: Singer e Mauro (1987) descrevem um experimento realizado para comparar as respostas eletrofisiológicas de mexilhões expostos a diferentes condições de “stress ” osmótico, com o objetivo de verificar o comportamento do tecido nervoso diante de variações da salinidade. Com esse fim, um grupo de mexilhões foi mantido em condições de salinidade normal (3.4 %), e outros dois foram mantidos nas salinidades de 2.4 % e 1.9 % respectivamente. Após o período de aclimação foi realizada uma diseção do nervo conectivo cerebro-visceral de cada mexilhão, que foi estimulado elétricamente para a medição da amplitude do potencial de ação composto (mV). Após esta medição inicial os nervos foram submetidos de forma alternada à salinidade de aclimação e a salinidades testes (durante períodos de dois minutos), e foram realizadas novas medições da amplitude do potencial de ação composto. A análise de uma parte destes dados é realizada na **Seção 5.2**.

Os exemplos acima têm o seguinte aspecto comum: cada unidade de investigação (paciente, árvore, peça, etc.), é avaliada em um certo número de condições distintas, gerando um vetor de respostas (de dimensão maior ou igual a um). Segundo o número de condições de avaliação (ocasiões) em que cada unidade de investigação é observada podemos reconhecer três categorias principais de planejamentos:

- i) *transversal* (cross-sectional), onde se planeja observar cada unidade de investigação em uma única ocasião;
- ii) *longitudinal*, onde se planeja observar as unidades de investigação durante determinados intervalos de tempo. Esses intervalos podem ser comuns a todas as unidades de investigação ou não;
- iii) *misto*, onde se planejam observar diferentes grupos de unidades de investigação em diferentes intervalos de tempo; no exemplo de Woolson et al.(1978) os grupos de meninos escolhidos em cada idade (planejamento transversal), poderiam ser estudados durante mais um ano.

— Como estabelece Ware (1985), os planejamentos longitudinais têm duas motivações importantes:

- i) produzem estimativas mais precisas do efeito do fator que define as condições de avaliação, que um planejamento transversal com o mesmo número de observações, (realizadas em distintas unidades de investigação);

- ii) são especialmente indicados para o estudo de mudanças individuais ao longo do tempo.

Planejamentos longitudinais oferecem aos pesquisadores oportunidades para controlar e uniformizar características históricas, condições de exposição e outros fatores relacionados à resposta, de forma semelhante aos estudos com amostras pareadas. Deste modo, a informação relevante é quantificada mais precisamente do que seria possível em um estudo transversal planejado para reunir informação retrospectivamente. Isto está relacionado com uma possível correlação entre as medições realizadas em uma mesma unidade de investigação; Ware (1985) e Zeger (1988) afirmam que em muitos estudos longitudinais a correlação entre as respostas de uma mesma unidade de investigação é positiva. Chamemos $\mathbf{y}'_{ij} = (y_{ij1}, y_{ij2}, \dots, y_{ijp})$ ($p \times 1$), o vetor de respostas associado à j -ésima unidade de investigação do i -ésimo tratamento, $j = 1, 2, \dots, n_i$, $i = 1, 2, \dots, g$, onde p é o número de condições de avaliação. Vamos supor que para todas as unidades de investigação o vetor de respostas, $\mathbf{y}_{ij}$, tem elementos correlacionados positivamente, e com matriz de covariância dada por:

$$V(\mathbf{y}_{ij}) = \Sigma = \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma_{12} & \dots & \sigma_{1p} \\ & \sigma^2 & \dots & \sigma_{2p} \\ (\text{Sim.}) & & \ddots & \vdots \\ & & & \sigma^2 \end{pmatrix}.$$

onde $\sigma_{kk'} > 0$, $k, k' = 1, 2, \dots, p$. Nessa situação a variância da diferença de médias nas condições k e k' , é dada por:

$$V_{\Sigma}(\bar{y}_{..k} - \bar{y}_{..k'}) = \frac{2}{n} (\sigma^2 - \sigma_{kk'}) \quad , k \neq k' , \quad (1.1)$$

onde $\bar{y}_{..k} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} y_{ijk}$ e n_i representa o número de observações do i -ésimo tratamento, $\sum_{i=1}^g n_i = n$. Para observações não correlacionadas ($\Sigma = \sigma^2 \mathbf{I}_p$), a variância (1.1) fica reduzida a:

$$V_{\sigma^2 \mathbf{I}_p}(\bar{y}_{..k} - \bar{y}_{..k'}) = \frac{2}{n} \sigma^2 . \quad (1.2)$$

Comparando (1.1) com (1.2) se chega à conclusão que a variância da diferença entre médias de condições será maior na situação de não correlação. Da mesma forma é possível calcular as variâncias das diferenças entre respostas médias globais para tratamentos distintos nos dois casos:

$$V_{\Sigma}(\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{i'..}) = \frac{\sigma^2}{p} \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_{i'}} \right) + \frac{2}{p^2} \sum_{k=1}^{p-1} \sum_{k'=k+1}^p \sigma_{kk'} \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_{i'}} \right) \quad (1.3)$$

e:

$$V_{\sigma^2 \mathbf{I}_p}(\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{i'..}) = \frac{\sigma^2}{p} \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_{i'}} \right). \quad (1.4)$$

De (1.3) e (1.4) pode-se concluir que a variância da diferença entre respostas médias dos Tratamentos i e i' é maior na situação de dados correlacionados. A mesma conclusão é válida chegar quando a variância associada a cada tempo é diferente. Uma situação em que as covariâncias são negativas é citada por Cochran (1939), que destaca que este tipo de situação pode ocorrer em observações da produção de cultivos perenes em anos sucessivos; uma grande produção em um ano pode esgotar os nutrientes do solo, fazendo com que a produção no ano seguinte tenda a ser menor.

Berger (1986) apresenta uma discussão em que compara a eficiência dos planejamentos longitudinal e transversal quando o interesse do estudo refere-se à estimação de coeficientes polinomiais. Em linhas gerais a opção por um determinado planejamento depende do número de coeficientes polinomiais, q , do número de condições, p , e do grau de correlação, ρ , existente entre pontos adjacentes na escala do tempo. Os resultados do estudo indicam que em termos de eficiência o planejamento longitudinal pode ser mais apropriado que um planejamento transversal quando q é próximo a p . Por outro lado, um planejamento transversal é mais eficiente quando o número de parâmetros é muito menor que o número de condições (no caso de ρ não ser muito grande). Em forma geral, para $2 < q < p$, a escolha do planejamento depende da magnitude da correlação ρ . Para correlações pequenas, o planejamento transversal pode ser o mais eficiente; o planejamento longitudinal será gradualmente mais eficiente com o aumento de ρ .

Cook e Ware (1983) destacam que os planejamentos longitudinal e transversal apresentam diferenças quanto a suas características para a determinação de efeitos de *idade*, *período* e *coorte*. Nesse sentido, Schaie (1965), define a idade como o número de unidades de tempos entre o “nascimento” da unidade de investigação e o momento no qual é registrada a resposta; o período está relacionado com a data na qual se registra a resposta, e a coorte representa o conjunto de organismos nascidos em um mesmo instante ou intervalo de tempo. Dessa forma o efeito de idade representa mudanças que são devidas ao processo natural de envelhecimento. O efeito de período (ou efeito de tempo), representa a ação de eventos relacionados com o tempo cronológico, que ocorrem nos momentos de medição. Se incluem aqui as condições externas de exposição ou mudanças nos observadores. O efeito coorte representa a história passada, específica a uma coorte particular e afeta todas as medições na coorte; exemplos podem ser: acontecimentos ocorridos no nascimento, exposição a epidemias passadas ou a determinadas condições ambientais,

etc. Inclui todos os efeitos de período que ocorreram antes de começar o estudo. Inclui também tendências seculares. O efeito período distingue-se do efeito coorte no sentido de que é uma condição corrente e temporária que afeta todas as idades e coortes. Os tipos de estudo diferem em relação a quais dos três efeitos podem ser estimados e quais estão confundidos. Em estudos transversais, todas as medições são feitas em um só momento, de forma que o efeito período não pode ser estimado. Também não é possível separar os efeitos idade e coorte, já que a idade dos indivíduos determina sua coorte; em consequência, estudos transversais produzem estimadores viciados das mudanças devidas ao desenvolvimento ou envelhecimento quando o efeito coorte é significativo. Schaie (1965) considera este problema e propõe métodos para separar sob certas suposições as três fontes de efeitos relacionados com o desenvolvimento. Ware (1985) afirma que em estudos do desenvolvimento cognitivo em adolescentes, estudos da perda da capacidade pulmonar em adultos, e em muitas outras situações, os planejamentos transversais não têm sido satisfatórios para estudar a evolução do fenômeno em relação ao tempo. Louis et al.(1986) analisam as condições nas quais é de se esperar que as estimações a partir de estudos transversais sejam semelhantes àsquelas de estudos longitudinais. Nestes últimos, observamos só uma coorte ao longo do tempo e as comparações dentro da coorte confundem os efeitos período e idade, pois o momento de medição determina unívocamente a idade.

✓ Planejamentos longitudinais fornecem informação sobre as correlações entre as respostas medidas em tempos distintos, enquanto que os planejamentos transversais provêm informação sobre a estrutura de médias marginais da população. Como afirmam Goldstein (1979) e Ware (1985), esta característica transforma um planejamento longitudinal em uma ferramenta adequada para a previsão de mudanças individuais, estudos de “trilhos ” (tracking) e para a interpretação causal das relações entre características individuais e o comportamento de mudanças ao longo do tempo. ✓

Outra consideração a ser levada em conta é que em muitos campos de investigação, o número de unidades de investigação é limitado por restrições financeiras ou físicas. Uma forma de incrementar a precisão das comparações envolvendo o fator que determina as distintas ocasiões é fazer várias medições na mesma unidade de investigação.

✓ As vezes os planejamentos longitudinais estão sujeitos a dificuldades. Cook e Ware (1983) e Louis (1988) descrevem algumas: efeito de aprendizado, abandonos e variação dos equipamentos ou técnicos envolvidos no estudo ao longo do tempo. Também os planejamentos longitudinais são custosos e difíceis de conduzir. Finalmente, como estabelece Goldstein (1979), os dois enfoques devem ser considerados mais como complementares do

que como competitivos.

Outro aspecto importante no estudo de dados longitudinais refere-se ao conjunto de ocasiões onde são realizadas as observações; podemos distinguir duas situações:

- i) as unidades de investigação são potencialmente avaliadas no mesmo conjunto de ocasiões;
- ii) as ocasiões de medição variam irregularmente de um indivíduo ao outro.

O caso ii) é comum em estudos epidemiológicos, devido à entrada dos indivíduos no estudo em distintos momentos, ou devido à impossibilidade de realizar todas as observações planejadas em cada indivíduo. Na situação em que todas as unidades de investigação são observadas nos mesmos tempos, dizemos que os dados são “balanceados em relação ao tempo”. Denotando por y_{ijk} a resposta da j -ésima unidade de investigação no i -ésimo tratamento para a k -ésima condição, $i = 1, 2, \dots, g$, $j = 1, 2, \dots, n_i$, $k = 1, 2, \dots, p$, podemos representar uma estrutura típica para este tipo de dados como na **Tabela 1.1**.

Tabela 1.1: Estrutura geral de dados em estudos longitudinais balanceados em relação ao tempo.

Grupo ou tratamento	UI dentro de grupo	Condição				Vetor de respostas
		1	2	...	p	
1	1	(y_{111}	y_{112}	$\cdots$	y_{11p}	$\mathbf{y}'_{11}$
	2	(y_{121}	y_{122}	$\cdots$	y_{12p}	$\mathbf{y}'_{12}$
	$\vdots$		$\vdots$			$\vdots$
1	n_1	(y_{1n_11}	y_{1n_12}	$\cdots$	y_{1n_1p}	$\mathbf{y}'_{1n_1}$
2	1	(y_{211}	y_{212}	$\cdots$	y_{21p}	$\mathbf{y}'_{21}$
	2	(y_{221}	y_{222}	$\cdots$	y_{22p}	$\mathbf{y}'_{22}$
	$\vdots$		$\vdots$			$\vdots$
2	n_2	(y_{2n_21}	y_{2n_22}	$\cdots$	y_{2n_2p}	$\mathbf{y}'_{2n_2}$
$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$			$\vdots$
	$\vdots$		$\vdots$			$\vdots$
	$\vdots$		$\vdots$			$\vdots$
g	1	(y_{g11}	y_{g12}	$\cdots$	y_{g1p}	$\mathbf{y}'_{g1}$
g	2	(y_{g21}	y_{g22}	$\cdots$	y_{g2p}	$\mathbf{y}'_{g2}$
$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$			$\vdots$
g	n_g	(y_{gn_11}	y_{gn_12}	$\cdots$	y_{gn_1p}	$\mathbf{y}'_{gn_1}$

Note que se o experimento foi planejado de forma que todas as unidades de investigação fossem observadas nas mesmas condições, mas ocorreram perdas, temos o caso usualmente denominado de “dados incompletos”. Existem diversas causas que podem produzir planejamentos incompletos; entre elas podem-se mencionar: perda de alguma entrevista planejada, erros de procedimento durante uma visita regular, abandono ou morte da unidade de investigação. A presença de dados desbalanceados ou incompletos é um problema em estudos com planejamentos longitudinais, pois:

- i) conjuntos de dados com estas características são mais difíceis de analisar;
- ii) há diminuição de precisão, porque as observações perdidas reduzem o tamanho do estudo.

Outro aspecto importante que devemos considerar é a escala de medida da variável resposta, já que disto dependerá a análise estatística. Nesse contexto os dados podem ser classificados como *discretos* (ou categorizados) ou *contínuos*.¹ Em geral os métodos de análise considerados neste trabalho estão dirigidos à consideração de dados contínuos, embora algumas das técnicas citadas possam ser úteis para dados categorizados. (

A seleção de uma estratégia apropriada para a análise estatística de dados longitudinais, é determinada pelos objetivos do estudo, pela natureza do fenômeno em consideração, pelas suposições estatísticas do modelo e pelas características dos dados experimentais (tais como presença de dados incompletos). Em geral, os objetivos de um estudo com dados longitudinais são direcionados para:

- i) verificação de existência de diferenças entre os g tratamentos com respeito a alguma característica da distribuição das respostas médias;
- ii) verificação da existência de diferenças entre as p condições considerando a distribuição das respostas médias para os g tratamentos;
- iii) verificação da existência de interação entre os tratamentos e o fator que define as p condições;
- iv) ajuste de modelos para explicar a variação das respostas médias como função do fator que define as condições de avaliação, ou para obter estimativas de parâmetros relacionados com o crescimento.

Uma vez estabelecidas quais as principais características dos estudos com dados longitudinais, introduzida a notação que será usada no trabalho e apresentados os objetivos principais de estudos longitudinais, passamos a fazer uma revisão geral das principais técnicas de análise. Este é o interesse principal da **Seção 1.1**; na **Seção 1.2** apresentamos uma breve descrição dos objetivos e métodos considerados neste trabalho.

1.1 Métodos de análise com modelagem da matriz de covariância

Nesta seção consideramos métodos de análise de dados provenientes de planejamentos longitudinais, que de uma forma geral, se caracterizam pela imposição de modelos para a matriz de covariância. Estudamos inicialmente o modelo geral de Jennrich e Schluchter (1986), especialmente adequado para situações com dados desbalanceados em relação ao tempo, e vemos como a partir dele podem ser obtidos os Modelos de Efeitos Aleatórios e Modelos de Séries de Tempo.

Uma análise apropriada de dados longitudinais deve levar em conta a possível correlação entre as observações obtidas na mesma unidade de investigação. Quando o interesse está relacionado com as respostas esperadas, o ajuste de modelos com estrutura de covariância parcimoniosa pode conduzir a uma estimação mais eficiente dos parâmetros, especialmente quando o grau de desbalanceamento é grande. Também, em estudos longitudinais a covariância pode ser importante por si mesma, como em estudos de trilhos (tracking), onde o interesse principal é descrever a forma com que as respostas individuais se desviam da média populacional ao longo do tempo. A forma na qual cada indivíduo “trilha”, depende inteiramente da estrutura da covariância (ver por exemplo: McMahan, 1981; Ware e Wu, 1981).

No modelo sugerido por Jennrich e Schluchter (1986) os valores esperados das respostas são descritos como funções lineares de parâmetros de regressão, e as covariâncias são modeladas como funções de um conjunto de parâmetros de dispersão.

O modelo pode ser escrito como:

$$\mathbf{y}_j = \mathbf{X}_j \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\delta}_j \quad (1.1.1)$$

onde $\mathbf{y}_j$ ($p_j \times 1$) é o vetor de respostas da j -ésima unidade de investigação; $\mathbf{X}_j$ ($p_j \times q$) é uma matriz de especificação conhecida; $\boldsymbol{\beta}$ ($q \times 1$) é um vetor de coeficientes de regressão, e $\boldsymbol{\delta}_j$ ($p_j \times 1$) é um vetor aleatório com distribuição $N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}_{p_j})$, $j = 1, 2, \dots, n$. Observações correspondentes a unidades de investigação diferentes são consideradas independentes. O modelo mais simples para $\boldsymbol{\Sigma}_{p_j}$ é aquele em que supomos que as observações realizadas na mesma unidade de investigação são independentes com variância constante, ou seja:

$$\boldsymbol{\Sigma}_{p_j} = \sigma^2 \mathbf{I}_{p_j} . \quad (1.1.2)$$

Os Modelos de Efeitos Aleatórios surgem ao assumir a seguinte estrutura para o componente aleatório de (1.1.1):

$$\boldsymbol{\delta}_j = \mathbf{Z}_j \mathbf{b}_j + \boldsymbol{\epsilon}_j \quad (1.1.3)$$

onde $\mathbf{Z}_j$ ($p_j \times q$) é uma matriz de especificação conhecida; $\mathbf{b}_j$ ($q \times 1$) e $\boldsymbol{\epsilon}_j$ ($p_j \times 1$) são vetores aleatórios independentes com $\mathbf{b}_j \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{D}_q)$ e $\boldsymbol{\epsilon}_j \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_{p_j})$. Como consequência, a matriz de covariância apresenta a forma:

$$\boldsymbol{\Sigma}_{p_j} = \mathbf{Z}_j \mathbf{D}_q \mathbf{Z}_j' + \sigma^2 \mathbf{I}_{p_j} . \quad (1.1.4)$$

Os Modelos de Séries de Tempo surgem quando os elementos de cada vetor $\boldsymbol{\delta}_j$ podem ser vistos como uma série de tempo curta obedecendo a um processo estacionário tal como o autoregressivo ou de médias móveis. Estes modelos são intuitivamente adequados quando as correlações entre as observações realizadas na mesma unidade de investigação (autocorrelações), são função só do intervalo de tempo entre as condições em que elas foram determinadas. Exemplos simples destes modelos são, segundo Schluchter (1988): o modelo autoregressivo de primeira ordem, onde as autocorrelações de ordem k , $k = 1, 2, 3, \dots$, são $\rho, \rho^2, \rho^3, \dots$, e o modelo de médias móveis de primeira ordem, onde todas as autocorrelações de ordem maior que 1 são zero. O elemento geral da matriz de covariância de um modelo autoregressivo de primeira ordem tem a forma:

$$\sigma_{kk'} = \sigma^2 \rho^{|k-k'|} ,$$

e no caso do modelo de médias móveis de primeira ordem:

$$\sigma_{kk'} = \begin{cases} \sigma^2 & \text{se } k = k' \\ \sigma^2 \rho & \text{se } |k - k'| = 1 \\ 0 & \text{se } |k - k'| > 1 \end{cases}$$

Louis (1988) observa que os Modelos de Séries de Tempo são atrativos quando há relativamente poucas unidades de investigação (n pequeno) e um número relativamente grande de observações por unidade de investigação (p ; grande). Algumas referências sobre o ajuste e aplicação dos Modelos de Séries de Tempo em dados longitudinais são: Lavange e Helms (1983), Louis e Spiro (1986), Rosner e Munoz (1988) ou Wilson (1988).

Os estimadores dos parâmetros do modelo (1.1.1) podem ser obtidos por exemplo através dos métodos de máxima verossimilhança ou máxima verossimilhança restrita. Na situação de dados desbalanceados, a obtenção desses estimadores envolve processos iterativos. Jennrich e Schluchter (1986) descrevem os algoritmos Newton-Raphson, "Scoring" de Fisher e EM, para a implementação desses métodos iterativos (ver Andreoni, 1989, por exemplo). Vonesh e Carter (1987) apresentam métodos não iterativos para estimação e realização de testes de hipóteses sobre os elementos do vetor β no Modelo de Efeitos Aleatórios. Neste caso a estimação é realizada usando mínimos quadrados ponderados e os estimadores são assintoticamente eficientes.

Na situação de dados balanceados e completos, a análise é usualmente centrada em três modelos:

- i) Modelos Multivariados de Análise de Perfis e Curvas de Crescimento;
- ii) Modelos Mistos Univariados de Análise de Variância para análise de perfis;
- iii) Modelos de Efeitos Aleatórios Uni ou Multivariados para o ajuste de curvas de crescimento.

Todos estes modelos são casos particulares do modelo (1.1.1) de Jennrich e Schluchter (1986).

Os modelos multivariados são adequados quando não existe uma base teórica ou empírica para assumir uma estrutura de covariância especial. A matriz de covariância dos vetores de respostas individuais tem a forma:

$$\Sigma_p = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \cdots & \sigma_{1p} \\ & \sigma_2^2 & \cdots & \sigma_{2p} \\ (\text{Sim.}) & & \ddots & \vdots \\ & & & \sigma_p^2 \end{pmatrix}. \quad (1.1.5)$$

O Modelo Multivariado de Análise de Perfis corresponde a (1.1.1) re-expresso na forma:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\mu} + \boldsymbol{\delta} \quad (1.1.6)$$

onde:

$$\mathbf{Y} = \begin{pmatrix} y_{111} & y_{112} & \cdots & y_{11p} \\ y_{121} & y_{122} & \cdots & y_{12p} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ y_{1n_11} & y_{1n_12} & \cdots & y_{1n_1p} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ y_{g11} & y_{g12} & \cdots & y_{g1p} \\ y_{g21} & y_{g22} & \cdots & y_{g2p} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ y_{gn_g1} & y_{gn_g2} & \cdots & y_{gn_gp} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{y}'_{11} \\ \mathbf{y}'_{12} \\ \vdots \\ \mathbf{y}'_{1n_1} \\ \vdots \\ \mathbf{y}'_{g1} \\ \mathbf{y}'_{g2} \\ \vdots \\ \mathbf{y}'_{gn_g} \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} \mathbf{1}_{n_1} & \mathbf{0} & \cdots & \mathbf{0} \\ & \mathbf{1}_{n_2} & \cdots & \mathbf{0} \\ (\text{Sim.}) & & \ddots & \vdots \\ & & & \mathbf{1}_{n_g} \end{pmatrix}, \boldsymbol{\mu} = \begin{pmatrix} \mu_{11} & \mu_{12} & \cdots & \mu_{1p} \\ \mu_{21} & \mu_{22} & \cdots & \mu_{2p} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \mu_{g1} & \mu_{g2} & \cdots & \mu_{gp} \end{pmatrix}.$$

Se considera neste caso $\boldsymbol{\delta} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_n \otimes \Sigma_p)$, onde $\otimes$ representa o produto direto ou Kronecker (o produto Kronecker das matrizes $\mathbf{A}$ ($p \times q$) e $\mathbf{B}$ ($m \times n$) é definido como: $[a_{ij}\mathbf{B}]$ ($pm \times qn$)). Estimação e testes de hipóteses são realizados através das técnicas de Análise de Variância Multivariada (ver por exemplo: Timm, 1980; Singer e Andrade, 1986). Embora o método de Análise Multivariada de Perfis permita a adoção de um modelo geral para a matriz de covariância das observações, ele requer um número grande de unidades de investigação para que os testes sejam eficientes (no mínimo $n > p$). Na situação em que $n < p$, é necessário reduzir o número de observações, ou agrupar resultados adjacentes, como sugere Davidson (1972); o que implicará na redução do número de condições de avaliação. Um enfoque alternativo para evitar uma redução no número de observações, é proposto por Marks (1968) e consiste na redução do número de observações através da busca de um pequeno número de combinações lineares das variáveis originais que explique uma grande porcentagem da variabilidade do conjunto original de variáveis. Este processo pode ser realizado através do método de componentes principais. O uso deste enfoque dificulta a interpretação dos resultados, como destaca Salsburg (1981) por exemplo.

Um modelo multivariado adequado para o ajuste de curvas de crescimento pode ser escrito como:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}\mathbf{T} + \boldsymbol{\delta} \quad (1.1.7)$$

onde $\mathbf{X}$ tem a mesma interpretação que no modelo (1.1.6) e $\boldsymbol{\beta} (g \times q)$ é uma matriz com coeficientes de regressão fixos:

$$\boldsymbol{\beta} = \begin{pmatrix} \beta_{10} & \beta_{11} & \dots & \beta_{1,q-1} \\ \beta_{20} & \beta_{21} & \dots & \beta_{2,q-1} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \beta_{g0} & \beta_{g1} & \dots & \beta_{g,q-1} \end{pmatrix},$$

Para curvas polinomiais de crescimento $\mathbf{T} (q \times p)$ representa uma matriz de especificação de posto completo $q \leq p$, constituída por funções polinomiais dos tempos de observação:

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ f_1(t_1) & f_1(t_2) & \dots & f_1(t_p) \\ f_2(t_1) & f_2(t_2) & \dots & f_2(t_p) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ f_{q-1}(t_1) & f_{q-1}(t_2) & \dots & f_{q-1}(t_p) \end{pmatrix}.$$

Como referência para estimação e testes sobre os parâmetros deste modelo sugerimos Singer (1977), Timm (1980) ou Singer e Andrade (1986).

O uso de funções polinomiais para o ajuste de curvas de crescimento tem sido sugerido por autores como Kowalski e Guire (1974) e Van't Hoff et al. (1976), como alternativa aos modelos não lineares tradicionais como: Gompertz, logístico, Bertalanffy. Algumas desvantagens destes últimos modelos são:

- i) seu ajuste requer que o estudo do crescimento seja realizado sobre um intervalo de tempo suficientemente grande para determinar de maneira precisa as assíntotas inferior e superior das curvas em forma de S;
- ii) a formulação de modelos específicos requer o conhecimento das características que regem o processo em estudo, como é indicado em Guire e Kowalski (1979).

As curvas polinomiais possuem várias propriedades convenientes:

- i) muitas vezes curvas polinomiais de baixo grau podem substituir com muita precisão o ajuste feito através de outras curvas, especialmente em situações em que o intervalo de observação é curto;

- ii) têm expressão funcional simples e poucos parâmetros, o que permite fazer comparações mais sensíveis;
- iii) permitem derivar uma série de medidas resumo com significância prática.

Um modelo adequado para a análise de perfis na situação em que o número de unidades de investigação é pequeno é o Modelo Misto Univariado de Análise de Variância (ver por exemplo: Winer, 1971; Timm, 1980 ou Singer e Andrade, 1986, cap. 2). Este modelo pode ser escrito como:

$$\begin{aligned} y_{ijk} &= \mu_{ik} + \delta_{ijk} \\ &= \mu + \alpha_i + \beta_k + \alpha\beta_{ik} + \delta_{ijk} \end{aligned} \quad (1.1.8)$$

com $\sum_{i=1}^g \alpha_i = \sum_{k=1}^p \beta_k = \sum_{i=1}^g \alpha\beta_{ik} = \sum_{k=1}^p \alpha\beta_{ik} = 0$, onde $\mu_{ik} = \mu + \alpha_i + \beta_k + \alpha\beta_{ik}$ representa a média do i -ésimo tratamento no tempo t_k , μ representa a média geral populacional, α_i representa o efeito do i -ésimo tratamento, β_k representa o efeito da k -ésima condição, $\alpha\beta_{ik}$ representa o efeito da interação entre o i -ésimo tratamento e a k -ésima condição e δ_{ijk} é um erro aleatório. Além disso, supomos que δ_{ijk} tem a forma:

$$\delta_{ijk} = \pi_{j(i)} + \pi'_{j(i)k} \quad (1.1.9)$$

onde $\pi_{j(i)}$ representa o efeito aleatório da j -ésima unidade de investigação dentro do i -ésimo tratamento e $\pi'_{j(i)k}$ representa o efeito aleatório da interação entre a k -ésima condição e a j -ésima unidade de investigação, dentro do i -ésimo tratamento. Para os efeitos aleatórios são feitas as seguintes suposições:

$$\pi_{j(i)} \sim \text{NID}(0, \sigma_\pi^2), \quad \pi'_{j(i)k} \sim \text{NID}(0, \sigma_{\pi'}^2)$$

com $\pi_{j(i)}$ e $\pi'_{j(i)k}$ independentes. Note que o modelo (1.1.8)-(1.1.9) pode ser escrito na forma do Modelo de Efeitos Aleatórios (equações (1.1.1) e (1.1.3)) se fizermos:

$$\mathbf{y}_j = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{1}_p\pi_j + \boldsymbol{\pi}_j^* \quad , \quad j = 1, 2, \dots, n. \quad (1.1.10)$$

onde $\mathbf{X}$ ($p \times q$) é uma matriz de especificação conhecida que relaciona o vetor de respostas $\mathbf{y}_j$ com o vetor de parâmetros fixos $\boldsymbol{\beta}$ ($q \times 1$), $\mathbf{1}_p$ é um vetor com p elementos iguais a 1; π_j é uma variável igual a $\pi_{j(i)}$ e $\boldsymbol{\pi}_j^*$ é um vetor aleatório com elementos iguais a $\pi'_{j(i)k}$. Como anteriormente, consideramos $\pi_j \sim \text{NID}(0, \sigma_\pi^2)$, $\boldsymbol{\pi}_j^* \sim \text{N}(\mathbf{0}, \sigma_\pi^2 \mathbf{I}_p)$, π_j e $\boldsymbol{\pi}_j^*$ independentes.

O modelo (1.1.8) com δ_{ijk} dado por (1.1.9) implica que a matriz de covariâncias do vetor de respostas, $\mathbf{y}_{ij}$, tenha a seguinte forma, conhecida como *uniforme ou simétrica composta* (compound symmetry):

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{\pi'}^2 + \sigma_{\pi}^2 & \sigma_{\pi}^2 & \dots & \sigma_{\pi}^2 \\ & \sigma_{\pi'}^2 + \sigma_{\pi}^2 & \dots & \sigma_{\pi}^2 \\ \text{(Sim.)} & & \ddots & \vdots \\ & & & \sigma_{\pi'}^2 + \sigma_{\pi}^2 \end{pmatrix}. \quad (1.1.11)$$

Modelos semelhantes a (1.1.10) podem ser considerados para o ajuste de curvas de crescimento. Nesse caso, a estrutura dos componentes aleatórios implica que as curvas individuais são paralelas às curvas populacionais, e diferem só no nível das respostas em torno das curvas populacionais. Na situação de dados balanceados, o Modelo de Efeitos Aleatórios é discutido por Graybill (1976, cap. 12). Elston e Grizzle (1962) e Elston (1964) consideram o Modelo de Efeitos Aleatórios na situação em que os tempos de avaliação estão igualmente espaçados. Estes últimos usam polinômios ortogonais, e assumem que o vetor aleatório $\mathbf{b}_j$ do modelo (1.1.3) tem distribuição $N(\mathbf{0}, \text{diag}(\sigma_0^2, \sigma_1^2, \dots, \sigma_{q-1}^2))$. Neste caso $\mathbf{b}_j$ ($p_j \times 1$) é um vetor aleatório cujo elemento l -ésimo, $l = 1, 2, \dots, q-1$, representa o desvio do coeficiente individual em torno do coeficiente da curva média populacional correspondente. A matriz de covariância dos vetores de respostas se caracteriza por ser simétrica em relação às duas diagonais, o que se deve ao fato de que, para cada l , $l = 1, 2, \dots, q-1$ os valores dos polinômios ortogonais são simétricos em torno de zero:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sum_{l=0}^{q-1} \phi^2(t_1) \sigma_l^2 + \sigma^2 & \sum_{l=0}^{q-1} \phi_l(t_1) \phi_l(t_2) \sigma_l^2 & \dots & \sum_{l=1}^{q-1} \phi_l(t_1) \phi_l(t_p) \sigma_l^2 \\ & \sum_{l=1}^{q-1} \phi_l^2(t_2) \sigma_l^2 + \sigma^2 & \dots & \sum_{l=1}^{q-1} \phi_l(t_2) \phi_l(t_p) \sigma_l^2 \\ \text{(Sim.)} & & \ddots & \vdots \\ & & & \sum_{l=1}^{q-1} \phi_l^2(t_p) \sigma_l^2 + \sigma^2 \end{pmatrix}.$$

Em geral não é esperado que um conjunto de dados longitudinais apresente a estrutura acima.

1.2 Métodos exploratórios e uso de medidas resumo

Yates (1982) comenta que a análise de dados provenientes de planejamentos longitudinais através do Modelo Misto de Análise de Variância Univariada não é adequada porque nestes planejamentos não se realiza uma alocação aleatória dos tempos às “sub-parcelas” (termo proveniente do modelo “split-plot” de análise de variância); na realidade as medições são realizadas segundo uma certa sequência. Com respeito ao uso de métodos multivariados, Yates (1982) comenta sobre sua inadequabilidade para resolver problemas reais. Além disso, embora sejam adequados para testar hipóteses relacionadas aos objetivos i) a iii) descritos na introdução do capítulo, não são muito flexíveis para pesquisas sobre a causa da rejeição das hipóteses consideradas. Diversos autores, tais como Bartlett (1937), Wishart (1938, 1939), Rowell e Walters (1976), Zerbe e Walker (1977), Bryant (1983), Bryant e Gillings (1985), Koch et al. (1986), Little (1988) e outros, seguindo a mesma idéia do autor acima, propuseram métodos alternativos e/ou que complementares aos métodos mencionados para o tratamento de dados longitudinais, tanto na situação de dados balanceados em relação ao tempo como na situação de dados desbalanceados ou incompletos. Os métodos propostos pelos autores citados se caracterizam por reduzir a dimensionalidade do problema através da construção de medidas resumo que são analisadas através de técnicas mais simples que as apresentadas acima, especialmente na situação de dados não balanceados em relação ao tempo. Neste trabalho pretende-se sistematizar as idéias dos autores acima de forma a cumprir os seguintes objetivos:

- i) descrever medidas resumo que em geral permitem responder às questões de interesse na análise de dados longitudinais;
- ii) mostrar que em muitas situações, essas medidas resumo podem ser utilizadas para fazer análises simples baseadas em técnicas estatísticas amplamente difundidas, como Análise de Variância Uni e Multivariada, Análise através de Modelos de Aleatorização, Mínimos Quadrados Ponderados, etc;
- iii) apresentar alguns métodos exploratórios que permitem a análise de dados longitudinais através de técnicas univariadas.

Yates (1982), comenta com respeito ao item i) que as medidas resumo podem não extrair toda a informação disponível nos dados, porém, a informação que se obtém através delas é facilmente interpretável.

Em geral a aplicação das técnicas mencionadas em ii) sobre os vetores de medidas resumo, implica a consideração de suposições mínimas sobre a matriz de covariância dos vetores de respostas.

No **Capítulo 2** apresentamos uma descrição de uma série de medidas resumo adequadas para responder às questões discutidas na **Seção 1.1**. O material do **Capítulo 2** é apropriado tanto para os pesquisadores que não realizaram qualquer tratamento em seus dados como para aqueles que, havendo ajustado curvas de algum tipo aos perfis individuais, desejam comparar os tratamentos com relação a algumas características (medidas resumo) derivadas dessas curvas. No **Capítulo 3** descrevemos como ao realizar transformações adequadas dos dados é possível obter estruturas de covariância mais simples que permitem realizar Análise Univariada de Perfis. Também descrevemos como as medidas resumo descritas no **Capítulo 2** podem ser usadas para a análise de perfis através de técnicas simples que em geral estão disponíveis em todos os pacotes de programas estatísticos, ou podem ser implementadas facilmente. No **Capítulo 4** descrevemos a análise de medidas resumo derivadas de curvas polinomiais. Apresentamos técnicas úteis para dados balanceados e para dados desbalanceados em relação ao tempo. Finalmente no **Capítulo 5** mostramos a utilidade e versatilidade da metodologia desenvolvida através de exemplos.

CAPÍTULO 2

CARACTERIZAÇÃO DE MEDIDAS RESUMO

No contexto de dados longitudinais, denominaremos medidas resumo a qualquer transformação que produza uma redução na dimensão dos vetores de respostas ou dos vetores das respostas médias dos tratamentos. Em geral, por motivos de interpretação consideramos funções que reduzem essa dimensão a um, ou eventualmente a dois ou três. O enfoque que adotamos para a definição e caracterização das medidas resumo está baseado nos parâmetros que representam as respostas médias dos tratamentos. Com essa finalidade, e na situação geral de dados desbalanceados, vamos considerar duas estruturas paramétricas nas quais:

- i) os perfis médios populacionais são representados através das *respostas médias*, μ_{ik} , $i = 1, 2, \dots, g$, $k = 1, 2, \dots, p_i$, onde p_i representa o número de condições de avaliação em que são observadas as unidades de investigação do i -ésimo tratamento;

- ii) as respostas médias são representadas através de *curvas*, $\mu_i(t)$, $t \in (t_1, t_{p_i})$ que dependem de parâmetros de regressão desconhecidos.

Em um exemplo hipotético com dois tratamentos A e B, os perfis médios poderiam ser representados através das respostas médias, como na **Figura 2.1.1**.

Figura 2.1.1: Perfis médios de respostas correspondentes a dois tratamentos, A e B.

De uma forma geral embora as observações sejam realizadas em tempos discretos, os fenômenos geradores de dados longitudinais, ocorrem idealmente em tempo contínuo. Na **Figura 2.2** representamos curvas populacionais hipotéticas correspondentes aos tratamentos A e B do exemplo descrito acima.

Figura 2.1.2: Curvas médias de respostas correspondentes a dois tratamentos, A e B.

A escolha de uma característica adequada para comparar tratamentos em estudos longitudinais dependerá em geral do tipo de planejamento (balanceado ou não em relação ao tempo; condições igualmente espaçadas ou não), da forma dos perfis médios de respostas, e dos objetivos do estudo. Na **Seção 2.1** descrevemos medidas resumo que são úteis para avaliar o efeito dos tratamentos em todo o intervalo em estudo, ou seja, que caracterizam os tratamentos através de algum *nível global* de interesse do investigador. Na **Seção 2.2** mostramos como o conhecimento a priori sobre algumas características dos perfis pode ser usado para a construção de medidas resumo que permitam avaliar o *comportamento* dos perfis médios de respostas ao longo do tempo. Em geral as medidas resumo adequadas para esta finalidade são contrastes que envolvem as respostas médias. Na **Seção 2.3** estudamos medidas resumo que permitem avaliar o comportamento de curvas de crescimento.

2.1 Medidas globais de avaliação do efeito dos tratamentos

Uma questão importante na análise de dados longitudinais é como comparar os tratamentos em forma global, através de alguma medida que caracterize adequadamente os tratamentos. Vemos a seguir os cuidados que devemos ter em conta na escolha de uma medida resumo deste tipo. Em pesquisas clínicas ou farmacológicas é comum usar de planejamentos longitudinais com o objetivo de estabelecer o efeito de drogas no tratamento de certas doenças. Embora os dados sejam obtidos em cada visita do paciente, o interesse principal da pesquisa com respeito à determinação da eficácia da droga pode estar dirigido à resposta média obtida ao finalizar o período de estudo, μ_{ip_i} , $i = 1, 2, \dots, g$. Esse tipo de medida (conhecida como *ponto final*) pode ser de interesse em estudos nos quais as primeiras semanas são usadas para dosificação das drogas. No **Exemplo 1.6**, também poderia ser de interesse determinar se algum tratamento supera os outros ao finalizar o período de estudo.

A análise do ponto final é recomendada para analisar diferenças de tratamentos para os quais se espera uma resposta monotônica crescente (ou decrescente) durante o período de observação. No caso de tratamentos para o alívio temporário de uma dor crônica, por exemplo, a análise do ponto final provavelmente será inadequada já que a última resposta do paciente pode ser bastante diferente da resposta máxima (devido a uma diminuição da concentração da droga no sangue). Uma estratégia adequada neste caso, envolveria o uso do nível máximo de resposta, $\max \mu_{ik}$, $i = 1, 2, \dots, g$. Outra alternativa é a *média* entre condições de avaliação:

$$\mu_i = \frac{1}{p_i} \sum_{k=1}^{p_i} \mu_{ik} , \quad (2.1.1)$$

que ao contrário do ponto final e da resposta máxima faz uso de toda a informação dos perfis.

Note que (2.1.1) é usada para indicar o *nível médio* de resposta do i -ésimo tratamento no intervalo de tempo (t_{i1}, t_{ip_i}) . Como em geral os perfis médios a estudar apresentaram um certo comportamento em relação ao tempo, devemos definir a média μ_i de forma que a comparação dos tratamentos seja realizada sobre um intervalo de tempo comum a todos os tratamentos. Se não fisessemos isto, na comparação de perfis com respostas crescentes em relação ao tempo, estaríamos favorecendo aqueles tratamentos que foram observados durante um intervalo de tempo mais longo.

Em outras situações as medidas resumo de interesse podem ser outras funções das médias μ_{ik} . Em um experimento no qual se estuda a evolução na produção diária de leite de vaca, poderia ser usada a medida resumo denominada *persistência na produção de leite* em 300 dias definida por Keown et al. (1986) como a relação entre a média diária de produção de leite durante um período de 300 dias, e a produção registrada no tricentésimo dia:

$$\sum_{k=1}^{300} \frac{\mu_{ik}}{300} \frac{1}{\mu_{i,300}}.$$

Em ocasiões em que os intervalos entre os tempos de observação apresentam diferentes comprimentos, a média μ_i não é a medida mais adequada, pois não usa a informação contida no espaçamento dos tempos de observação. Por exemplo na **Figura 2.1.3** estão representados dois perfis diferentes, com médias iguais.

Figura 2.1.3: Situações hipotéticas para a comparação da média e média de uma função contínua como medidas resumo.

Resposta

média

5

4

μ_1

2

Tempo

5

4

μ_2

2

Tempo

Uma medida resumo mais adequada neste caso é a *média de uma função contínua* (ver por exemplo: Batschelet; 1975, Seção 9.8) definida como:

$$\mu_{ci} = \frac{1}{(b-a)} ASC_i = \frac{1}{(b-a)} \int_a^b \mu_i(t) dt \quad (2.1.2)$$

onde (a, b) representa o intervalo de interesse e ASC_i representa a área sob a curva $\mu_i(t)$ associada ao i -ésimo tratamento.

Note que se a *ASC* for aproximada pela soma das áreas dos trapézios sob a curva, ela pode ser escrita como uma soma ponderada das médias μ_{ik} , com ponderações baseadas no espaçamento entre os tempo. Além disso esta medida é mais adequada que a média μ_i , quando os tratamentos apresentam estrutura de dados desbalanceada em relação ao tempo, já que a perda de alguma resposta é compensada pela suavização do perfil. Note que a média de uma função contínua e a *ASC* se diferenciam só por uma constante; e portanto são equivalente para análise.

Como veremos no **Capítulo 3**, a média, a *ASC* e outras medidas resumo de avaliação do efeito global dos tratamentos são recomendadas em geral quando não existe interação Tratamento $\times$ Tempo (perfis médios paralelos), ou quando ela não é “importante” (nos termos de Neter et al; 1985, cap. 20). Esse conceito pode ser facilmente entendido através de uma representação gráfica como a da **Figura 2.1.4**.

Figura 2.1.4: Possíveis comportamentos das curvas médias de respostas, em um estudo com dois tratamentos.

c. Interação “importante”

Quando a interação é “importante ” (gráfico c da **Figura 2.1.4**), podem existir situações em que as medidas resumo média, *ASC* e outras semelhantes, ainda podem ter importância prática. Por exemplo, em um ensaio clínico com um tratamento placebo e um tratamento ativo para a comparação da eficácia de distintos agentes no controle da hipertensão, é possível que as curvas de respostas não sejam paralelas em um intervalo (a, b) ; porém, é provável que o pesquisador esteja disposto a ignorar flutuações das respostas e tenha interesse na atuação global da droga em um período de tempo especificado.

A **Figura 2.1.5** mostra uma situação extrema na qual as curvas correspondentes a dois tratamentos apresentam comportamentos bem diferentes, enquanto tanto as médias quanto as áreas sob as curvas são iguais.

Figura 2.1.5: Situação hipotética com interação
Tratamento $\times$ Tempo.

Uma técnica sugerida por Zerbe e Walker (1977) e Zerbe (1979 a e b) que permite diferenciar curvas com comportamentos diferentes ao longo do tempo, corresponde à *Análise da Distância Entre as Curvas* (DEC). A distância entre duas curvas $\mu_1(t)$ e $\mu_2(t)$, é calculada como:

$$DEC(\mu_1, \mu_2) = \left[\int_a^b [\mu_1(t) - \mu_2(t)]^2 dt \right]^{1/2}$$

e pode ser representada pela área sombreada no gráfico da **Figura 2.1.5**. Enquanto a média e a ASC só permitem encontrar diferenças nos perfis médios com respostas acumuladas diferentes, a Análise da DEC está dirigida para a detecção de quaisquer diferenças na forma dos perfis médios de respostas.

2.2 Medidas de avaliação do comportamento dos perfis médios de respostas

Em muitas situações há interesse em verificar se os dados seguem um determinado *comportamento* esperado ao longo do tempo; como ilustração considere o **Exemplo 1.3** onde pode haver interesse em verificar se o peso perdido pelas peças segue uma forma linear ou quadrática; no **Exemplo 1.2** pode-se estar interessado em saber se as macieiras apresentam uma produção com comportamento bienal, isto é, se os anos com boa produção são seguidos de anos com produção menor. As medidas resumo descritas na **Seção 2.1** não são apropriadas para essa finalidade.

O comportamento dos perfis médios ao longo do tempo pode ser avaliado através de contrastes da forma:

$$F_i = \sum_{k=1}^p c_k \mu_{ik} , \text{ com } \sum_{k=1}^p c_k = 0 . \quad (2.2.1)$$

Estas medidas são adequadas, em geral, quando os dados apresentam estrutura balanceada em relação ao tempo ($p_i = p, i = 1, 2, \dots, g$). Para verificar, por exemplo, se os perfis médios apresentam tendência linear, quadrática, cúbica, etc., uma medida resumo adequada é:

$$\sum_{k=1}^p \frac{\phi_l(t_k) \mu_{ik}}{\sum_{k=1}^p \phi_l^2(t_k)} , \quad i = 1, 2, \dots, g , \quad (2.2.2)$$

onde $\phi_l(t_k)$ representa o valor do polinômio ortogonal de grau l , $l = 1, 2, \dots$, calculado no tempo t_k , $k = 1, 2, \dots, p$. Quando as condições de avaliação são igualmente espaçadas, esses valores podem ser obtidos de tabelas de polinômios ortogonais, como as de Fisher e Yates (1963). Neste caso as constantes c_k em (2.2.1) são dadas por:

$$c_k = \frac{\phi_l(t_k)}{\sum_{k=1}^p \phi_l^2(t_k)} .$$

Para verificar isto, note que em geral é sempre possível representar o perfil médio do i -ésimo tratamento por um polinômio de grau $q - 1$ ($q \leq p$); nesse caso a resposta média pode ser escrita como:

$$\mu_{ik} = \beta_{0i} + \beta_{1i}\phi_1(t_k) + \cdots + \beta_{li}\phi_l(t_k) + \cdots + \beta_{q-1,i}\phi_{q-1}(t_k) , \quad (2.2.3)$$

onde $k = 1, 2, \dots, p$. A presença de um componente de grau l está associada a β_{li} não nulo. Se multiplicarmos ambos os membros de (2.2.3) por $\phi_l(t_k)$ e somamos em relação a k teremos:

$$\sum_{k=1}^p \phi_l(t_k)\mu_{ik} = \beta_{li} \sum_{k=1}^p \phi_l^2(t_k) ,$$

o que implica que β_{li} é igual a (2.2.2). Logo a hipótese de que (2.2.2) é nula corresponde à hipótese de inexistência de tendência de grau l . Na **Tabela 2.2.1** apresentamos medidas resumo que correspondem a comportamentos lineares e quadráticos dos perfis médios do **Exemplo 1.3**.

Tabela 2.2.1: Contrastes ortogonais correspondentes às tendências linear e quadrática para o **Exemplo 1.3**.

Resposta média	Revoluções		
	1000	2000	3000
Efeito linear	$-\mu_{i1}$	$+ 0$	$+\mu_{i3}$
Efeito quadrático	$+\mu_{i1}$	$-2\mu_{i2}$	$+\mu_{i3}$

Note que se grande parte da variação em relação ao tempo é explicada pelo componente linear, então β_{1i} , $i = 1, 2, \dots, g$, se constitui em uma medida resumo útil para avaliar a interação Tratamento $\times$ Tempo. Cochran (1939) apresenta um exemplo com cultivos perenes em que mede essa interação através do coeficiente de primeiro grau.

Uma outra aplicação onde o uso de contrastes é de interesse corresponde à avaliação de perfis médios de tipo oscilante, como os representados na **Figura 2.2.1**. Curvas com estas características são comuns em processos físicos e químicos e também em certos processos que são afetados por ritmos diários ou sazonais (ver Van der Linden et al, 1970). No **Exemplo 1.2** poder-se-ia avaliar a variação da produção e a presença de bienalidade através de contrastes construídos a partir de somas e diferenças das produções médias de anos sucessivos.

Figura 2.2.1: Perfis médios de respostas (hipotéticos) com um comportamento de tipo oscilante.

Na Tabela 2.2.2 estão indicados contrastes que permitem avaliar a existência global de bienalidade na produção além de outras características da bienalidade.

Tabela 2.2.2: Contrastes ortogonais para avaliar comportamento bienal e tendência na produção relativas ao Exemplo 1.2.

Comportamento	Anos					
	1	2	3	4	5	6
	μ_{i1}	μ_{i2}	μ_{i3}	μ_{i4}	μ_{i5}	μ_{i6}
Somadas de anos consecutivos para estudar variação da produção:						
Efeito linear	-1	-1	+0	+0	+1	+1
Efeito quadrático	+1	+1	-2	-2	+1	+1
Diferenças entre anos pares e ímpares para avaliar bienalidade global						
	-1	+1	-1	+1	-1	+1
Diferenças de anos consecutivos para estudar a bienalidade:						
Efeito linear	+1	-1	+0	+0	-1	+1
Efeito quadrático	-1	+1	+2	-2	-1	+1

Stevens (1949) apresenta um estudo realizado com 6 variedades de café (cuja produção apresenta marcada bienalidade) para avaliar a evolução da produção em um período de 10 anos. A análise dos dados é realizada através da construção de três funções: duas são equivalentes ao primeiro e terceiro contrastes da Tabela 2.2.2 e uma é igual à soma (ou média) das produções em todo o período, e serve para avaliar o comportamento global das variedades. Esse autor destaca que em estudos deste tipo, o rendimento total deve estar baseado em um número par de anos, observando que: “Se fôsse obtido a partir de um número ímpar de anos, começando e terminando, digamos, com um ano ímpar; as plantas que produzem bem nos anos ímpares seriam favorecidas injustamente em comparação com as que produzem bem nos anos pares”. Esta observação se aplica também a funções do tipo contraste. Bliss (1970, cap. 17) descreve fenômenos de diversos tipos com comportamentos

cíclicos, e menciona algumas medidas que podem ser de interesse para caracterizar este tipo de curvas.

Algumas vezes, as características do estudo, em conjunto com a inspeção dos perfis médios podem determinar a construção de contrastes especiais. Por exemplo, no **Exemplo 1.5** as curvas de respostas médias observadas apresentaram forma semelhante à da **Figura 2.2.2**.

Figura 2.2.2: Forma dos perfis médios de respostas dos tratamentos do **Exemplo 1.5**.

Os pesquisadores estavam interessados na variação da resposta média no intervalo $[15, 60]$, e na diferença das respostas médias entre o momento zero e o último registro. Para isso foram construídos os contrastes da **Tabela 2.2.3**; dois deles permitem avaliar o comportamento (efeito linear e efeito quadrático) das respostas médias no intervalo especificado; o terceiro permite avaliar a diferença entre a resposta final e a resposta inicial e um quarto contraste permite avaliar a diferença entre a resposta média nos pontos 0 e 120 e a resposta média no intervalo $[15, 60]$.

Tabela 2.2.3: Contrastes ortogonais para avaliar o comportamento das respostas médias “extremas ” e das respostas médias “internas” dos perfis médios referentes ao **Exemplo 1.5**

Contraste	Tempo				
	0	15	30	60	120
	μ_{i1}	μ_{i2}	μ_{i3}	μ_{i4}	μ_{i5}
Respostas “internas”					
Efeito linear	+0	−1	+0	+1	+0
Efeito quadrático	+0	+1	−2	+1	+0
Respostas “extremas”	−1	+0	+0	+0	+1
Extremas × internas	−3	+2	+2	+2	−3

Quando os perfis não apresentam um comportamento definido, contrastes que comparam a resposta esperada em cada condição com a média das respostas nas condições anteriores, podem ser úteis.

Ao avaliar o comportamento dos perfis em relação ao tempo não é necessário que os tempos de observação sejam coincidentes para todos os tratamentos. Na situação de dados desbalanceados em relação ao tempo, Berk (1987) sugere que o efeito do Tempo e da interação Tratamento × Tempo poderia ser avaliado através da diferença entre a resposta média antes do início do tratamento (resposta média basal) e o nível da resposta depois de aplicado o tratamento, ou seja:

$$F_i = \frac{1}{p_i} \sum_{k=1}^{p_i} \mu_{ik} - \mu_0 \quad , \quad i = 1, 2, \dots, g \quad (2.2.5)$$

onde μ_0 é a resposta média basal, e p_i representa o número de condições em que foi observado o i -ésimo tratamento.

Em experiências com engorde de gado, é comum estudar o *ganho de peso* no período total do estudo. Na situação de dados balanceados, pode ser adequado definir esta medida como:

$$G_i = \mu_{ip} - \mu_{i1} \quad (2.2.6)$$

Como, em geral, as curvas de crescimento de seres vivos apresentam forma sigmóide, poderia pensar-se em definir o ganho de peso como a diferença entre o máximo e o mínimo de uma curva polinomial de terceiro grau. Yates (1982) comenta que esta estratégia pode não proporcionar uma estimação adequada do ganho total no período, e propoe como alternativa, fazer a diferença entre a média das últimas (duas ou três) respostas, e a resposta inicial:

$$G_i = \frac{1}{a+1} \sum_{k=p-a}^p \mu_{ik} - \mu_{i1} \quad , \quad a = 1 \text{ ou } 2 .$$

Woodman et al. (1936), em uma experiência com porcos, definem G_i como:

$$G_i = \frac{1}{a+1} \left(\sum_{k=p-a}^p \mu_{ik} - \sum_{k=1}^a \mu_{ik} \right)$$

onde neste caso μ_{ik} são pesos médios em dias sucessivos e $a < p/2$. Na situação em que os intervalos de observação são variáveis, seria mais adequado utilizar a *velocidade média*:

$$v_i = \frac{\mu_{ip_i} - \mu_{i1}}{t_{ip_i} - t_{i1}} .$$

Óbviamente, os enfoques que trabalham com o ganho total ou com a velocidade média como medidas resumo, não utilizam toda a informação do perfil. Berry (1974) comenta que nesse contexto, o número de respostas necessárias para definir uma medida resumo conveniente, vai depender da duração do estudo. Em estudos de longa duração, o uso da primeira e da última resposta pode ser quase tão eficiente como o uso do coeficiente angular de retas ajustadas aos perfis de respostas para a estimação da velocidade média, enquanto que para estudos de pequena duração, é conveniente definir uma medida que faça uso de um número maior de observações.

2.3 Medidas de avaliação de curvas de crescimento

Esta seção está destinada à descrição de medidas resumo que podem ser construídas quando os perfis médios associados aos distintos tratamentos são modelados por curvas de crescimento. Em princípio as curvas de crescimento correspondentes aos distintos tratamentos, $\mu_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, g$ podem ser comparadas através de seus parâmetros; no entanto Rao (1958) afirma que isto nem sempre é conveniente do ponto de vista de interpretação e sugere a comparação de vários aspectos significativos dessas curvas, tais como *taxa de crescimento instantâneo* no período, *variação da taxa de crescimento* (aceleração) e *momento no qual se atinge a máxima velocidade* de crescimento, embora essas medidas resumo possam não explicar completamente o processo de crescimento.

Vamos supor que os perfis médios de respostas, possam ser modelados adequadamente por curvas polinomiais de grau $q - 1$, ou seja:

$$\mu_i(t) = \beta_{0i} + \beta_{1i}t + \beta_{2i}t^2 + \dots + \beta_{q-1,i}t^{q-1} \quad (2.3.1)$$

Em função da frequência com que ocorre em problemas práticos, um caso de especial interesse, é aquele em que os perfis médios são descritos adequadamente por um polinômio de segundo grau no intervalo de interesse (a, b) , isto é $q = 3$. Neste caso pode ser desejável obter uma única medida resumo para avaliar a taxa de variação no intervalo. Por exemplo um empresário pode desejar conhecer seus ganhos anuais de capital, e pode estar disposto a ignorar flutuações sobre períodos curtos de tempo. No **Exemplo 1.6**, pode-se ter interesse em conhecer a velocidade de crescimento dos leitões. Em um outro exemplo apresentado por Berry (1974), envolvendo a comparação de medidas fisiológicas entre grupos de indivíduos submetidos a diferentes fatores ambientais de risco, a avaliação das diferenças pode ser feita em termos da velocidade média. Ele conclui que: “mesmo que exista uma ligeira curvatura, a velocidade média ainda se mantém como a mais útil medida de mudança”. Seigel (1976) propoe vários enfoques para a definição de medidas resumo com as características acima. Alguns desses enfoques são discutidos a seguir:

- i) ajustar retas aos perfis de respostas através do método de mínimos quadrados e usar o coeficiente angular como medida resumo;
- ii) usar como medida resumo, a derivada da curva de segundo grau, $\beta_{1i} + 2\beta_{2i}t$, avaliada no ponto $(b - a)/2$;

- iii) avaliar a tangente da curva de segundo grau no ponto $\bar{t}_i$, e usar este valor como medida resumo.

As três medidas resumo estão representadas na **Figura 2.3.1**.

Figura 2.3.1: Medidas resumo derivadas de um polinômio de segundo grau.

Como prova Seigel (1976), na situação em que a curva é quadrática essas medidas resumo podem ser escritas como combinações lineares de β_{1i} e β_{2i} , do tipo $\beta_{1i} + 2c_i\beta_{2i}$, onde c_i é uma constante; as três medidas resumo são iguais quando os tempos são igualmente espaçados. Hui e Berger (1983) analisam um estudo no qual os perfis de respostas podem ser considerados como provenientes de planejamentos mistos (ver **Capítulo 1**), e se caracterizam por apresentar um comportamento aproximadamente linear num pequeno intervalo. Os autores propõem ajustar os perfis de respostas através de retas e estudar o comportamento dos coeficientes angulares, usando o tempo como variável regressora.

Para isso é necessário avaliar os coeficientes β_{ij} de cada perfil, em algum tempo (pois precisamos pares de valores (β_{ij}, t_{ij})). Hui e Berger (1983) propoem que se considere:

$$t_{ij} = \bar{t}_{ij} + \frac{\sum_{k=1}^{p_{ij}} (t_{ijk} - \bar{t}_{ij})^3}{2 \sum_{k=1}^{p_{ij}} (t_{ijk} - \bar{t}_{ij})^2} = \frac{\sum_{k=1}^{p_{ij}} (t_{ijk} - \bar{t}_{ij})(t_{ijk}^2 - \bar{t}_{ij}^2)}{2 \sum_{k=1}^{p_{ij}} (t_{ijk} - \bar{t}_{ij})^2} . \quad (2.3.2)$$

O valor t_{ij} em (2.3.2) tem a mesma forma que o valor c_i considerado por Seigel (1976). Como destacam Hui e Berger (1983), este enfoque apresenta-se robusto ante possíveis falhas na linearidade dos perfis de respostas, pois se aqueles apresentam na realidade um comportamento quadrático, então β_{ij} corresponde ao valor da tangente dos perfis de respostas, avaliada no ponto t_{ij} .

As medidas resumo definidas acima estão relacionadas com a velocidade (instantânea) de crescimento, que é definida como:

$$v_i(t) = \frac{d\mu_i(t)}{dt} . \quad (2.3.3)$$

A aceleração (instantânea) de crescimento (ver por exemplo: Joossens e Brems-Heyns, 1975) é definida como:

$$a_i(t) = \frac{dv_i(t)}{dt} = \frac{d^2\mu_i(t)}{dt^2} . \quad (2.3.4)$$

Tanto a velocidade como a aceleração não são adimensionais. A unidade de medida da velocidade corresponde à unidade da variável resposta sobre a unidade da variável tempo, enquanto que a aceleração tem a dimensão da unidade da variável resposta sobre a unidade da variável tempo elevada ao quadrado. Este fato faz com que não seja possível comparar estas medidas quando as variáveis respostas são distintas ou estão medidas em diferentes unidades. Joossens e Brems-Heyns (1975) definem velocidade e aceleração de crescimento em forma relativa (adimensional), com base em perfis médios representados pelo modelo log-linear:

$$\ln\mu_i(t) = \gamma_{0i} + \gamma_{1i}\ln t + \cdots + \gamma_{q-1,i}(\ln t)^{q-1} .$$

Nesse caso, a velocidade de crescimento é igual a:

$$v_i^{(a)}(t) = \frac{d \ln \mu_i(t)}{d \ln t} = \gamma_{1i} + 2\gamma_{2i} \ln t + \dots + (q-1)\gamma_{q-1,i}(\ln t)^{q-2} \quad (2.3.5)$$

e a aceleração de crescimento é:

$$a_i^{(a)}(t) = \frac{dv_i^{(a)}(t)}{d(\ln t)^2}$$

onde o índice superior é mantido para lembrar que são quantidades adimensionais. Multiplicando e dividendo (2.3.5) por $te^{(\gamma_{0i} + \gamma_{1i} \ln t + \dots + \gamma_{q-1,i}(\ln t)^{q-1})}$ obtemos:

$$\begin{aligned} v_i^{(a)}(t) &= \frac{\gamma_{1i}}{t} + \frac{2\gamma_{2i} \ln t}{t} + \dots + \frac{(q-1)\gamma_{q-1,i}(\ln t)^{q-2}}{t} e^{\ln \mu_i(t)} \frac{t}{e^{\ln \mu_i(t)}} \\ &= \frac{d\mu_i(t)/\mu_i(t)}{dt/t} \end{aligned}$$

de onde vemos que $v_i^{(a)}(t)$ é adimensional. As medidas obtidas por Joossens e Brem-Heyns (1975), avaliadas nos mesmos tempos ou em tempos distintos nos permitem comparar por exemplo, velocidade de crescimento em altura e velocidade de crescimento em peso, ou velocidade de crescimento de diferentes espécies, o que muitas vezes não tem sentido quando a velocidade é dimensional.

Quando o perfil médio tem a forma de um polinômio de segundo grau, a curva de velocidade é igual a:

$$v_i(t) = \beta_{1i} + 2\beta_{2i} t \quad (2.3.6)$$

e a aceleração é β_{2i} . A equação (2.3.6) é útil para a determinação do ponto de máximo ou mínimo da curva. Se o coeficiente β_{2i} é negativo, $\mu_i(t)$ tem um ponto de máximo em:

$$\frac{-\beta_{1i}}{2\beta_{2i}} \quad (2.3.7)$$

e se β_{2i} é positivo, (2.3.7) indica a posição de mínimo. Note que (2.3.7) equivale ao ponto no qual a curva de velocidade é igual a zero.

Na **Figura 2.3.2** está representado um polinômio de terceiro grau, com coeficiente cúbico, β_{3i} , negativo $i = 1, 2, \dots, g$.

Figura 2.3.2: Curva de crescimento representada por um polinômio de terceiro grau.

Curvas de crescimento com este comportamento geralmente são adequadas para representar o crescimento dos seres vivos, quando o intervalo de medição é suficientemente longo. Neste caso, a curva de velocidade é um polinômio de segundo grau, $\beta_{1i} + 2\beta_{2i}t + 3\beta_{3i}t^2$, com máximo no ponto:

$$\frac{-\beta_{2i}}{3\beta_{3i}}. \quad (2.3.7)$$

Este ponto constitui outra medida resumo importante. Equivale ao ponto onde a velocidade de crescimento é máxima, ou a curva de aceleração, $a_i(t) = 2\beta_{2i} + 6\beta_{3i}t$, atinge o valor zero. O ponto de inflexão de uma curva cúbica pode ter importância em agropecuária. Por exemplo quando o pasto é comido pelo gado, ele volta a brotar e muitas vezes apresenta uma curva de crescimento com um comportamento como o representado na **Figura 2.3.2**. Se a pastagem se realiza cada vez que o pasto atinge a velocidade máxima de crescimento (ponto de inflexão), então a produtividade do pasto será máxima (ver Voisin, 1967).

Quando as curvas de crescimento obedecem a polinômios quadráticos ou cúbicos, e o nosso interesse é determinar medidas resumo tais como idade na qual o crescimento é máximo, no primeiro caso, ou idade na que a velocidade de crescimento é máxima, no segundo caso, pode ser conveniente seguir a estratégia proposta por Goldstein (1979), que consiste em escolher “a olho” o conjunto de quatro ou cinco tempos que contêm o ponto de interesse, e ajustar uma curva polinomial de segundo ou terceiro grau (respectivamente) a esses pontos. Dessa forma se evita a necessidade de usar uma curva polinomial de alto grau.

CAPÍTULO 3

ANÁLISE DE PERFIS

As medidas resumo descritas no **Capítulo 2** foram classificadas segundo sua utilidade para avaliar distintas características dos perfis médios de respostas. Neste capítulo mostramos como podemos utilizá-las para atingir os objetivos i) a iii) da **Seção 1.1**. Na **Seção 3.1** apresentamos a estratégia proposta por Box (1950), para análise de dados balanceados em relação ao tempo, que consiste em trabalhar com as diferenças entre observações sucessivas para tentar obter uma matriz de covariância Σ , mais próxima do padrão de uniformidade necessário para a aplicação do Modelo Misto de Análise de Variância Univariada. Na **Seção 3.2** consideramos a análise de dados balanceados em relação ao tempo através de medidas resumo tais como contrastes, média entre condições e ponto final tanto em situações onde não há interação Tratamento $\times$ Tempo como em situações onde esta suposição não parece razoável. Nas **Seções 3.3, 3.4 e 3.5** consideramos técnicas que são especialmente adequadas para análise de dados desbalanceados em relação ao tempo. Na **Seção 3.3** consideramos algumas propostas para a modificação da análise do ponto final, como por exemplo a estratégia de Gould (1980), que consiste na ponderação da última resposta disponível por algum tipo de escore e na análise posterior através de métodos não paramétricos. Na **Seção 3.4** apresentamos as características da Análise da Área sob a Curva. Vemos como esta medida pode ser modificada quando há presença de interação. Na **Seção 3.5** se estuda a Análise da Distância entre as Curvas

através de Modelos de Aleatorização desenvolvida por Zerbe e Walker (1977) e Zerbe (1979 a, b). Esta técnica é complementada com a descrição de métodos de comparações múltiplas que permitem testar a inexistência de diferenças entre os perfis médios de respostas, em todo o intervalo em estudo, ou em parte dele.

3.1 Método de diferenças sucessivas

Um método simples e bastante conveniente do ponto de vista exploratório foi sugerido por Box (1950) e mais tarde estudado por Louis (1988). O primeiro autor observa que uma característica comum em dados acumulativos (como por exemplo, aqueles obtidos ao medir-se o desgaste de materiais), é que a variância aumenta com o tempo ao passo que a variância da diferença permanece estável. Também, é de se esperar que nos dados originais os erros apresentem correlação entre observações (já que uma observação muito baixa ao começo terá influência nas observações seguintes). Porém, ao eliminar a variação produzida pela unidade de investigação, pode esperar-se que as correlações entre observações em períodos sucessivos sejam pequenas ou quasi nulas. Esse raciocínio faz com que seja razoável considerar (no caso de observações igualmente espaçadas) a transformação:

$$\mathbf{y}_{ij}^{*'} = \mathbf{C}\mathbf{y}_{ij} = (y_{ij2} - y_{ij1}, y_{ij3} - y_{ij2}, \dots, y_{ijp} - y_{ij,p-1}),$$

onde $\mathbf{C}$ $(p-1) \times p$ é a matriz:

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -1 & 1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix}.$$

e o seguinte modelo:

$$y_{ijk}^{*} = E(y_{ijk}^{*}) + \pi_{j(i)} + \pi'_{j(i)k}$$

com $\pi_{j(i)} \sim \text{NID}(0, \sigma_{\pi}^2)$, $\pi'_{j(i)k} \sim \text{NID}(0, \sigma_{\pi'}^2)$ e $\pi_{j(i)}$ e $\pi'_{j(i)k}$ independentes, que essencialmente corresponde ao Modelo Misto de Análise de Variância Univariada (1.1.8)-(1.1.9).

Nesse sentido Box (1950) agrega que o modelo acima é razoável quando as curvas individuais de ganhos dentro de cada tratamento são paralelas. Caso contrário a suposição de independência entre os $\pi'_{j(i)k}$ pode não ser razoável. Também pode haver correlações (negativas) entre os $\pi'_{j(i)k}$ devido a erros de medição, pois se considerarmos por exemplo a resposta y_{ij2} , ela está envolvida tanto no cálculo de $y_{ij1}^* = (y_{ij2} - y_{ij1})$ como no cálculo de $y_{ij2}^* = (y_{ij3} - y_{ij2})$; se y_{ij2} for medida com erro positivo então y_{ij1}^* será grande enquanto que y_{ij2}^* será pequena. Ao usar esta estratégia, devemos ter cuidado com a interpretação das hipóteses sobre os parâmetros fixos do modelo, pois como destaca Louis (1988), o efeito de qualquer covariada que não varie com o tempo desaparece ao considerarmos primeiras diferenças. Por exemplo a homogeneidade entre médias de tratamentos (para a variável transformada) é equivalente à homogeneidade entre os ganhos “totais”, pois a média do i -ésimo tratamento, μ_i^* , pode ser escrita como:

$$\begin{aligned}\mu_i^* &= \frac{1}{(p-1)} \sum_{k=1}^{p-1} \mu_{ik}^* = \frac{1}{(p-1)} (\mu_{i2} - \mu_{i1} + \mu_{i3} - \mu_{i2} + \dots + \mu_{ip} - \mu_{i,p-1}) \\ &= \frac{1}{(p-1)} (\mu_{ip} - \mu_{i1}).\end{aligned}$$

Neste modelo faz mais sentido um teste de inexistência de efeito do Tempo e um teste da inexistência de interação Tratamento $\times$ Tempo.

Snee et al (1976) consideram a transformação $\mathbf{C}y_{ij}$, porém fazem a suposição de que o vetor de respostas, $\mathbf{y}_{ij}^*$, apresenta matriz de covariância dada por (1.1.2). Este modelo é denominado por Louis (1988) como “Modelo de Incrementos Independentes”, e está associado ao processo de Wiener (ver por exemplo: Hoel et al., 1972, cap. 4). Considerando tempos discretos, a matriz de covariância que caracteriza ao processo Wiener é dada por:

$$\text{Cov}(y_{ijk} - y_{ijk'}) = \begin{cases} \sigma^2 \min(|t_1|, |t_2|) & \text{se } t_1 t_2 > 0 \\ 0 & \text{se } t_1 t_2 < 0 \end{cases}$$

onde $k, k' = 1, 2, \dots, p$. Se os tempos de observação estão ubicados no eixo positivo e $t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_p$, a matriz de covariância pode ser escrita:

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{pmatrix} t_1 & t_1 & t_1 & \dots & t_1 \\ & t_2 & t_2 & \dots & t_2 \\ & & t_3 & \dots & t_3 \\ (\text{Sim.}) & & & \ddots & \vdots \\ & & & & t_p \end{pmatrix}. \quad (3.1.1)$$

A variância da resposta é proporcional a sua posição na escala do tempo e as correlações diminuem ao incrementar-se o espaçamento dos tempos. Note que nesse caso, a matriz de covariância do vetor transformado, $\mathbf{y}_{ij}^*$, é dada por:

$$\mathbf{C}\Sigma\mathbf{C}' = \sigma^2 \begin{pmatrix} t_2 - t_1 & & & 0 \\ & t_3 - t_2 & & \\ 0 & & \ddots & \\ & & & t_p - t_{p-1} \end{pmatrix}. \quad (3.1.2)$$

Se os tempos estão igualmente espaçados, a matriz acima fica reduzida a:

$$\mathbf{C}\Sigma\mathbf{C}' = h\sigma^2\mathbf{I}_{p-1}$$

onde $h = h_k = t_{k+1} - t_k$, $k = 1, 2, \dots, p-1$. Se os tempos não estão igualmente espaçados, obtemos uma matriz semelhante através da transformação $(y_{ij,k+1} - y_{ijk})/\sqrt{h_k}$, $k = 1, 2, \dots, p-1$. Neste caso, a matriz de covariância do vetor transformado, apresenta a forma:

$$\mathbf{C}^*\Sigma\mathbf{C}^{*'} = \sigma^2\mathbf{I}_{p-1},$$

onde $\mathbf{C}^*$ $(p-1) \times p$ é a matriz:

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} -1/\sqrt{h_1} & 1/\sqrt{h_1} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -1/\sqrt{h_2} & 1/\sqrt{h_2} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1/\sqrt{h_{p-1}} \end{pmatrix}.$$

Batschelet (1966) afirma que a evolução da velocidade das ondas de pulsação (pulse wave velocity) e a evolução do poder de acomodação dos olhos das pessoas quando envelhecem, têm esse tipo de comportamento. Morrison (1970) afirma que o Modelo de Incrementos Independentes é adequado em experiências psicométricas cujas respostas têm médias e variâncias que aumentam com a dificuldade das sucessivas condições experimentais. Adicionalmente, Louis (1988) destaca que as diferenças sucessivas podem eliminar a presença de “perfis outliers” no mesmo sentido das diferenças “pos-pre” em um teste t pareado.

3.2 Uso de medidas resumo para análise de dados balanceados em relação ao tempo

Consideremos uma situação com a estrutura de dados apresentada na Tabela 1.1, e admitamos o seguinte modelo para a $(i-j-k)$ -ésima observação:

$$y_{ijk} = \mu_{ik} + \delta_{ijk} \quad (3.2.1)$$

onde μ_{ik} representa a média populacional do i -ésimo tratamento no k -ésimo tempo e δ_{ijk} representa um componente aleatório. Seguindo a sugestão de Koch et al. (1986) consideremos para μ_{ik} o modelo (1.1.8), que reescrevemos como:

$$\mu_{ik} = \mu' + \alpha'_i + \beta'_k + \alpha\beta'_{ik} \quad (3.2.2)$$

com $\sum_{i=1}^g \alpha'_i = \sum_{k=1}^p \beta'_k = \sum_{i=1}^g \alpha\beta'_{ik} = \sum_{k=1}^p \alpha\beta'_{ik} = 0$, onde μ' , α'_i , β'_k e $\alpha\beta'_{ik}$ têm a mesma interpretação que μ , α_i , β_k e $\alpha\beta_{ik}$ no modelo (1.1.8). Discutimos a seguir estratégias de análise de perfis que fazem suposições mínimas sobre a matriz de covariância dos vetores de respostas, e que estão baseadas na construção de medidas resumo que podem ser expressas como funções lineares da forma:

$$F_i = \sum_{k=1}^p c_k \mu_{ik} \quad (3.2.3)$$

onde c_k são constantes conhecidas.

Vamos considerar o modelo (3.2.2) para μ_{ik} , em duas situações:

- i) um único grupo, ou vários grupos com interação Tratamento $\times$ Tempo nula ($\alpha\beta'_{ik} = 0, \forall i, k$);
- ii) vários grupos com possível presença de interação Tratamento $\times$ Tempo.

Na situação i), se a medida resumo é um contraste da forma (2.2.1), temos:

$$\begin{aligned} F_i &= \sum_{k=1}^p c_k \mu_{ik} = \mu' \sum_{k=1}^p c_k + \alpha'_i \sum_{k=1}^p c_k + \sum_{k=1}^p c_k \beta'_k \\ &= \sum_{k=1}^p c_k \beta'_k = \beta \quad , \quad i = 1, 2, \dots, g, \end{aligned}$$

de onde concluímos que:

$$\frac{1}{g} \sum_{i=1}^g F_i = \beta$$

consequentemente essa medida resumo pode ser utilizada para avaliar o efeito do Tempo através da hipótese $H_0 : \beta = 0$. Um estimador não viciado de β é dado por:

$$\hat{\beta} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \sum_{k=1}^p c_k y_{ijk} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} f_{ij} = \bar{f} . \quad (3.2.4)$$

onde $f_{ij} = \sum_{k=1}^p c_k y_{ijk}$ são estimativas de F_i baseadas nos perfis individuais. A variância de f_{ij} é igual a:

$$V(f_{ij}) = V(\mathbf{c}' \mathbf{y}_{ij}) = \mathbf{c}' V(\mathbf{y}_{ij}) \mathbf{c} = \mathbf{c}' \Sigma_i \mathbf{c} ,$$

onde $\mathbf{c}' = (c_1, c_2, \dots, c_p)$ e consequentemente as funções f_{ij} poderão ter variância homogênea ainda que as matrizes de covariância sejam diferentes para os distintos grupos. Nesse sentido consideremos a seguinte estrutura para o $(k-k')$ -ésimo elemento da matriz de covariância Σ_i :

$$\sigma_{i, kk'} = a_{ik} + a_{ik'} + b_{kk'} \quad (3.2.5)$$

onde a_{ik} , $a_{ik'}$, $b_{kk'}$, são constantes tais que Σ_i seja definida positiva. Nessa situação:

$$\begin{aligned} V(f_{ij}) &= \mathbf{c}' \Sigma_i \mathbf{c} = \mathbf{c}' [\mathbf{a}_i \mathbf{1}'_p + \mathbf{1}_p \mathbf{a}'_i + (b_{kk'})_p] \mathbf{c} \\ &= \mathbf{c}' \mathbf{a}_i \mathbf{1}'_p \mathbf{c} + \mathbf{c}' \mathbf{1}_p \mathbf{a}'_i \mathbf{c} + \mathbf{c}' (b_{kk'})_p \mathbf{c} \\ &= \mathbf{c}' (b_{kk'})_p \mathbf{c} \end{aligned} \quad (3.2.6)$$

onde $\mathbf{a}'_i = (a_1, a_2, \dots, a_k, \dots, a_p)$ e $(b_{kk'})_p$ ($p \times p$) representa uma matriz com elementos iguais a $b_{kk'}$, $k, k' = 1, 2, \dots, p$. Note que a condição de *circularidade* da matriz Σ_i (ver Huynh e Feldt, 1970) exigida em Análise Univariada de Perfis (modelo (1.1.8)-(1.1.9))

para que as estatísticas F construídas para testar hipóteses envolvendo o efeito Tempo tenham distribuição exata F central, é um caso particular de (3.2.5) se considerarmos $b_{kk'} = \lambda > 0$, $k, k' = 1, 2, \dots, p$. Esta condição é conhecida também com o nome de *esfericidade*, porém mantemos o nome de circularidade para não confundir-la com o teste de esfericidade relacionado à hipótese $H_0 : \mathbf{P} = \mathbf{I}$, onde $\mathbf{P}$ é a matriz de correlação.

A variância (3.2.6) depende da função escolhida, mas não do tratamento. Um estimador não viciado desta variância é dado por:

$$\frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (f_{ij} - \bar{f})^2$$

e conseqüentemente, um estimador de $V(\hat{\beta})$ é dado por:

$$\hat{V}(\hat{\beta}) = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (f_{ij} - \bar{f})^2 .$$

Com fins de inferência supomos que $\mathbf{c}'\delta_{ij} \sim \text{NID}(0, V(\hat{\beta}))$. A hipótese $H_0 : \beta = 0$ pode testar-se através da região de rejeição:

$$\frac{\hat{\beta}}{[\hat{V}(\hat{\beta})]^{1/2}} \geq t_{\alpha/2, (n-1)} ,$$

onde $t_{\alpha/2, (n-1)}$ é o percentil de ordem 100 $(1 - \alpha/2)$ da distribuição t com $(n - 1)$ graus de liberdade.

Quando a medida resumo não é um contraste e ainda mantemos a suposição de interação Tratamento $\times$ Tempo nula, temos:

$$\begin{aligned} F_i &= \sum_{k=1}^p c_k \mu_{ik} = \mu' \sum_{k=1}^p c_k + \alpha'_i \sum_{k=1}^p c_k + \sum_{k=1}^p c_k \beta'_k \\ &= \mu + \alpha_i , \end{aligned} \quad (3.2.7)$$

com $\sum_{i=1}^g \alpha_i = 0$, onde $\mu = \mu' \sum_{k=1}^p c_k + \sum_{k=1}^p c_k \beta'_k$ e $\alpha_i = \alpha'_i \sum_{k=1}^p c_k$.

De (3.2.7) se deduz que qualquer função F_i onde $\sum_{k=1}^p c_k \neq 0$, nos permite testar hipóteses relacionadas com diferenças entre tratamentos. As medidas resumo deste tipo foram descritas na **Seção 2.1**, e são medidas que permitem avaliar o efeito de Tratamento (“comportamento global” dos perfis em todo o período em estudo). Por exemplo, se usarmos como medida resumo a resposta média final, μ_{ip} ($c_k = 0$ para $k = 1, 2, \dots, p-1$ e $c_k = 1$ para $k = p$), então o modelo (3.2.7) fica reduzido a:

$$F_i = \mu_{ip} = \mu' + \alpha'_i + \beta'_p = \mu_{.p} + \alpha'_i,$$

onde $\beta'_p = (\mu_{.p} - \mu')$ é o efeito médio da p -ésima condição com respeito à média geral e $\alpha'_i = (\mu_{ip} - \mu_{.p})$ representa o efeito do i -ésimo tratamento com respeito à média no p -ésimo tempo. Se $c_k = 1/p$ para todo k , então:

$$F_i = \frac{1}{p} \sum_{k=1}^p \mu_{ik} = \mu' + \alpha'_i,$$

com $\sum_{i=1}^g \alpha'_i = 0$. Nessas situações, a medida resumo é estimada a partir da média das estimativas obtidas ao substituir μ_{ik} por y_{ijk} , $j = 1, 2, \dots, n_i$. Sob a suposição $\mathbf{c}'\delta_{ij} \sim \text{NID}(0, \sigma^2)$, $\sigma^2 = \mathbf{c}'\Sigma_1\mathbf{c} = \mathbf{c}'\Sigma_2\mathbf{c} = \dots = \mathbf{c}'\Sigma_g\mathbf{c}$, a hipótese de homogeneidade entre tratamentos pode ser testada através das técnicas usuais de Análise de Variância Univariada.

Na presença de interação Tratamento $\times$ Tempo, o contraste (2.2.1) terá a forma:

$$F_i = \sum_{k=1}^p c_k \beta'_k + \sum_{k=1}^p c_k \alpha \beta'_{ik} = \beta + \alpha \beta_i \quad (3.2.8)$$

com $\sum_{i=1}^g \alpha \beta_i = 0$, onde $\beta = \sum_{k=1}^p c_k \beta'_k$ e $\alpha \beta_i = \sum_{k=1}^p c_k \alpha \beta'_{ik}$. Neste caso as seguintes hipóteses têm interesse:

$$\begin{aligned} H_{01} : \alpha \beta_1 &= \alpha \beta_2 = \dots = \alpha \beta_g = 0 \\ H_{02} : \alpha \beta_{i_1} &= \alpha \beta_{i_2} = \dots = \alpha \beta_{i_k} \\ H_{03} : \beta &= 0 \end{aligned} \quad (3.2.9)$$

onde os índices $i_1, i_2, \dots, i_k$ correspondem a um subconjunto dos tratamentos.

Se pudermos fazer a suposição de que os estimadores f_{ij} , têm distribuição normal com variância homogênea, as hipóteses acima podem ser testadas através das técnicas de Análise de Variância. A rejeição da hipótese H_{01} implicará a existência de interação Tratamento $\times$ Tempo ($\alpha\beta'_{ik} \neq 0$ para algum i, k); neste caso pode ser de interesse o teste da hipótese H_{02} , para verificar a presença de interação Tratamento $\times$ Tempo em sub-grupos de tratamentos. A hipótese H_{03} está relacionada com o efeito do Tempo (pois β só envolve parâmetros relacionados com este efeito). Um estimador não viciado de β é dado por (3.2.4); neste caso devemos estimar (3.2.6) através de:

$$\frac{1}{(n-g)} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (f_{ij} - \bar{f}_i)^2. \quad (3.2.10)$$

Quando existe interação Tratamento $\times$ Tempo e a medida resumo não é um contraste, qualquer comparação entre tratamentos incluirá a comparação simultânea de ambos efeitos (Tratamento e interação Tratamento $\times$ Tempo) já que a medida resumo terá a forma:

$$F_i = \mu + \alpha'_i \sum_{k=1}^p c_k + \sum_{k=1}^p c_k \alpha \beta'_{ik} = \mu + \gamma_i$$

com $\sum_{i=1}^g \gamma_i = 0$, onde $\mu = \mu' \sum_{k=1}^p c_k + \sum_{k=1}^p c_k \beta'_k$, $\gamma_i = \alpha'_i \sum_{k=1}^p c_k + \sum_{k=1}^p c_k \alpha \beta'_{ik}$. Consequentemente, na presença de interação Tratamento $\times$ Tempo, a comparação dos γ_i para os distintos tratamentos deve ser interpretada com precaução. Ainda neste caso podem existir situações nas quais interessa avaliar o comportamento global dos perfis, como foi exemplificado na **Seção 2.1**. Medidas resumo adequadas para esta situação podem ser: o ponto final, a média e a *ASC*. Note que ao usar a média entre condições como medida resumo, o teste da hipótese de inexistência de efeito de Tratamento através de Análise de Variância Univariada, coincide com o teste da hipótese de inexistência de efeito de Tratamento:

$$H_0 : \mathbf{C}\mu\mathbf{U} = 0 ,$$

na Análise Multivariada de Perfis, com $\mathbf{C} = (\mathbf{I}_{g-1} \quad -\mathbf{1}_{g-1})$; $\mathbf{U} = 1/p \mathbf{1}_p$, e também coincide com o teste de inexistência de efeito de Tratamento sob o Modelo Misto de Análise de Variância. Uma demonstração formal pode ser encontrada em Timm (1980).

Se for necessário estudar um número u de contrastes, $u \leq (p - 1)$, é conveniente que eles sejam ortonormais (dois contrastes, F_{qi} e $F_{q'i}$, são ortogonais se $\sum_{k=1}^p c_{qk}c_{q'k} = 0$, com $\sum_{k=1}^p c_{qk} = \sum_{k=1}^p c_{q'k} = 0$ e são ortonormais quando além disso apresentam norma unitária $\sum_{k=1}^p c_{qk}^2 = 1$, $q = 1, 2, \dots, u$). Uma vantagem do uso de contrastes ortonormais refere-se ao fato de que, quando a matriz de covariância Σ_i , apresenta a condição de circularidade com respeito aos u contrastes, é possível estabelecer uma relação entre o teste simultâneo da hipótese de que u contrastes são nulos, $u \leq (p - 1)$, e o teste da inexistência de efeito Tempo através da técnica de Análise Univariada de Perfis. Nesta situação $\mathbf{C} = (\mathbf{c}_1, \mathbf{c}_2, \dots, \mathbf{c}_u)$ ($p \times u$), é tal que $\mathbf{C}'\mathbf{C} = \mathbf{I}_u$ e o vetor dos u contrastes pode ser expresso em forma matricial como $\mathbf{F}_i = \mathbf{C}'\boldsymbol{\mu}_i$, onde $\boldsymbol{\mu}_i$ ($p \times 1$) é o vetor de respostas médias do i -ésimo tratamento. Análogamente, estimativas baseadas nos dados da j -ésima unidade de investigação do i -ésimo tratamento são dados por:

$$\mathbf{f}_{ij} = \mathbf{C}'\mathbf{y}_{ij} \quad , \quad j = 1, 2, \dots, n_i .$$

Se a matriz de covariância do vetor $\mathbf{f}_{ij}$ satisfizer a condição de circularidade:

$$\mathbf{V}(\mathbf{f}_{ij}) = \mathbf{C}'\Sigma_i\mathbf{C} = \mathbf{I}_u\sigma^2 \quad , \quad \begin{matrix} j = 1, 2, \dots, n_i \\ i = 1, 2, \dots, g \end{matrix} \quad (3.2.12)$$

então será possível obter o quadrado médio do erro para o teste da hipótese de que os u contrastes construídos para avaliar o efeito do Tempo são nulos:

$$H_0 : \frac{1}{g} \sum_{i=1}^g \mathbf{F}_i = 0 \quad , \quad (3.2.13)$$

com um número de graus de liberdade maior que em (3.2.10). Nesse caso, o quadrado médio do erro é dado por:

$$\text{QME}(\mathbf{C}) = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{(\mathbf{f}_{ij} - \bar{\mathbf{f}}_{i.})'(\mathbf{f}_{ij} - \bar{\mathbf{f}}_{i.})}{u(n - g)} \quad (3.2.14)$$

com $u(n - g)$ graus de liberdade.

O quadrado médio associado aos u contrastes tem u graus de liberdade e pode calcular-se como:

$$QM(C) = \frac{n(\bar{\mathbf{f}}' \bar{\mathbf{f}})}{u} \quad (3.2.15)$$

onde $\bar{\mathbf{f}}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \mathbf{f}_{ij}$ e $\bar{\mathbf{f}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \mathbf{f}_{ij}$. Como provam Singer e Andrade (1988), a estatística F construída a partir de (3.2.14) e (3.2.15) tem distribuição exata F central sob a hipótese nula e pode ser usada para testar a hipótese acima. A região de rejeição é:

$$\frac{QM(C)}{QME(C)} \geq F_{\alpha, u, u(n-g)} \quad (3.2.16)$$

Quando $u = (p - 1)$ e $\mathbf{V}(\mathbf{f}_{ij})$ satisfaz (3.2.12), então a região (3.2.16) é igual à usada no teste de inexistência de efeito Tempo no Modelo Misto de Análise de Variância.

Note que se os tamanhos amostrais por tratamento, n_i , forem grandes é possível usar a teoria Normal para a análise das medidas resumo descritas nesta seção ainda que os estimadores $\mathbf{f}_{ij}$ de (3.2.3), não tenham distribuição Normal. Nessa situação $\bar{\mathbf{f}}_i$ terá em geral, distribuição Normal devido ao Teorema Limite Central.

Na situação em que se deseja fazer inferência simultânea para duas ou mais medidas resumo, podem ser utilizadas as extensões multivariadas dos métodos univariados discutidos acima. Algumas referências são: Morrison (1976) e Johnson e Wichern (1982). Verbyla e Venables (1988) comentam que se o objetivo principal da análise for o teste de efeitos (e não a previsão), então a perda de eficiência ao fazer análises de variância univariada de várias medidas resumo ignorando a correlação entre elas pode não ser grande. Uma outra alternativa consiste no uso de métodos de comparações múltiplas para lograr um controle do nível de significância total. Um enfoque simples e útil é o método de Bonferroni (ver por exemplo, Miller; 1981, cap. 2).

Nesta seção e na seção anterior vimos diversas estratégias para a análise de perfis baseadas na construção de medidas resumo. Em geral a análise permite reduzir as exigências sobre as matrizes de covariância dos vetores de respostas, $\mathbf{y}_{ij}$. Para esclarecer as diversas alternativas e orientar um possível plano de ação, consideramos a seguir distintas estruturas de covariância e os caminhos para a análise.

Na discussão que segue, $\mathbf{C}$ ($p \times u$) é uma matriz ortonormal de contrastes, $2 \leq u \leq (p - 1)$ e $\mathbf{c}^*$ ($p \times 1$) é um vetor de constantes conhecidas:

$$i) \Sigma_i = \Sigma \text{ e } \mathbf{C}'\Sigma\mathbf{C} = \sigma^2\mathbf{I}_u, \quad i = 1, 2, \dots, g.$$

Como a matriz de covariância dos vetores $\mathbf{C}'\mathbf{y}_{ij}$ são iguais a $\sigma^2\mathbf{I}_u$, é possível realizar testes para a hipótese (3.2.13) através da região de rejeição (3.2.16). Se $u = (p - 1)$, a análise pode ser realizada através do Modelo Misto de Análise de Variância. Este enfoque é mais poderoso que o teste dos u contrastes em forma individual, pois o número de graus de liberdade do quadrado médio do erro é maior. Nesta situação qualquer estimador da forma $\mathbf{c}^*\mathbf{y}_{ij}$ terá variância homogênea, permitindo que se use análise de variância (sob a suposição de normalidade de $\mathbf{c}^*\mathbf{y}_{ij}$).

$$ii) \Sigma_i = \Sigma \text{ e } \mathbf{C}'\Sigma\mathbf{C} \neq \sigma^2\mathbf{I}_u, \quad i = 1, 2, \dots, g.$$

A análise através de medidas resumo do tipo (3.2.3), ainda é válida. Neste caso a análise através do Modelo Misto de Análise de Variância não é adequada. As hipóteses sobre medidas resumo do tipo contrastes devem ser testadas separadamente. Pode também realizar-se a transformação de diferenças sucessivas sugerida por Box (1950) para ver se é possível obter matrizes de covariância mais próximas do padrão uniforme (1.1.11) para os distintos tratamentos. Se seguirmos esta estratégia, devemos reformular as hipóteses de interesse tendo em conta a transformação realizada nos dados originais.

$$iii) \Sigma_i \neq \Sigma_{i'}, \text{ para algum } i' \text{ e } \mathbf{C}'\Sigma_i\mathbf{C} = \sigma^2\mathbf{I}_u, \quad i, i' = 1, 2, \dots, g.$$

Como a condição de circularidade é satisfeita pelas matrizes de covariância $\mathbf{V}(\mathbf{C}'\mathbf{y}_{ij})$, podem realizar-se testes da hipótese (3.2.13) sobre os u contrastes determinados pela matriz $\mathbf{C}$ através da região de rejeição (3.2.16). Novamente se $u = (p - 1)$ o teste da hipótese mencionada pode ser realizado da mesma forma que o teste de inexistência de efeito Tempo na Análise Univariada de Perfis. Nesta situação, os estimadores de medidas resumo do tipo $\mathbf{c}^*\mu_i$, podem apresentar variâncias homogêneas desde que:

$$\mathbf{c}^{*'}\Sigma_1\mathbf{c}^* = \mathbf{c}^{*'}\Sigma_2\mathbf{c}^* = \dots = \mathbf{c}^{*'}\Sigma_g\mathbf{c}^* \quad (3.2.17)$$

iv) $\Sigma_i \neq \Sigma_{i'}$, para algum i' e $C'\Sigma_i C \neq \sigma^2 I_u$, $i, i' = 1, 2, \dots, g$.

Também nesta situação pode verificar-se a homogeneidade de variâncias para os estimadores de contrastes construídos a partir do vetor μ_i , $i = 1, 2, \dots, g$, se os elementos da matriz de covariância Σ_i têm a estrutura (3.2.5). Novamente, se a condição (3.2.17) for satisfeita, podemos usar as técnicas usuais de análise de variância para realizar testes sobre as medidas resumo $c'\mu_i$. Se a suposição de homogeneidade de variância não for razoável, então podemos usar Métodos Não Paramétricos ou a técnica de Análise de Distância entre as Curvas.

Quando as unidades de investigação associadas aos diferentes tratamentos apresentam distintos comportamentos com respeito à disposição das observações e/ou ao número de observações perdidas, podemos ter problemas com relação a:

- i) estimação de certas medidas resumo; por exemplo, se desejarmos construir um contraste para avaliar se os perfis podem ser representados por polinômios de grau q , teremos inconvenientes com unidades de investigação que apresentem um número de observações menor que $q + 1$;
- ii) heterogeneidade nas variâncias das medidas resumo estimadas a partir dos perfis individuais.

Para contornar as dificuldades apresentadas em i), Koch et al. (1986) sugerem que no caso de dados incompletos se usem funções que levem em conta o comportamento das observações perdidas. Um exemplo corresponde à restrição da análise ao subconjunto de unidades de investigação com os dados necessários para a construção de uma determinada função. As unidades de investigação deste subconjunto devem ter uma representatividade equivalente aquela das unidades para as quais a função não pode ser determinada, para evitar possíveis vícios de seleção. Uma outra estratégia consiste em considerar todas as unidades de investigação, porém escolher aquelas funções que possam ser obtidas para todos os indivíduos; um exemplo é a medida resumo (2.2.5).

Para esclarecer o item ii) mencionado acima, consideremos uma situação em que a estrutura de covariância é a mesma para todos os tratamentos; então a variância de qualquer função linear $f_{ij} = \sum_{k=1}^{p_{ij}} c_k y_{ijk}$, é dada por:

$$V(f_{ij}) = \sum_{k=1}^{p_{ij}} c_k^2 \sigma_k^2 + \sum_{k=1}^{p_{ij}} \sum_{k'=1}^{p_{ij}} c_k c_{k'} \sigma_{kk'} \quad , \quad k \neq k' \quad (3.2.18)$$

Consequentemente se o número de observações, p_{ij} , variar muito entre as unidades de investigação, a suposição de homocedasticidade necessária para a aplicação da análise de variância não será válida.

Na situação em que a suposição de normalidade não é válida, a análise pode ser feita através de Métodos Não Paramétricos. Salsburg (1981) descreve um exemplo em que estuda a variável “volume de expiração forçada”, e existe interesse em estudar a resposta máxima. Nesse caso, Salsburg (1981) destaca que a distribuição do máximo tende a ser assimétrica, sugerindo a utilização de Análise de Variância Não Paramétrica.

3.3 Análise do Ponto Final

A análise do ponto final é de especial importância em ensaios clínicos e depende da existência ou não de abandonos, isto é da presença de unidades de investigação que não concluem o estudo. Na situação de dados balanceados em relação ao tempo, a análise do ponto final é equivalente à análise de uma medida resumo do tipo (3.2.3) com $c_k = 0$, $k = 1, 2, \dots, p-1$, e $c_k = 1$, $k = p$. Ante a presença de abandonos, podem considerar-se distintos enfoques para a análise:

- i) eliminar as unidades de investigação que não completaram o estudo;
- ii) trabalhar com a última observação disponível para cada unidade de investigação;
- iii) ponderar a resposta final de cada unidade de investigação segundo algum critério razoável que incorpore o motivo do abandono;
- iv) modelar as respostas finais utilizando análise de covariância.

A estratégia i) pode produzir conclusões viciadas, já que não leva em conta o fato de que os abandonos podem ser ocasionados pela falta de efeito terapêutico ou pela intolerância aos tratamentos em estudo.

Uma suposição fundamental do enfoque i) é que a última observação disponível do paciente que abandonou o tratamento é representativa da que se haveria observado se o paciente tivesse permanecido no estudo.

O enfoque ii) baseado no modelo (3.2.2) para as respostas médias μ_{ik} , supõe que:

$$E(y_{ij_{pij}}) = \mu_{ip} = \mu + \alpha_i$$

onde $\mu = \mu' + \beta'_p$ e $\alpha_i = \alpha'_i + \alpha\beta'_{ip}$.

O enfoque iii), sugerido por Gould (1980) é aplicável quando as respostas podem ser ordenadas segundo alguma escala de eficácia e envolve a incorporação do motivo pelo qual o paciente abandonou o estudo, através da introdução de um escore. Os pacientes que não terminaram o tratamento são classificados em uma das seguintes categorias:

- a) curou-se;
- b) não tolerou o tratamento;

- c) o tratamento não foi efetivo;
- d) abandonou o estudo por razões não relacionadas com o tratamento.

Gould (1980) considera os limites inferior (R_I) e superior (R_S) das respostas observadas no instante p , e assume que as medidas maiores refletem uma maior eficácia do tratamento. A cada paciente que abandonou o estudo é atribuída uma certa pontuação, P_l , segundo o seguinte esquema:

- $P_1 \geq R_S$ se o paciente foi curado;
- $P_2 \leq R_I$ se não tolerou o tratamento;
- $P_3 \leq P_2$ se o tratamento não foi efetivo;
- se o paciente abandonou a experiência por razões não relacionadas com o tratamento, suas observações são ignoradas.

A pontuação para os pacientes que terminaram o estudo é a pontuação final registrada por ele. Como a análise proposta está baseada em Métodos Não Paramétricos, os valores escolhidos para os escores P_l , $l = 1, 2, 3$, não são importantes.

O enfoque iv) é apresentado por Bryant (1983), que sugere um exame do efeito dos abandonos nas respostas através de uma análise de covariância, incluindo como covariável uma variável indicadora (dummy) para identificar se a última medida de cada paciente foi registrada no tempo p ou antes, além variáveis adicionais para estudar a presença de interação entre o tipo de medida de cada paciente (final ou não) e os tratamentos. Para um planejamento completamente casualizado, o enfoque de Bryant (1983) corresponde ao modelo de análise de covariância:

$$y_{ijp_{ij}} = \beta_0 + \sum_{i=1}^{g-1} \beta_i X_{ij} + \beta_g D + \sum_{i=1}^{g-1} \beta_{g+i} X_{ij} D + \delta_{ijp_{ij}}$$

onde $\beta_0 = \mu + \alpha_g$, μ representa a média geral populacional, α_i , $i = 1, 2, \dots, g$ representa o efeito do i -ésimo tratamento, $\beta_i = \alpha_i - \alpha_g$, $i = 1, 2, \dots, g-1$, representa o efeito diferencial do i -ésimo tratamento com respeito ao g -ésimo tratamento, β_g representa o coeficiente da variável fictícia (D) que indica se a observação é final, ou não, $D = 1$, se $p_{ij} = p$, $D = 0$ se $p_{ij} < p$, β_{g+i} , $i = 1, 2, \dots, g-1$, representa o coeficiente que mede a interação entre a variável D e o tratamento, $X_{ij} = 1$ se a j -ésima observação pertence ao i -ésimo tratamento, $X_{ij} = 0$, caso contrário e $\delta_{ijp_{ij}}$ é um erro aleatório. Se pudermos fazer a suposição de que $\delta_{ijp_{ij}} \sim \text{NID}(0, \sigma^2)$ então é possível realizar estimações e testes sobre os parâmetros

do modelo acima, segundo as técnicas de Análise de Regressão Múltipla (ver por exemplo, Neter et al; 1985, cap. 7 ou 25). A presença de interação significativa, medida através dos coeficientes β_{g+1} , $i = 1, 2, \dots, g - 1$, identifica uma associação entre nível de resposta e abandono, para os distintos tratamentos. Por exemplo, em uma experiência com um placebo e uma droga ativa, a resposta dos pacientes do grupo placebo que abandonaram o estudo pode ser menor que o nível médio total de resposta, enquanto a resposta dos pacientes do grupo ativo que abandonaram o estudo pode ser maior (refletindo a cura e justificando o abandono do tratamento). Usando este enfoque, a natureza dos abandonos pode ser examinada e podem ser obtidas estimativas ajustadas das diferenças entre tratamentos.

3.4 Análise da Área sob a Curva

O Método de Análise da *ASC* é aplicável tanto em relação ao tempo, como na situação de dados. Neste último caso é necessário escolher um período comum a todos os tratamentos. A Análise da *ASC*

- i) estimação das medidas ASC_i , $i = 1, 2, \dots$ para cada unidade de investigação;
- ii) Análise de Variância Univariada para estudos

Como foi definido em (2.1.1) a ASC_i é obtida ao integrar a função de resposta $\mu_i(t)$, desconhecida, sobre o intervalo de tempo da ASC_i . Dois enfoques de estimação podem ser considerados:

- i) aproximação da ASC_i através de interpolação;
- ii) estimação através do ajuste de modelos.

Entre as regras de estimação através de interpolação:

- i.1) regra de aproximação retangular;
- i.2) regra de aproximação trapezoidal.

A regra de aproximação retangular é também conhecida como ordem zero e está representada esquematicamente na Figura 3.1. Para a função $\mu_i(t)$, a ASC_i é aproximada como:

$$ASC_i \cong h_1 \mu_i(t_1) + h_2 \mu_i(t_2) + \dots + h_{p_i-1} \mu_i(t_{p_i-1})$$

onde $h_k = t_{k+1} - t_k$.

Figura 3.4.1: Aproximação da ASC_i no intervalo (t_1, t_6) usando a regra de aproximação retangular.

Um estimador da ASC_i usando a regra de aproximação retangular, para a $(i-j)$ -ésima unidade de investigação é:

$$\widehat{ASC}_{ij} = \sum_K h_{ijk} y_{ijk} \quad , \quad j = 1, 2, \dots, n_i \quad (3.4.2)$$

onde $K = \{k : t_{ijk} \in (a, b), a \leq t_{ijk} < b\}$, $h_{ijk} = h_{ij,k+1} - h_{ijk}$. A estimação da ASC_i através de (3.4.2) envolve duas fontes de erro:

- i) erros aleatórios, $\delta_{ijk} = y_{ijk} - E(y_{ijk}) = y_{ijk} - \mu_i(t_k)$;
- ii) erros sistemáticos, $\int_a^b \mu_i(t) dt - E(\sum_K h_{ijk} y_{ijk}) = ASC_i - \sum_K h_{ijk} \mu_i(t_k)$.

O erro sistemático da regra de aproximação retangular é proporcional à amplitude dos intervalos. Considerando amplitudes h_{ijk} iguais para todos os intervalos, Bryant (1983) observa que o erro é uma função $O(h)$. Como destaca Conte (1965, Sec. 4.3), a regra de aproximação retangular não produz uma aproximação razoável e por isso é considerada aqui apenas com fins ilustrativos.

Uma regra de aproximação mais precisa que a retangular é a regra de aproximação trapezoidal. A ASC obtida pela regra de aproximação trapezoidal é simplesmente a área do trapézio inscrito sob a curva de resposta populacional representada esquematicamente na **Figura 3.4.2**.

Figura 3.4.2: Aproximação da ASC_i no intervalo (t_1, t_6) usando a regra de aproximação trapezoidal.

Mais especificamente aplicando a regra de aproximação trapezoidal em cada subintervalo (t_k, t_{k+1}) , obtemos a seguinte aproximação:

$$\begin{aligned}
 ASC_i &\cong h_1 \frac{(\mu_i(t_1) + \mu_i(t_2))}{2} + h_2 \frac{(\mu_i(t_2) + \mu_i(t_3))}{2} + \cdots + h_{p_i-1} \frac{(\mu_i(t_{p_i-1}) + \mu_i(t_{p_i}))}{2} \\
 &= \sum_{k=1}^{p_i-1} h_k \frac{(\mu_i(t_k) + \mu_i(t_{k+1}))}{2}
 \end{aligned}
 \tag{3.4.3}$$

Como prova Conte (1965, Sec. 4.3) o erro sistemático da regra de aproximação trapezoidal é proporcional ao quadrado da amplitude do intervalo (considerando intervalos de amplitudes iguais). O erro sistemático é uma função $O(h^2)$, o que implica sua superioridade em relação à aproximação retangular.

Substituindo os valores desconhecidos $\mu_i(t_k)$, pelas respostas observadas, obtemos estimadores para a ASC_i :

$$\widehat{ASC}_{ij} = \sum_K h_{ijk} \frac{(y_{ijk} + y_{ij,k+1})}{2}, \quad j = 1, 2, \dots, n_i \quad (3.4.4)$$

O estimador $\widehat{ASC}_{ij}$ é não viciado para ASC_i , definida em (3.4.3). Sob a suposição de que $\widehat{ASC}_{ij} \sim \text{NID}(0, \sigma^2)$, é possível testar a inexistência de efeito de Tratamento usando a técnica de Análise de Variância. Na situação de dados balanceados, (3.4.4) pode ser expressa como uma soma ponderada das observações y_{ijk} , o que é conveniente para estabelecer a relação existente entre o teste de inexistência de efeito de Tratamento na Análise da ASC e o teste de inexistência de efeito de Tratamento na Análise de Perfis através do Modelo Misto de Análise de Variância. Nessa situação, (3.4.4) pode escrever-se como:

$$\widehat{ASC}_{ij} = \sum_{k=1}^p \frac{h_{k-1} + h_k}{2} y_{ijk}, \quad \text{com } h_0 = h_d = 0,$$

ou em notação matricial,

$$\widehat{ASC}_{ij} = (\mathbf{Ch})' \mathbf{y}_{ij} \quad (3.4.5)$$

onde:

$$\mathbf{C} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix};$$

e $\mathbf{h}' = (h_1, h_2, \dots, h_{p-1})$ e $\mathbf{y}_{ij} = (y_{ij1}, y_{ij2}, \dots, y_{ijp})$. A variância do estimador $\widehat{ASC}_{ij}$ é:

$$V(\widehat{ASC}_{ij}) = (\mathbf{Ch})' \Sigma_i (\mathbf{Ch}),$$

Note que a suposição de igualdade das variâncias entre tratamentos pode ser reduzida a $(\mathbf{Ch})' \Sigma_1 (\mathbf{Ch}) = (\mathbf{Ch})' \Sigma_2 (\mathbf{Ch}) = \dots (\mathbf{Ch})' \Sigma_g (\mathbf{Ch}) = \sigma^2$. Quando os intervalos têm a mesma amplitude, as fórmulas acima se reduzem a:

$$\widehat{ASC}_{ij} = h \mathbf{c}' \mathbf{y}_{ij},$$

e

$$V(\widehat{ASC}_{ij}) = h^2 \mathbf{c}' \Sigma_i \mathbf{c} \quad (3.4.6)$$

onde $\mathbf{c}' = (1/2, 1, \dots, 1, 1/2)$ e h é a amplitude comum dos intervalos. Na situação de um planejamento completamente casualizado, as somas de quadrados entre tratamentos e dentro de tratamentos podem ser escritas como:

$$A = \sum_{i=1}^g n_i [(\mathbf{Ch})'(\bar{\mathbf{y}}_{i.} - \bar{\mathbf{y}}_{..})]^2$$

$$D = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} [(\mathbf{Ch})'(\mathbf{y}_{ij} - \bar{\mathbf{y}}_{i.})]^2$$
(3.4.7)

onde $\bar{\mathbf{y}}_{i.} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \mathbf{y}_{ij}$ e $\bar{\mathbf{y}}_{..} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \mathbf{y}_{ij}$. Com finalidade de comparação, escrevemos a seguir as somas de quadrados envolvidas na Análise Univariada de Perfis através do Modelo Misto de Análise de Variância:

$$A' = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^g n_i [\mathbf{1}'_p(\bar{\mathbf{y}}_{i.} - \bar{\mathbf{y}}_{..})]^2$$

$$D' = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} [\mathbf{1}'_p(\bar{\mathbf{y}}_{ij} - \bar{\mathbf{y}}_{i.})]^2$$
(3.4.8)

De (3.4.7) e (3.4.8) se observa que as somas de quadrados correspondentes aos dois métodos diferem com relação aos coeficientes das combinações lineares dos componentes dos vetores $\mathbf{y}_{ij}$. Como destaca Bryant (1983), no caso da Análise da *ASC* os coeficientes são $(\mathbf{Ch})'$, enquanto que no caso do Modelo Misto de Análise de Variância os coeficientes são $\mathbf{1}'_p$. Essencialmente a diferença está no fato de que o Modelo Misto não inclui na análise o vetor $\mathbf{h}$ associado aos intervalos de observação, ao passo que a Análise da *ASC* o faz.

Um outro método para aproximar a *ASC* consiste em estimar as curvas populacionais $\mu_i(t)$ através do ajuste de funções, e integrar as curvas estimadas sobre o intervalo em estudo (a, b) . A seguir consideramos o caso em que estas funções são aproximadas por polinômios de grau $q_i - 1$, embora o método possa ser utilizado com outros tipos de funções. Usando os perfis de respostas, $\mathbf{y}_{ij}$, $j = 1, 2, \dots, n_i$, é possível estimar a curva populacional $\mu_i(t)$, através da teoria de mínimos quadrados como:

$$\hat{\mathbf{y}}_{ij}(t) = \hat{\mu}_i(t) = \mathbf{t}' \hat{\boldsymbol{\beta}}_{ij},$$
(3.4.9)

onde $\mathbf{t}' = (1, t, t^2, \dots, t^{q_i-1})$; $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{ij} = (\mathbf{T}'_{ij} \mathbf{T}_{ij})^{-1} \mathbf{T}'_{ij} \mathbf{y}_{ij}$, e $\mathbf{T}_{ij}$ ($p_{ij} \times q_i$) é a matriz de posto completo $q_i \leq p_{ij}$ dada por:

$$\mathbf{T}_{ij} = \begin{pmatrix} 1 & t_{ij1} & t_{ij1}^2 & \dots & t_{ij1}^{q_i-1} \\ 1 & t_{ij2} & t_{ij2}^2 & \dots & t_{ij2}^{q_i-1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & t_{ijp_{ij}} & t_{ijp_{ij}}^2 & \dots & t_{ijp_{ij}}^{q_i-1} \end{pmatrix}.$$
(3.4.10)

Para estimar a ASC_{ij} a partir de (3.4.9), é conveniente expressar a função $\hat{y}_{ij}(t)$ como:

$$\hat{y}_{ij}(t) = \mathbf{c}'_{ij}(t)\mathbf{y}_{ij} \quad (3.4.11)$$

onde $\mathbf{c}'_{ij}(t) = \mathbf{t}'(\mathbf{T}'_{ij}\mathbf{T}_{ij})^{-1}\mathbf{T}'_{ij}$. A partir de (3.4.11) obtemos a estimativa:

$$\widehat{ASC}_{ij} = \int_a^b \hat{y}_{ij}(t) dt = \mathbf{c}'_{ij}\mathbf{y}_{ij} \quad (3.4.12)$$

onde $\mathbf{c}'_{ij} = \mathbf{t}^{*'}(\mathbf{T}'_{ij}\mathbf{T}_{ij})^{-1}\mathbf{T}'_{ij}$, e $\mathbf{t}^*$ ($q_i \times 1$) é o vetor cujo l -ésimo elemento é igual a $(b^l - a^l)/l$, $l = 1, 2, \dots, q_i$. Fazendo a suposição de que $\mathbf{c}'_{ij}\boldsymbol{\delta}_{ij} \sim \text{NID}(0, \sigma^2)$ é possível testar a inexistência de efeito de Tratamento usando a técnica de Análise de Variância.

Qualquer que seja o método usado para estimar a ASC , temos:

$$\widehat{ASC}_{ij} = \sum_K c_k y_{ijk} \quad , \quad \sum_K c_k > 0 \quad (3.4.13)$$

onde c_k são pesos adequados que dependem do método de aproximação. Na situação de dados balanceados em relação ao tempo ($K = \{k : k = 1, 2, \dots, p\}$) as funções deste tipo só permitem testar a inexistência de efeito de Tratamento quando a interação Tratamento $\times$ Tempo pode ser considerada nula. Nas situações de inexistência de interação Tratamento $\times$ Tempo ou interação não importante (**Seção 2.1**), a Análise da ASC é apropriada e simples. Quando a interação Tratamento $\times$ Tempo é significativa, a Análise da ASC como foi descrita é inadequada para decidir sobre a superioridade relativa de um tratamento em relação aos demais. Bryant (1983, cap. 3) propõe um enfoque para analisar a resposta acumulada através de um esquema de pesos construídos a priori, que exige o conhecimento dos fenômenos envolvidos.

Segundo este enfoque, os pesos são usados para ponderar os componentes do vetor de respostas, y_{ij} ou de alguma função de y_{ij} , de forma a refletir propriedades desejáveis ou esperadas das unidades de investigação em estudo. Ao aplicar esta técnica à *ASC*, construímos uma nova medida resumo que denominaremos “Área sob a Curva Ponderada” (*ASC-P*). A área sob a curva é dividida em $(p - 1)$ sub-áreas, ASC_{ik} , $k = 1, 2, \dots, p - 1$, limitadas pelos tempos $t_1, t_2, \dots, t_p$ (supostos comuns a todas as unidades de investigação), obtendo-se um vetor de estimativas, $\widehat{ASC}'_{ij} = (\widehat{ASC}_{ij1}, \widehat{ASC}_{ij2}, \dots, \widehat{ASC}_{ij,p-1})$, para cada unidade de investigação. Além disso se constroi uma curva de ponderação que depende de vários fatores, e a partir dessa curva são obtidos pesos, p_k , $k = 1, 2, \dots, p - 1$, para os valores $\widehat{ASC}_{ijk}$. Os pesos p_k são obtidos a partir da curva de ponderação, $p(t)$ como:

$$p_k = \frac{\int_{t_k}^{t_{k+1}} p(t) dt}{P},$$

onde p_k representa o peso para o k -ésimo intervalo, $P = \int_{t_1}^{t_p} p(t) dt$ representa a área total sob a curva de ponderação. Estes aspectos são ilustrados na **Figura 3.4.3**.

Figura 3.4.3: Aspectos da Análise da *ASC*-Ponderada. Subdivisão da curva estimada $\hat{y}_{ij}(t)$ e da curva de ponderação.

A estimativa da Área sob a Curva Ponderada para a $(i-j)$ -ésima unidade de investigação é:

$$\widehat{ASC-P}_{ij} = \sum_{k=1}^{p-1} p_k \widehat{ASC}_{ijk} .$$

Utilizando os valores $\widehat{ASC-P}_{ij}$, pode-se realizar uma Análise de Variância para testar a inexistência de efeito de Tratamentos. Consideremos um exemplo hipotético para ilustrar o enfoque de Bryant (1983). No gráfico a da **Figura 3.4.4**, estão representados dois perfis médios correspondentes à produção de um certo legume sob dois tratamentos: um tratamento controle e um tratamento com pulverização de hormônios ativadores do crescimento e floração. Sob o tratamento controle os legumes apresentam um perfil médio típico do crescimento de organismos vivos; sob o tratamento ativo os legumes apresentam um incremento na produção na segunda semana, seguido de uma diminuição rápida. Este é um caso em que a presença de interação é importante na avaliação dos tratamentos. No gráfico b da **Figura 3.4.4** está representada uma curva de preços relativos (históricos), e no gráfico c da mesma figura estão representadas as curvas respostas, ponderadas pelos pesos obtidos do gráfico b. O tratamento controle supera globalmente o tratamento ativo ao considerar as respostas médias; no entanto isto não acontece se considerarmos as respostas ponderadas. Maiores informações sobre a construção das curvas de ponderação podem ser obtidas em Bryant (1983).

Figura 3.4.4: Exemplo hipotético envolvendo uma curva de ponderação na Análise da *ASC-P*.

c. Perfil médio $\times$ ponderaçãoProdução $\times$
preço

Ao igual que com outras medidas resumo a ASC pode ser usada para pesquisar diferenças entre tratamentos em subintervalos do período total de observação. Esta propriedade pode ser usada também para testar a inexistência de interação Tratamento $\times$ Tempo. As observações são os vetores multivariados $\widehat{ASC}_{ij}$ $(p-1) \times 1$, $j = 1, 2, \dots, n_i$, $i = 1, 2, \dots, g$ e a análise pode ser realizada através da técnica de Análise de Variância Multivariada. Uma outra alternativa mais adequada e simples em situações onde existe interação importante é a Análise da Distância entre as Curvas, considerada na Seção 3.5.

3.5 Análise da Distância entre as Curvas

Nesta seção estudamos a comparação de curvas respostas provenientes de planejamentos completamente casualizados através de um teste de aleatorização sugerido por Zerbe e Walker (1977) e Zerbe (1979 a) que não requer a suposição de normalidade dos erros. Também apresentamos dois procedimentos de comparações múltiplas para realizar testes simultâneos em subintervalos do período em estudo. Convém mencionar que Zerbe (1979 c) apresenta técnicas não paramétricas baseadas na distância entre as curvas (DEC) que podem ser usadas para a discriminação entre curvas médias, para construção de curvas padrões ou “normais”, e para a classificação de curvas individuais dentro de conglomerados (clusters). Zerbe (1979 b) estende a análise para curvas provenientes de planejamentos em blocos completamente casualizados. No entanto não apresentaremos detalhes dessas técnicas neste trabalho.

A análise através da distância acumulada é adequada para detectar diferenças nas formas das curvas (incluindo a presença de interação Tratamento $\times$ Tempo). Como na Análise da ASC a Análise da DEC também pode ser utilizada na situação de dados desbalanceados em relação ao tempo.

Vamos supor que n unidades de investigação são alocadas de forma completamente casualizada a g tratamentos de forma que ao tratamento i correspondam n_i unidades de investigação ($i = 1, 2, \dots, g$). As n unidades de investigação geram os perfis multivariados $\mathbf{y}'_{ij} = (y_{ij1}, y_{ij2}, \dots, y_{ijp_{ij}})$ nos tempos $t_{ij1}, t_{ij2}, \dots, t_{ijp_{ij}}$, onde o número de observações por indivíduo, p_{ij} , e os tempos de observação, t_{ijk} , podem variar de indivíduo para indivíduo. A partir do vetor de respostas $\mathbf{y}_{ij}$ e do vetor de tempos $\mathbf{t}_{ij}$ é possível estimar para a $(i-j)$ -ésima unidade de investigação uma curva, $\hat{y}_{ij}(t)$, sobre o intervalo de tempo (a, b) , que chamaremos de “curva observada”. A estimação da curva pode ser feita através de interpolação linear, mínimos quadrados, ou qualquer outro procedimento. Curvas associadas a indivíduos diferentes, podem ter graus diferentes.

Denotemos por $\psi_{il}(t)$, $l = 1, 2, \dots, n$, a curva que seria associada à l -ésima unidade de investigação (entre as n), se ela houvesse sido designada ao i -ésimo tratamento. Assim $\hat{y}_{ij}(t)$ será igual a $\psi_{il}(t)$ quando a l -ésima unidade de investigação for designada à posição j do i -ésimo tratamento. Consideremos a seguir o modelo determinístico:

$$\psi_{il}(t) = \mu(t) + \alpha_i(t) + \epsilon_l(t) \quad (3.5.1)$$

para a população das ng possíveis curvas, onde $\mu(t) = \bar{\psi}_{..}(t)$, $\bar{\psi}_{..}(t) = 1/ng \sum_{i=1}^g \sum_{l=1}^n \psi_{il}$, $\alpha_i(t) = \bar{\psi}_{i.}(t) - \bar{\psi}_{..}(t)$, com $\sum_{i=1}^g \alpha_i(t) = 0$, $\bar{\psi}_{.l} = 1/g \sum_{i=1}^g \psi_{il}$; $\epsilon_l(t) = \bar{\psi}_{.l}(t) - \bar{\psi}_{..}(t)$ com $\sum_{l=1}^n \epsilon_l(t) = 0$. Vamos supor que a interação Tratamento $\times$ Unidade de Investigação seja nula. Definimos a variável aleatória D_{ijl} como:

$$D_{ijl} = \begin{cases} 1 & \text{se a } l\text{-ésima unidade de investigação for associada} \\ & \text{à posição } j \text{ do tratamento } i; \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

A distribuição de probabilidade da variável D_{ijl} é determinada pela alocação aleatória das unidades de investigação aos tratamentos. Consequentemente:

$$E(D_{ijl}D_{i'j'l'}) = \begin{cases} 1/n & \text{se } i = i', j = j', l = l' \\ 1/(n(n-1)) & \text{se } i = i', j \neq j', l \neq l' \\ & \text{ou } i \neq i', j = j', l \neq l' \\ & \text{ou } i \neq i', j \neq j', l \neq l' \\ 0 & \text{nos outros casos.} \end{cases}$$

A curva observada $\hat{y}_{ij}(t)$ representa uma realização da curva aleatória, $Y_{ij}(t)$, que pode ser expressa como:

$$Y_{ij}(t) = \sum_{l=1}^n D_{ijl} \psi_{il}(t) \quad (3.5.3)$$

De (3.5.1) e (3.5.3), obtemos o modelo estatístico:

$$Y_{ij}(t) = \mu(t) + \alpha_i(t) + E_{ij}(t) \quad (3.5.4)$$

onde $E_{ij}(t) = \sum_{l=1}^n D_{ijl} \epsilon_l(t)$ é uma curva de erro aleatória com as seguintes características:

$$E[E_{ij}(t)] = \sum_{l=1}^n \epsilon_l(t) E(D_{ijl}) = \frac{1}{n} \sum_{l=1}^n \epsilon_l(t) = 0 \quad (3.5.5)$$

e

$$E[E_{ij}(t)E_{i'j'}(u)] = \left(\delta_{ii'}\delta_{jj'} - \frac{1}{n} \right) \sigma(t, u) \quad (3.5.6)$$

onde $\delta_{ii'} = 1$ se $i = i'$, $\delta_{ii'} = 0$ se $i \neq i'$, $\sigma(t, u) = \frac{1}{(n-1)} \sum_{l=1}^n \epsilon_l(t)\epsilon_l(u)$, e $\sigma(t, t) = \sigma^2(t)$. A demonstração de (3.5.6) está no **Apêndice A.1**.

Antes de considerar a forma do teste da hipótese de inexistência de efeito de Tratamento no intervalo (a, b) , é conveniente considerar a generalização do teste de aleatorização de Kempthorne (1955) feita por Zerbe (1979 a) para planejamentos completamente casualizados com diferentes tamanhos amostrais por tratamento.

Como em análise de variância usual definimos soma de quadrados entre tratamentos, $A(t)$, soma de quadrados dentro de tratamentos, $D(t)$, e soma de quadrados total, $T(t)$ como:

$$\begin{aligned} A(t) &= \sum_{i=1}^g n_i [\bar{Y}_{i.}(t) - \bar{Y}_{..}(t)]^2 \\ D(t) &= \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} [Y_{ij}(t) - \bar{Y}_{i.}(t)]^2 \\ T(t) &= \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} [Y_{ij}(t) - \bar{Y}_{..}(t)]^2 = A(t) + D(t) \end{aligned}$$

onde $\bar{Y}_{i.}(t) = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}(t)$ representa a curva média amostral associada ao i -ésimo tratamento e $\bar{Y}_{..}(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}(t)$ representa a curva média amostral global que se estimam de forma não viciada, as curvas $\mu(t) + \alpha_i(t)$ e $\mu(t)$ respectivamente; o índice $t \in (a, b)$ é mantido para lembrar que o teste está dirigido para comparações em um ponto no intervalo em estudo. A partir de (3.5.4) e (3.5.5) é possível obter as esperanças de $A(t)$ e $D(t)$:

$$\begin{aligned} E[A(t)] &= (g-1)\sigma^2(t) + \sum_{i=1}^g n_i [\alpha_i(t) - \bar{\alpha}(t)]^2 \\ E[D(t)] &= (n-g)\sigma^2(t) \end{aligned} \quad (3.5.7)$$

onde $\bar{\alpha} = 1/n \sum_{i=1}^g n_i \alpha_i(t)$. A demonstração está indicada no **Apêndice A.2**.

A hipótese de igualdade de efeitos de Tratamento no instante t , $H_0 : \alpha_1(t) = \alpha_2(t) = \dots = \alpha_g(t) = 0$ pode ser testada através da estatística:

$$F(t) = \frac{A(t)/(g-1)}{D(t)/(n-g)} \quad (3.5.8)$$

Para determinar o nível descritivo exato para o teste é preciso:

- i) avaliar o valor $F(t)$ para cada uma das $n! / \prod_{i=1}^g n_i!$ possíveis formas de alocar as n unidades de investigação aos g tratamentos;
- ii) identificar o número M_1 de $F(t)$ que são maiores ou iguais ao valor observado $F_0(t)$;
- iii) calcular o valor exato do nível descritivo como $P = M_1 / (n! / \prod_{i=1}^g n_i!)$.

Apesar de o cálculo de P ser muito simples, ele pode gerar problemas computacionais, pois M_1 pode ser muito grande. Zerbe (1979 a) propõe um teste aproximado através da distribuição F , que é apresentado a seguir. Em lugar de usar a estatística $F(t)$, consideremos a estatística equivalente:

$$R(t) = \frac{A(t)}{A(t) + D(t)} = \frac{A(t)}{T(t)}.$$

O teste da teoria Normal baseado na distribuição F da estatística $F(t)$ é equivalente a um teste baseado na distribuição Beta de $R(t)$; a estatística $R(t)$ é mais conveniente que $F(t)$ do ponto de vista computacional, pois para aproximar e comparar o teste exato com o teste sob a teoria Normal é necessário utilizar os dois primeiros momentos da estatística de teste, e como se prova no **Apêndice A.3**, $R(t)$ (ao contrário de $F(t)$) tem denominador constante sob H_0 . Sob H_0 , o valor esperado de $R(t)$ é:

$$E[R(t)] = \frac{1}{T(t)} E[A(t)] = \frac{(g-1)}{(n-1)}.$$

A variância de $R(t)$ (os leitores interessados podem consultar o apêndice do artigo de Zerbe (1979 a)) é:

$$V[R(t)] = \frac{qh^2(t)}{[\sigma^2(t)]^2} + r \quad (3.5.9)$$

onde:

$$\begin{aligned}
 q &= \frac{[n(n+1)n_0 - (g^2 + 2g - 2)n + g(g-2)]}{m} \\
 n_0 &= \sum_{i=1}^g n_i^{-1} \\
 m &= (n-1)^2(n-2)(n-3) \\
 h^2(t) &= \frac{\sum_{l=1}^n \epsilon_l^4(t)}{(n-1)} = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{[Y_{ij}(t) - \bar{Y}_{..}(t)]^4}{(n-1)} \\
 \sigma^2(t) &= \frac{T(t)}{(n-1)} \\
 r &= \frac{[2(g-1)n^3 - 3n(n-1)^2n_0 + (g^2 - 4g + 6)n^2 - 6n - 3g(g-2)]}{(nm)}
 \end{aligned}$$

A estatística $R(t)$ varia no intervalo $(0, 1)$ e pode ser aproximada por uma distribuição Beta com $\nu_1/2$ e $\nu_2/2$ graus de liberdade. A média e a variância correspondentes são:

$$\begin{aligned}
 E(\text{Beta}) &= \frac{\nu_1}{\nu_1 + \nu_2} \\
 V(\text{Beta}) &= \frac{2\nu_1\nu_2}{(\nu_1 + \nu_2)^2(\nu_1 + \nu_2 + 2)}
 \end{aligned}$$

Se igualarmos estes valores a $E[R(t)]$ e $V[R(t)]$ e resolvermos as equações resultantes em termos de ν_1 e ν_2 , teremos:

$$\begin{aligned}
 \nu_1 &= 2E^2[R(t)] \frac{[1 - E[R(t)]]}{V[R(t)]} - 2E[R(t)] = (g-1) \left[\frac{2(g-1)(n-g)}{(n-1)^3 V[R(t)]} - \frac{2}{(n-1)} \right] \\
 &= (g-1)\phi(t)
 \end{aligned} \tag{3.5.10}$$

$$\begin{aligned}
 \nu_2 &= \frac{[1 - E[R(t)]]}{E[R(t)]} \nu_1 = (n-g) \left[\frac{2(g-1)(n-g)}{(n-1)^3} \frac{1}{V[R(t)]} - \frac{2}{(n-1)} \right] \\
 &= (n-g)\phi(t)
 \end{aligned}$$

onde:

$$\phi(t) = \frac{2(g-1)(n-g)}{(n-1)^3} \frac{1}{V[R(t)]} - \frac{2}{(n-1)} \quad (3.5.11)$$

A aproximação ao teste exato sob a teoria de aleatorização, rejeita H_0 se:

$$R(t) \geq B(\alpha, \nu_1/2, \nu_2/2)$$

onde $B(\alpha, \nu_1/2, \nu_2/2)$ corresponde ao percentil de ordem $100(1-\alpha)$ de uma distribuição Beta com ν_1 e ν_2 graus de liberdade. Lembrando que se X tem distribuição Beta com $\nu_1/2$ e $\nu_2/2$ graus de liberdade, então $\nu_2 X / (\nu_1(1-X))$ tem uma distribuição F com ν_1 e ν_2 graus de liberdade (ver por exemplo, Bickel e Doksum, 1977, p17), podemos concluir que a regra acima é equivalente a rejeitar H_0 se:

$$F(t) \geq F(\alpha, \nu_1, \nu_2)$$

onde $F(\alpha, \nu_1, \nu_2)$ representa o percentil de ordem $100(1-\alpha)$ de uma distribuição F com ν_1 e ν_2 graus de liberdade. A aproximação ao teste de aleatorização de H_0 com a estatística $F(t)$ é equivalente a uma modificação do teste da teoria Normal, obtida com a multiplicação dos graus de liberdade da distribuição F pelo fator $\phi(t)$.

Zerbe (1979 a) mostra que quando os n_i crescem, $V[R(t)]$ pode ser aproximada por:

$$AV[R(t)] = \frac{2(g-1)}{n^2}.$$

Substituindo $V[R(t)]$ por $AV[R(t)]$ em (3.5.10) obtemos uma nova aproximação do teste. Não é difícil provar que neste caso, $\phi(t)$ é menor de que um, e que os graus de liberdade da estatística $F(t)$ em (3.5.8) são subestimados. Ainda uma terceira aproximação, corresponde a tomar $\phi(t) = 1$. Segundo Zerbe (1979 a), essa aproximação comporta-se bem ante distribuições que apresentam coeficientes de assimetria e curtose dentro de um intervalo razoável em redor dos valores da distribuição Normal.

É possível estender esses resultados para testar a inexistência de efeito de Tratamento sobre um determinado intervalo de tempo. As somas de quadrados correspondentes são obtidas através da integração das somas de quadrados $A(t)$, $D(t)$, e $T(t)$ sobre o intervalo (a, b) , isto é:

$$\begin{aligned} A &= \int_a^b A(t) dt \\ D &= \int_a^b D(t) dt \\ T &= A + D = \int_a^b T(t) dt \end{aligned} \quad (3.5.12)$$

O cálculo das somas de quadrados definidas em (3.5.12) é facilitado quando aproximamos os perfis de respostas através de interpolação linear ou de curvas polinomiais, como veremos posteriormente. A “análise de variância” correspondente ao teste de Zerbe e Walker (1977), e a esperança dos quadrados médios, estão apresentados na **Tabela 3.5.1**.

Tabela 3.5.1: Tabela de “Análise de Variância” para o teste de efeito de tratamentos sobre o intervalo (a, b) .

FV	GL	SQ	E(QM)
A	$g-1$	$\sum_{i=1}^g n_i \int_a^b [\bar{Y}_{i.}(t) - \bar{Y}_{..}(t)]^2 dt$	$\int_a^b \sigma^2(t) dt + \frac{1}{(g-1)} \sum_{i=1}^g n_i \int_a^b [\alpha_i(t) - \bar{\alpha}(t)]^2 dt$
D	$n-g$	$\sum_{i=1}^g n_i \int_a^b [\bar{Y}_{ij}(t) - \bar{Y}_{i.}(t)]^2 dt$	$\int_a^b \sigma^2(t) dt$
T	$n-1$	$\sum_{i=1}^g n_i \int_a^b [\bar{Y}_{ij}(t) - \bar{Y}_{..}(t)]^2 dt$	

A hipótese de inexistência de efeito de Tratamento sobre o intervalo (a, b) :

$$H_0 : \alpha_1(t) = \alpha_2(t) = \dots = \alpha_g(t) = 0 \quad \forall t \in (a, b)$$

pode ser testada com a estatística:

$$F^* = \frac{A/(g-1)}{D/(n-g)} \quad (3.5.13)$$

Zerbe e Walker (1977) estimam a distribuição exata de F^* , o que exige um grande esforço computacional. Zerbe (1979 a) propõe uma aproximação para a distribuição exata através da distribuição F com graus de liberdade dados por:

$$\begin{aligned}\nu_1 &= (g-1)\phi \\ \nu_2 &= (n-g)\phi\end{aligned}\tag{3.5.14}$$

onde $\phi = 2(g-1)(n-g)/(n-1)^3$ $1/V(R) - 1/(n-1)$, $R = \int_a^b R(t) dt$. Sob a hipótese nula:

$$\begin{aligned}E(R) &= \frac{(g-1)}{(n-1)} \\ V(R) &= \frac{[(r-s)\rho^4 + qh^2]}{\sigma^4} + S\end{aligned}$$

onde r , n_0 , m , e q foram definidos em (3.5.9) e:

$$\begin{aligned}S &= \frac{[-n(n-1)^2n_0 + g^2n^2 - 2(g^2 - g + 1)n - g(g-2)]}{nm} \\ \sigma^2 &= \int_a^b \sigma^2(t) dt = \frac{T}{(n-1)} \\ \rho^4 &= \int_a^b \int_a^b \sigma^2(t, u) dt du = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \sum_{i'=1}^g \sum_{j'=1}^{n_i} \frac{\left[\int_a^b [Y_{ij}(t) - \bar{Y}_{..}(t)] [Y_{i'j'}(t) - \bar{Y}_{..}(t)] dt \right]^2}{(n-1)^2} \\ h^2 &= \int_a^b \int_a^b h(t, u) dt du = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{\left[\int_a^b [Y_{ij}(t) - \bar{Y}_{..}(t)] dt \right]^2}{(n-1)} \\ h(t, u) &= \sum_{l=1}^n \frac{\epsilon_l^2(t) \epsilon_l^2(u)}{(n-1)}\end{aligned}$$

Segundo Zerbe (1979 a), não existem estudos indicando o grau de aproximação da distribuição F^* ; no entanto, os resultados obtidos na prática são muito próximos dos obtidos através do método exato.

Quando os n_i são grandes, a variância de R é aproximadamente:

$$AV(R) = \frac{2(g-1)}{n^2} \frac{\rho^4}{\sigma^4}$$

Logo podemos aproximar a distribuição de F^* , substituindo $V(R)$ por $AV(R)$ em (3.5.14). Zerbe (1979 a) cita uma terceira aproximação baseada no fato de que:

$$AV(R) \leq AV[R(t)] .$$

Se usarmos como aproximação a distribuição F com $(g - 1)$ e $(n - g)$ graus de liberdade, obteremos um teste assintoticamente conservativo, que superestima o nível descritivo. Zerbe (1979 a) não aconselha esta terceira aproximação pois em algumas análises, o nível descritivo caiu fora do intervalo de confiança construído para o valor exato.

With et al. (1984) destacam que a Análise da DEC é um método simples e apropriado para situações onde os tempos de observação variam entre os indivíduos. Embora semelhantes em construção, as estatísticas envolvidas nas Análises da *ASC* e da DEC têm poder diferente para a detecção de diferenças entre os perfis médios. Para comparar os dois métodos, é adequado escrever a soma de quadrados entre tratamentos da Análise da *ASC*, como:

$$A = \sum_{i=1}^g n_i \left[\int_a^b [\bar{Y}_{i.}(t) - \bar{Y}_{..}(t)] dt \right]^2$$

Comparando a soma de quadrados acima com a soma de quadrados na Análise da DEC (Tabela 3.5.1), se observa que a Análise da *ASC* identifica diferenças na resposta acumulada sobre (a, b) por um processo que envolve primeiro uma integração e depois uma potenciação, enquanto a estatística A da Análise da DEC magnifica qualquer diferença na forma da curva ao fazer primeiro a potenciação e depois a integração. Por isso o teste de Zerbe e Walker está dirigido à detecção de qualquer diferença nas formas das curvas, e considera desta forma, a possibilidade da existência de uma interação Tratamento $\times$ Tempo na hipótese alternativa. Por causa disto, Bryant (1983, cap. 2) recomenda que, se a interação Tratamento $\times$ Tempo não for importante na diferenciação dos tratamentos, a Análise da *ASC* deve ser preferível, porque a análise baseada na DEC é muito sensível a diferenças na forma das curvas sem significância prática, sendo que esta sensibilidade “exagerada ” se manifesta principalmente em planejamentos longitudinais com muitas observações e perfis de forma irregular.

Como na Análise da *ASC*, podemos considerar dois métodos para a estimação das curvas individuais:

- i) estimação usando métodos de interpolação linear;
- ii) estimação através do ajuste de curvas polinomiais.

A fórmula de interpolação linear para a curva da $(i-j)$ -ésima unidade de investigação no intervalo $(t_{ij,k+1} - t_{ijk})$, pode ser escrita como:

$$\hat{y}_{ij}(t) = y_{ijk} + \frac{(y_{ij,k+1} - y_{ijk})}{(t_{ij,k+1} - t_{ijk})}(t - t_{ijk})$$

que é equivalente a:

$$\begin{aligned} \hat{y}_{ij}(t) &= y_{ijk} \left(\frac{t_{ij,k+1} - t}{t_{ij,k+1} - t_{ijk}} \right) + y_{ij,k+1} \left(\frac{t - t_{ijk}}{t_{ij,k+1} - t_{ijk}} \right) \\ &= c_k(t)y_{ijk} + c_{k+1}(t)y_{ij,k+1} \end{aligned} \quad (3.5.15)$$

onde $t \in (t_{ijk}, t_{ij,k+1})$, $c_k(t) = (t_{ij,k+1} - t)/(t_{ij,k+1} - t_{ijk})$ e $c_{k+1}(t) = (t - t_{ijk})/(t_{ij,k+1} - t_{ijk})$.

Quando todas as unidades de investigação são observadas nos mesmos tempos, podemos escrever as expressões requeridas para a Análise da DEC, em forma matricial, o que facilita a elaboração de programas de computador. Neste caso cada curva individual, pode ser escrita como:

$$\hat{y}_{ij}(t) = \mathbf{c}'(t)\mathbf{y}_{ij} \quad , \quad t_1 \leq t \leq t_p .$$

onde $\mathbf{c}'(t) = (c_1(t), c_2(t), \dots, c_p(t))$. Estimativas das curvas $Y_i(t)$ e $Y_{..}(t)$ podem ser obtidas como:

$$\begin{aligned} \bar{y}_i(t) &= \mathbf{c}'(t)\bar{\mathbf{y}}_i \\ \bar{y}_{..}(t) &= \mathbf{c}'(t)\bar{\mathbf{y}}_{..} \end{aligned}$$

para $t \in (t_1, t_p)$, onde $\bar{\mathbf{y}}'_i = 1/n_i \sum_{j=1}^{n_i} \mathbf{y}'_{ij} = (\bar{y}_{i,1}, \bar{y}_{i,2}, \dots, \bar{y}_{i,p})$ e $\bar{\mathbf{y}}'_{..} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \mathbf{y}'_{ij} = (\bar{y}_{..,1}, \bar{y}_{..,2}, \dots, \bar{y}_{..,p})$.

As outras fórmulas necessárias para a Análise da DEC, podem ser expressas como:

$$A = \sum_{i=1}^g n_i (\bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..})' C (\bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..})$$

$$T = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (\bar{y}_{ij} - \bar{y}_{..})' C (\bar{y}_{ij} - \bar{y}_{..})$$

$$D = T - A$$

$$\rho^4 = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \sum_{i'=1}^g \sum_{j'=1}^{n_{i'}} \frac{\left[(\bar{y}_{ij} - \bar{y}_{..})' C (\bar{y}_{i'j'} - \bar{y}_{..}) \right]^2}{(n-1)}$$

$$h^2 = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{\left[(\bar{y}_{ij} - \bar{y}_{..})' C (\bar{y}_{ij} - \bar{y}_{..}) \right]^2}{(n-1)}$$

onde C ($p \times p$) é uma matriz cujo l -ésimo elemento é dado por $\int_a^b c_l(t) c_m(t) dt$, isto é:

$$C = \left[\int_a^b c_l(t) c_m(t) dt \right]_{(p \times p)}, \quad l, m = 1, 2, \dots, p.$$

As quantidades necessárias para testar a inexistência de efeito de Tratamento no instante t podem ser obtidas das expressões acima ao substituir C por $C(t) = c(t)c'(t)$.

Se estimarmos as curvas através de polinômios de grau $(q_i - 1)$, o valor estimado da curva do $(i-j)$ -ésimo indivíduo, no instante t , é dado por (3.4.11). Se todas as unidades de investigação estão medidas nos mesmos tempos e são ajustadas por polinômios do mesmo grau, é possível obter expressões simplificadas. Nesse caso:

$$\hat{y}_{ij}(t) = c'(t) y_{ij}$$

$$C(t) = c(t)c'(t) = T(T'T)^{-1} t t' (T'T)^{-1} T'$$

$$C = \int_a^b C(t) dt = T(T'T)^{-1} B(T'T)^{-1} T'$$

onde $\mathbf{T}$ ($p \times q$) é a matriz de especificação dada em (3.4.10), com $t_{ijk} = t_k$, $\forall j \forall i$, $j = 1, 2, \dots, n_i$, $i = 1, 2, \dots, g$, e $\mathbf{B}$ ($q \times q$) é a matriz cujo $(l-m)$ -ésimo elemento é $(b^{l+m+1} - a^{l+m-1})/(l+m-1)$, $l, m = 1, 2, \dots, q$.

A Análise da DEC, através da teoria de aleatorização pode ser complementada com dois métodos de comparações múltiplas desenvolvidos por Zerbe e Murphy (1986): um deles é uma extensão do método de Scheffé e permite considerar contrastes em sub-intervalos do período em estudo. O outro método é do tipo passo a passo (stepwise); é semelhante a uma extensão do teste de Student-Newman-Keuls proposta por Petrondas e Gabriel (1983) para realizar comparações múltiplas entre médias de tratamentos. No **Apêndice A.4** podem encontrar-se alguns comentários úteis sobre as características dos procedimentos de comparações múltiplas na teoria Normal e na teoria de Aleatorização.

Primeiramente estudamos o procedimento para fazer testes de hipóteses sobre os perfis médios em um instante $t \in (a, b)$. A seguir generalizamos este procedimento para testar hipóteses em subintervalos $(c, d) \in (a, b)$. Vimos que a estatística (3.5.8) é apropriada para testar a hipótese nula $H_0: \alpha_1(t) = \alpha_2(t) = \dots = \alpha_g(t) = 0$, no tempo t . Seja $f_\alpha(t)$ o percentil de ordem 100 $(1 - \alpha)$ da distribuição exata de $F(t)$ (no modelo de aleatorização). Então temos que:

$$P_{H_0}[F(t) < f_\alpha(t)] = 1 - \alpha. \quad (3.5.16)$$

Seja $A_\alpha(t) = \sum_{i=1}^g n_i \left[[\bar{Y}_{i.}(t) - \alpha_i(t)] - [\bar{Y}_{..}(t) - \bar{\alpha}_{..}(t)] \right]^2$ a soma de quadrados entre grupos para as variáveis $[Y_{ij}(t) - \alpha_i(t)]$, no instante t . Segundo Scheffé (1959, p328) as variáveis $[Y_{ij}(t) - \alpha_i(t)]$ estão distribuídas da mesma forma que as variáveis $Y_{ij}(t)$ sob a hipótese nula. Então, qualquer que seja o valor de $\alpha_i(t)$, a estatística:

$$F_\alpha(t) = \frac{A_\alpha(t)}{(g-1)\hat{\sigma}^2(t)}, \quad (3.5.17)$$

com $\hat{\sigma}^2(t) = D(t)/(n - g)$, tem a mesma distribuição que a estatística $F(t)$ sob H_0 . De (3.5.16) e (3.5.17) temos que:

$$1 - \alpha = P[F_\alpha \leq f_\alpha(t)] = P[A_\alpha(t) \leq (g-1)f_\alpha(t)\hat{\sigma}^2(t)] \quad (3.5.18)$$

para qualquer $\alpha_i(t)$. A partir da equação (3.5.18) podemos construir intervalos de confiança simultâneos para contrastes da forma $c(t) = \sum_{i=1}^g c_i(t)\alpha_i(t)$, $\sum_{i=1}^g c_i(t) = 0$. Zerbe (1979 a) demonstrou que o melhor estimador linear não viciado de $c(t)$ é:

$$\hat{c}(t) = \sum_{i=1}^g c_i(t) \bar{Y}_{i.}(t) .$$

A soma de quadrados associada ao contraste amostral, $\hat{c}(t)$:

$$SQ[\hat{c}(t)] = \frac{\left[\sum_{i=1}^g c_i(t) \bar{Y}_{i.}(t) \right]^2}{\left[\sum_{i=1}^g c_i^2(t)/n_i \right]} ,$$

não pode ser maior que a soma de quadrados entre grupos, isto é:

$$SQ[\hat{c}(t)] \leq A(t) .$$

De forma semelhante, tem-se para as variáveis $[Y_{ij}(t) - \alpha_i(t)]$, no tempo t :

$$SQ[\hat{c}_\alpha(t)] = \frac{\left[\sum_{i=1}^g c_i(t) [\bar{Y}_{i.}(t) - \alpha_i(t)] \right]^2}{\left[\sum_{i=1}^g c_i^2(t)/n_i \right]} \leq A_\alpha(t) . \quad (3.5.19)$$

Substituindo (3.5.19) em (3.5.18) obtemos a seguinte relação para todos os contrastes da forma $\sum_{i=1}^g c_i(t)\alpha_i(t)$:

$$P[SQ[\hat{c}_\alpha(t)] \leq (g-1)f_\alpha(t)\hat{\sigma}^2(t)] = 1 - \alpha . \quad (3.5.20)$$

A partir de (3.5.20) podemos obter intervalos de confiança simultâneos. A probabilidade de todos os intervalos do tipo:

$$\sum_{i=1}^g c_i(t) \bar{Y}_{i.}(t) - \sqrt{(g-1)f_\alpha(t)\hat{\sigma}_{\hat{c}(t)}} \leq \sum_{i=1}^g c_i(t)\alpha_i(t) \leq \sum_{i=1}^g c_i(t) \bar{Y}_{i.}(t) + \sqrt{(g-1)f_\alpha(t)\hat{\sigma}_{\hat{c}(t)}}$$

onde $\hat{\sigma}_{\hat{c}(t)} = \hat{\sigma}(t) \sqrt{\sum_{i=1}^g c_i^2(t)/n_i}$, serem corretos simultaneamente é $1 - \alpha$. Os intervalos acima permitem testar hipóteses do tipo $c(t) = 0$. O único problema ainda não resolvido é

a estimação do valor $f_\alpha(t)$. A aproximação de $f_\alpha(t)$ pelo percentil de ordem 100 $(1 - \alpha)$ de uma distribuição F com ν_1 e ν_2 graus de liberdade (definidos em (3.5.10)) não é possível pois foram obtidos sob a hipótese $H_0 : \alpha_1(t) = \alpha_2(t) = \dots = \alpha_g(t) = 0$. Isto é, contrastes da forma $\alpha_1(t) = \alpha_2(t) = 0$, que não especificam o valor dos outros $\alpha_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, g$, $g > 2$, não permitem a estimação dos graus de liberdade. Porém, Zerbe e Murphy (1986) destacam que $f_\alpha(t)$ pode ser adequadamente aproximado pelo percentil de ordem 100 $(1 - \alpha)$ de uma distribuição F com $(g - 1)$ e $(n - g)$ graus de liberdade sem se importar com o fato de os $\alpha_i(t)$ não serem especificados.

Agora estamos em condições de estender o teste para comparações múltiplas realizadas em um intervalo de tempo (a, b) . Para isso consideremos a estatística F^* definida em (3.5.13) para testar a hipótese nula:

$$H_0 : \alpha_1(t) = \alpha_2(t) = \dots = \alpha_g(t) = 0, \quad \forall t \in (a, b).$$

Seja f_α o percentil de ordem 100 $(1 - \alpha)$ da distribuição exata de F^* , sob H_0 . Então:

$$P_{H_0} [F^* \leq f_\alpha] = 1 - \alpha.$$

Definimos:

$$\begin{aligned} A_\alpha &= \int_a^b A_\alpha(t) dt \\ F_\alpha &= \int_a^b F_\alpha(t) dt \\ SQ(\hat{c}_\alpha) &= \int_a^b SQ[\hat{c}_\alpha(t)] dt. \end{aligned}$$

Para qualquer valor de $\alpha_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, g$, no intervalo (a, b) , verifica-se que:

$$P[F_\alpha \leq f_\alpha] = P[A_\alpha \leq (g - 1)f_\alpha \hat{\sigma}^2] = 1 - \alpha, \quad (3.5.21)$$

e que:

$$SQ(\hat{c}_\alpha) \leq A_\alpha. \quad (3.5.22)$$

Substituindo (3.5.22) em (3.5.21) obtemos:

$$P[SQ(\hat{c}_\alpha) \leq (g - 1)f_\alpha \hat{\sigma}^2] = 1 - \alpha \quad (3.5.23)$$

A relação acima é válida para todo contraste da forma $\sum_{i=1}^g c_i(t)\alpha_i(t)$, $\forall t \in (a, b)$. Para fazer testes simultâneos a partir de (3.5.23) é necessário assumir como certa a hipótese $H_0 : \alpha_1(t) = \alpha_2(t) = \dots = \alpha_g(t) = 0$, $\forall t \in (a, b)$ para que seja possível estimar os graus de liberdade ν_1 e ν_2 definidos em (3.5.14), isto é, usamos só um valor crítico para qualquer hipótese do tipo:

$$\sum_{i=1}^g c_i(t)\alpha_i(t) = 0, \quad \forall t \in (a, b).$$

A hipótese é rejeitada se:

$$SQ(\hat{c}_\alpha) > (g-1)\tilde{f}_\alpha\hat{\sigma}^2,$$

onde $\tilde{f}_\alpha$ representa o percentil de ordem 100 $(1-\alpha)\%$ de uma distribuição F com ν_1 e ν_2 graus de liberdade, obtidos a partir de (3.5.14) sobre o intervalo (a, b) .

É conveniente fazer algumas observações sobre o teste acima:

- i) O procedimento permite testar hipóteses em subintervalos de (a, b) em uma forma que facilita muito a comparação entre tratamentos. Hipóteses do tipo:

$$\sum_{i=1}^g c_i\alpha_i(t) = 0, \quad \forall t \in (c, d) \subset (a, b)$$

podem ser testadas fazendo $c_i(t) = 0$ para todo t em (a, b) , mas não em (c, d) , e $c_i(t) = c_i$ (independente do tempo), $\sum_{i=1}^g c_i = 0$, para todo $t \in (a, b)$.

- ii) Uma outra observação sobre o procedimento é que quando todas as unidades de investigação são medidas nos mesmos tempos e estimamos as curvas pelo método de interpolação linear, então o cálculo da soma de quadrados para contrastes do tipo i), pode ser feito como segue:

$$\begin{aligned}
SQ(\hat{c}_\alpha) &= \int_a^b \frac{\left[\sum_{i=1}^g c_i \bar{Y}_{i.}(t) \right]^2 dt}{\left(\sum_{i=1}^g c_i^2 / n_i \right)} \\
&= \sum_{i=1}^g \sum_{i'=1}^g c_i c_{i'} \frac{\int_c^d \bar{Y}_{i.}(t) \bar{Y}_{i'.}(t) dt}{\left(\sum_{i=1}^g c_i^2 / n_i \right)} \\
&= \frac{\bar{\mathbf{y}}_i' \mathbf{C} \bar{\mathbf{y}}_i}{\left(\sum_{i=1}^g c_i^2 / n_i \right)},
\end{aligned}$$

onde:

$$\mathbf{C} = \left[\int_c^d \mathbf{c}(t) \mathbf{c}'(t) dt \right].$$

- iii) Como se destaca no **Apêndice A.4**, na teoria de Aleatorização é necessário usar distintas distribuições para testar as distintas hipóteses. No teste de comparações múltiplas apresentado acima é usada só uma distribuição (a distribuição sob H_0 : $\alpha_1(t) = \alpha_2(t) = \dots = \alpha_g(t) = 0$, $\forall t \in (a, b)$) e portanto é a única hipótese em que temos controle sobre a probabilidade de erro tipo I.

Zerbe e Murphy (1986) destacam a limitação iii) do procedimento tipo Scheffé e propõem um teste passo a passo, semelhante ao teste de Student-Newman-Keuls, porém adaptado à análise de aleatorização.

Para aplicar o procedimento é preciso definir um conjunto de hipóteses a serem testadas em forma sequencial, por exemplo na forma descrita no **Apêndice A.4** para os procedimentos passo a passo na teoria Normal; isto é, começamos com a hipótese mais geral, e continuamos com as hipóteses menos gerais. Todas as hipóteses implicadas por uma hipótese não rejeitada não precisam ser testadas. O procedimento é finalizado quando não existem mais hipóteses a serem testadas.

Cada hipótese do procedimento é testada usando a metodologia da análise de aleatorização desenvolvida por Zerbe e Walker (1977) e Zerbe (1979 a). Por exemplo, se o interesse é a comparação de três tratamentos em um intervalo (a, b) , a primeira hipótese

será a hipótese global:

$$H_0 : \alpha_1(t) = \alpha_2(t) = \alpha_3(t) = 0, \quad \forall t \in (a, b).$$

que é testada usando a estatística $F^* = [A/(g-1)]/[D/(n-g)]$ e aproximando a distribuição exata de F^* (sob H_0) através de uma distribuição F com ν_1 e ν_2 graus de liberdade. Se a hipótese acima for rejeitada, passamos a testar hipóteses menos gerais, tais como:

$$H_0 : \alpha_1(t) = \alpha_2(t) = 0, \quad \forall t \in (a, b).$$

Para testar esta hipótese, devemos recalcular a estatística F^* em (3.5.13), considerando só os tratamentos 1 e 2 sobre o intervalo mais restrito (c, d) . Contrariamente ao procedimento de Scheffé, o valor crítico da distribuição aproximada de F^* sob H_0 precisa ser recalculado. Isto é, consideramos uma outra distribuição F com novos graus de liberdade ν'_1 e ν'_2 , calculados de forma a refletir a situação sob a nova hipótese H'_0 . Note-se que:

- i) Cada hipótese é testada com um nível de significância igual a α . Ao usar diferentes distribuições de probabilidade para testar cada hipótese, o método controla o nível de significância nominal de cada teste.
- ii) Como provaram Begun e Gabriel (1983) (ver **Apêndice A.4**) o teste de Student-Newman-Keuls (no qual baseamos o procedimento acima), pode apresentar em certas condições, para a família de hipóteses, uma probabilidade de erro tipo I, ligeiramente superior a α . Uma forma de limitar a probabilidade de erro tipo I em α , consiste em considerar famílias fechadas de hipóteses. Lamentavelmente, em nosso problema de comparação de curvas, não podemos trabalhar com famílias fechadas de hipóteses, como estabelecem Zerbe e Murphy (1986, p. 803).

CAPÍTULO 4

ANÁLISE DE CURVAS DE CRESCIMENTO

Existem situações nas quais se deseja responder ao objetivo iv) do **Capítulo 1**. Mais especificamente o interesse pode estar dirigido para:

- i) a construção de curvas de crescimento para predição ou para investigação (exploratória) dos fenômenos envolvidos;
- ii) a definição de medidas semelhantes às descritas na **Seção 2.3**, que permitam caracterizar aspectos do crescimento.

Nas duas situações podemos reduzir as observações dos perfis de respostas a umas poucas medidas resumo com as quais é possível realizar comparações entre os tratamentos. Na **Seção 4.1** analisamos a situação de dados balanceados em relação ao tempo. Mostramos que ao usar polinômios naturais, uma Análise de Variância Multivariada com os coeficientes de regressão estimados como variáveis respostas é equivalente ao uso dos Modelos de Efeitos Aleatórios (citados na **Seção 1.1**). Também consideramos o uso de polinômios ortogonais na situação em que as condições de avaliação estão igualmente espaçadas.

Na **Seção 4.2** estudamos a análise de curvas de crescimento quando os dados apresentam desbalanceamento em relação ao tempo. No caso em que o desbalanceamento não é grande é possível usar o mesmo enfoque multivariado descrito na **Seção 4.1**; porém se o desbalanceamento é grande isto pode gerar heterogeneidade de variância dos estimadores dos coeficientes de regressão. Se o nosso interesse estiver na redução de cada vetor de respostas a só uma medida resumo que indique a taxa de variação no intervalo em estudo, é possível seguir a estratégia proposta por Diem e Liukkonen (1988); estes autores reduzem os vetores de respostas através da estimação dos coeficientes polinomiais de primeiro grau, usando um procedimento iterativo simples, baseado em mínimos quadrados ponderados. Nessa seção indicamos também como é possível melhorar a análise através de uma transformação da escala do tempo.

4.1 Análise de curvas de crescimento para dados balanceados em relação ao tempo

Fisher (1924) talvez tenha sido o primeiro a usar polinômios ortogonais nesse contexto; para ajustar uma série de precipitações de 60 anos de duração ele considerou polinômios de quinto grau e posteriormente usou os coeficientes de regressão como variáveis regressoras em um modelo para explicar a produção de trigo nesse período. Posteriormente muitos outros autores usaram os coeficientes de regressão como medidas resumo; destacamos Bartlett (1937) e Wishart (1938, 1939) como pioneiros.

Quando se deseja representar os perfis médios de respostas através de curvas convém escrever o modelo (3.2.1) como:

$$y_{ijk} = \mu_i(f(t_k)) + \delta_{ijk} \quad (4.1.1)$$

onde $f(t_k)$ representa uma função conhecida do tempo t_k , e δ_{ijk} é um componente aleatório. Vamos considerar que $\mu_i(\cdot)$ possa ser adequadamente representada por uma curva polinomial de grau $(q - 1)$, isto é:

$$\mu_i(t_k) = \sum_{l=0}^{q-1} t_k^l \beta_{li} \quad (4.1.2)$$

onde $t_k^l = f_l(t_k)$ representa o polinômio natural de grau l , calculado no tempo t_k , e β_{li} representa o coeficiente associado ao l -ésimo polinômio e ao i -ésimo tratamento.

Em geral, o número de parâmetros (q) escolhidos para representar a curva média de respostas será bem menor que p ; conseqüentemente o vetor $\beta'_i = (\beta_{0i}, \beta_{1i}, \dots, \beta_{q-1,i})$ pode ser encarado como um vetor de medidas resumo.

Para a estimação dos coeficientes β_{li} , vamos supor que os perfis de respostas *individuais* também possam ser ajustados por polinômios de grau $(q - 1)$:

$$\begin{aligned} y_{ijk} &= Y_{ij}(t_k) + \epsilon_{ijk} \\ &= \sum_{l=0}^{q-1} t_k^l \beta_{lij} + \epsilon_{ijk} \end{aligned}$$

onde $Y_{ij}(t_k)$ representa a curva associada à j -ésima unidade de investigação amostral do i -ésimo tratamento e ϵ_{ijk} é um erro aleatório; também supomos que $\epsilon_{ijk} \sim \text{NID}(0, \sigma^2)$. Em forma matricial, temos:

$$\mathbf{y}_{ij} = \mathbf{T} \beta_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (4.1.3)$$

onde $\mathbf{T} = [t_k^l]$, $l = 0, 1, \dots, q - 1$, $k = 1, 2, \dots, p$, é uma matriz $(p \times q)$ de constantes conhecidas e posto completo $q \leq p$, $\beta'_{ij} = (\beta_{0ij}, \beta_{1ij}, \dots, \beta_{q-1,ij})$ e ϵ_{ij} é um vetor de erros com distribuição $N_p(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I})$. Seja $\mathbf{b}'_{ij} = (b_{0ij}, b_{1ij}, \dots, b_{q-1,ij})$ o vetor de estimadores de mínimos quadrados dos β_{lij} , isto é:

$$\mathbf{b}_{ij} = (\mathbf{T}'\mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}'\mathbf{y}_{ij} . \quad (4.1.4)$$

Nesta situação, $\mathbf{b}_{ij}$ é o melhor estimador linear não viciado de β_{ij} . Conseqüentemente, estimadores não viciados para os coeficientes populacionais são dados por:

$$\hat{\beta}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \mathbf{b}_{ij} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} (\mathbf{T}'\mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}'\mathbf{y}_{ij} \quad , \quad i = 1, 2, \dots, g .$$

Para fazer inferência sobre os parâmetros populacionais β_{li} em (4.1.2), $l = 1, 2, \dots, q - 1$, $i = 1, 2, \dots, g$, fazemos a suposição de que $\mathbf{b}_{ij} \sim N_q(\beta_i, \Sigma_0)$. A matriz de covariância Σ_0 pode ser estimada como:

$$\hat{\Sigma}_0 = \frac{1}{(n - g)} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (\mathbf{b}_{ij} - \hat{\beta}_i)(\mathbf{b}_{ij} - \hat{\beta}_i)' .$$

Para comparar os tratamentos, consideramos as estimativas dos coeficientes de regressão como respostas no modelo de Análise de Variância Multivariada:

$$\mathbf{B} = \mathbf{X}\boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\delta}^* \quad (4.1.5)$$

onde $\mathbf{B} = (\mathbf{b}_{11}, \mathbf{b}_{12}, \dots, \mathbf{b}_{1n_1}, \mathbf{b}_{21}, \mathbf{b}_{22}, \dots, \mathbf{b}_{2n_2}, \dots, \mathbf{b}_{g1}, \mathbf{b}_{g2}, \dots, \mathbf{b}_{gn_g})'$; $\mathbf{X}$ ($n \times g$) é uma matriz de especificação conhecida com posto g ; $\boldsymbol{\alpha}$ ($g \times q$) é uma matriz de parâmetros fixos desconhecidos e $\boldsymbol{\delta}^*$ ($n \times q$) é uma matriz de erros com distribuição $N_{nq}(\mathbf{0}, \mathbf{I} \otimes \mathbf{V}(\boldsymbol{\beta}))$. A partir do modelo (4.1.5) podemos testar hipóteses do tipo:

$$\begin{array}{ccccc} H_0 : & \mathbf{C} & \boldsymbol{\alpha} & \mathbf{U} & = & \mathbf{0} \\ & c \times g & g \times q & q \times u & & c \times u \end{array}$$

onde $\mathbf{C}$ ($c \times g$) é uma matriz conhecida com posto $c \leq g$ e $\mathbf{U}$ ($q \times u$) é uma matriz conhecida com posto $u \leq q$. Note que o modelo (4.1.3) pode ser escrito na forma do Modelo de Efeitos Aleatórios (1.1.1) e (1.1.3).

Little (1988) considera um enfoque mais simples usando Análises de Variância Univariadas para cada componente dos vetores $\mathbf{b}_{ij}$. Embora haja alguma perda de informação, em geral ela é compensada pela simplicidade da análise. Note que $b_{0ij} = \bar{y}_{ij}$ é uma estimativa de $\beta_{0i} = \mu_i$, que representa a média populacional do i -ésimo tratamento. Como foi discutido na Seção 3.1.2, se pudermos supor que a interação Tratamento x Tempo é nula, poderemos testar a inexistência de efeito de Tratamento utilizando as médias $\bar{y}_{ij}$. Consideremos o modelo linear $E(b_{lij}) = \beta_l + \alpha_{li}$, $l = 1, 2, \dots, q-1$, $\sum_{i=1}^g \alpha_{li} = 0$. Neste caso podem ser de interesse as hipóteses:

$$\begin{array}{ll} H_{01} : \alpha_{l1} = \alpha_{l2} = \dots = \alpha_{lg} = 0 \\ H_{02} : \beta_l = 0, \\ H_{03} : \beta_{li_1} = \beta_{li_2} = \dots = \beta_{li_k}. \end{array} \quad (4.1.6)$$

H_{01} corresponde à inexistência de efeito de Tratamento com respeito ao coeficiente de grau l . Se a hipótese H_{01} não for rejeitada poderia ser importante testar se β_l é nulo; caso contrário poder-se-ia testar a homogeneidade dos coeficientes β_{li} para algum subgrupo constituído pelos tratamentos $i_1, i_2, \dots, i_k$.

Quando os tempos de observação estão igualmente espaçados, é possível simplificar os cálculos se considerarmos polinômios ortogonais. Nesta situação as estimativas dos coeficientes β_{lij} através do método de mínimos quadrados são dadas por (2.2.2) substituindo μ_{ik} por y_{ijk} . Os testes das hipóteses (4.1.6) baseados nestas estimativas equivalem à análise proposta por Elston e Grizzle (1962). Um aspecto a ser examinado é a relevância e interpretação dos novos coeficientes de regressão. Se eles tiverem uma interpretação razoável no estudo, ou se o modelo for usado só com a finalidade de obtenção de estimativas das curvas individuais, $Y_{ij}(t)$ para serem utilizadas em Análises da ASC ou da DEC, então a ortogonalização do modelo é uma ferramenta conveniente. Quando o objetivo final é o ajuste de curvas de crescimento, é mais conveniente trabalhar com polinômios naturais então para fins de interpretação.

Existem situações nas quais a comparação entre curvas de crescimento pode ser simplificada por uma transformação adequada da variável resposta e/ou pela escolha da função $f(t_k)$. Isto pode ser especialmente valioso quando o objetivo da análise é simplesmente a determinação de diferenças entre as curvas de crescimento associadas aos distintos tratamentos. Por exemplo, a transformação logarítmica da variável resposta pode ajudar a transformar uma curva sigmoide em uma reta. Uma outra possibilidade é considerada por Goldstein (1979, cap. 3) que sugere transformar a escala do tempo através da estimação de parâmetros relevantes do crescimento para cada indivíduo. Por exemplo na **Figura 4.1.1** estão representadas as curvas de velocidades médias de crescimento em altura associadas a dois indivíduos. No gráfico a) da **Figura 4.1.1**, podemos observar que tanto a velocidade máxima de crescimento, quanto a idade na qual esta velocidade máxima ocorre variam entre indivíduos. Não entanto, a forma das curvas de crescimento é semelhante. No gráfico b), a escala do tempo foi mudada através da transformação $t_{jk} = t_k - t_j^*$, $k = 1, 2, \dots, p$, onde t_j^* representa o tempo em que o j -ésimo indivíduo atinge a máxima velocidade de crescimento em altura. Com esta mudança na origem é mais fácil observar a semelhança entre as curvas individuais. Transformações deste tipo poderiam ser feitas em relação à idade em que ocorrem outros eventos biológicos de interesse.

Figura 4.1.1: Curvas hipotéticas da velocidade de crescimento em altura de dois indivíduos

Velocidade
em altura 8
(cm/ano)

a) Idade (anos)

b) Anos—Idade max. velocidade

4.2 Análise de curvas de crescimento para dados desbalanceados em relação ao tempo

Os métodos apresentados na **Seção 4.1** são adequados para conjuntos de dados balanceados em relação ao tempo. Estruturas deste tipo são comuns em estudos onde existe um grande controle sobre as condições experimentais. Em estudos clínicos e epidemiológicos, os tempos de observação e a duração dos intervalos de observação podem variar entre unidades de investigação. Também em estudos experimentais podem existir situações que conduzam à perda de observações, produzindo conjuntos de dados incompletos. Nesta situação é possível usar o modelo geral proposto por Jennrich e Schluchter (1986) ou a metodologia proposta por Vonesh e Carter (1987), mencionados na **Seção 1.1**. Nesta seção propomos uma alternativa simples que pode ser implementada com facilidade e que em certas condições produzem resultados muito próximos aos obtidos através daqueles métodos.

Em primeiro lugar mostraremos porque uma análise semelhante àquela sugerida para o caso balanceado é inconveniente. Na situação de dados não balanceados em relação ao tempo, o Modelo de Efeitos Aleatórios pode ser escrito como:

$$\mathbf{y}_{ij} = \mathbf{T}_{ij}\boldsymbol{\beta}_i + \mathbf{T}_{ij}\boldsymbol{\beta}_{ij}^* + \boldsymbol{\epsilon}_{ij} \quad (4.2.1)$$

onde $\mathbf{T}_{ij} = [t_{ijk}^l]$, $l = 0, 1, \dots, q-1$, $k = 1, 2, \dots, p_{ij}$, é uma matriz $(p_{ij} \times q)$ de constantes conhecidas e posto completo $q \leq p_{ij}$, $\boldsymbol{\beta}_{ij}^{*'} = (\beta_{0ij}^*, \beta_{1ij}^*, \dots, \beta_{q-1,ij}^*)$, $i = 1, 2, \dots, g$, $j = 1, 2, \dots, n_i$, são variáveis aleatórias com distribuição $N_q(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}_{\beta^*})$, e $\boldsymbol{\epsilon}_{ij}$ é um vetor de erros com distribuição $N_{p_{ij}}(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I})$. Neste caso, o “preditor” de mínimos quadrados do vetor aleatório de coeficientes individuais $(\boldsymbol{\beta}_i + \boldsymbol{\beta}_{ij}^*)$ é dado por:

$$\mathbf{b}_{ij} = (\mathbf{T}_{ij}' \mathbf{T}_{ij})^{-1} \mathbf{T}_{ij}' \mathbf{y}_{ij} . \quad (4.2.2)$$

Das suposições sobre os componentes aleatórios do modelo (4.2.1) podemos concluir que $\mathbf{b}_{ij} \sim N_q(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}_{\beta^*} + \sigma^2(\mathbf{T}_{ij}' \mathbf{T}_{ij})^{-1})$. Se o comportamento dos perfis associados às distintas unidades de investigação for semelhante ou se o desbalanceamento não for muito grande, ainda é possível que a suposição de homogeneidade de variâncias seja válida e que consequentemente possamos usar as técnicas descritas na **Seção 4.1**.

Ware (1985) sugere que a homogeneidade das matrizes de covariância dos b_{ij} poderia ser sustentável também naquelas situações onde for razoável supor que o componente de variância dentro da unidade de investigação (σ^2) é desprezível em relação à variância entre unidades de investigação. Estas suposições serão mais razoáveis quando o número de observações de cada unidade de investigação for grande. Nessa situação, $V(b_{ij}) \cong \Sigma_{\beta^*}$, será aproximadamente igual para todo $(i-j)$, mesmo que os t_{ij} não sejam os mesmos para todas as unidades de investigação.

Mesmo com dados fortemente desbalanceados em relação ao tempo, quando o interesse recai na velocidade de crescimento, podemos realizar a análise de curvas de crescimento através de um procedimento iterativo simples. Consideremos o caso em que os perfis de respostas podem ser representados por retas, o que pode ser razoável em muitos estudos clínicos onde os intervalos de observação são curtos. Nessa situação a curva de resposta da $(i-j)$ -ésima unidade de investigação pode ser representada através do Modelo de Efeitos Aleatórios:

$$y_{ijk} = \beta_{0ij} + \beta_{ij}(t_{ijk} - \bar{t}_{ij.}) + \epsilon_{ijk} \quad (4.2.3)$$

onde β_{0ij} é um parâmetro fixo no qual não temos interesse; $\beta_{ij} \sim \text{NID}(\beta_i, \sigma_\beta^2)$ e $\epsilon_{ijk} \sim \text{NID}(0, \sigma^2)$, independente de β_{ij} . A questão de interesse é realizar inferência sobre as velocidades instantâneas populacionais, β_i , $i = 1, 2, \dots, g$. Em primeiro lugar consideremos β_{ij} como parâmetros fixos; nesse caso os estimadores de mínimos quadrados de β_{0ij} e β_{ij} são dados por:

$$\begin{aligned} b_{0ij} &= \bar{y}_{ij.} \\ b_{ij} &= \sum_{k=1}^{p_{ij}} \frac{y_{ijk} t_{ijk}^*}{k_{ij}} \end{aligned} \quad (4.2.4)$$

onde $t_{ijk}^* = t_{ijk} - \bar{t}_{ij.}$, $\bar{t}_{ij.} = 1/p_{ij} \sum_{k=1}^{p_{ij}} t_{ijk}$; $k_{ij} = \sum_{k=1}^{p_{ij}} t_{ijk}^{*2}$ e $\bar{y}_{ij.} = 1/p_{ij} \sum_{k=1}^{p_{ij}} y_{ijk}$. A variância de b_{ij} é dada por:

$$V(b_{ij}) = \sigma_\beta^2 + \frac{\sigma^2}{k_{ij}} = \sigma_\beta^2 + \sigma_{ij}^2. \quad (4.2.5)$$

A variância residual σ^2 pode ser estimada pela variância combinada:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \sum_{k=1}^{p_{ij}} (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.} - b_{ij} t_{ijk}^*)^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{p_{ij}} (p_{ij} - 2)} \quad (4.2.6)$$

o que implica $\hat{\sigma}_{ij}^2 = \hat{\sigma}^2 / k_{ij}$.

Para testar hipóteses sobre a inexistência de efeito de Tratamento, podemos considerar o seguinte modelo linear misto, que é um caso particular do modelo proposto por Diem e Liukkonen (1988):

$$\begin{aligned} b_{ij} &= \beta_i + \eta_{ij} \\ &= \beta + \alpha_i + \eta_{ij} \end{aligned} \quad (4.2.7)$$

com $\beta = \sum_{i=1}^g w_i \beta_i$, $\sum_{i=1}^g w_i \alpha_i = 0$, $w_i = \sum_{j=1}^{n_i} (\sigma_\beta^2 + \sigma_{ij}^2)^{-1} / \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (\sigma_\beta^2 + \sigma_{ij}^2)^{-1}$, α_i representa o efeito do i -ésimo tratamento e η_{ij} é um erro aleatório com distribuição NID($0, \sigma_\beta^2 + \sigma_{ij}^2$). O parâmetro β foi definido como uma média ponderada dos coeficientes médios dos g tratamentos, com pesos iguais ao inverso da variância dos b_{ij} , levando em conta a heterogeneidade dos b_{ij} ; isto é acreditamos mais naqueles perfis de respostas com menor variabilidade. Devido à heterogeneidade das variâncias dos b_{ij} , não devemos usar o método de mínimos quadrados para a estimação dos parâmetros. Em lugar disso, Diem e Liukkonen (1988) propõem um enfoque baseado no método de máxima verossimilhança; segundo o qual β , α_i e σ_β^2 são estimados através da maximização da função de verossimilhança dos b_{ij} considerando conhecida a variância σ^2 ; na realidade espera-se que o número de graus de liberdade seja suficientemente grande para que a estimativa (4.2.6) possa ser considerada fixa.

A função de verossimilhança dos b_{ij} é:

$$\begin{aligned} L(\beta, \alpha_i, \sigma_\beta^2; b_{ij}, \hat{\sigma}_{ij}^2) &= -\frac{n}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \log(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2) \\ &\quad - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{(b_{ij} - \beta - \alpha_i)^2}{\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2} \end{aligned}$$

com a restrição $\sum_{i=1}^g w_i \alpha_i = 0$.

Utilizando o método de multiplicadores de Lagrange com coeficiente λ para o termo da restrição, devemos resolver o seguinte sistema de equações:

$$\begin{aligned}\frac{\partial L}{\partial \beta} &= \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{(b_{ij} - \beta - \alpha_i)}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)} = 0 \\ \frac{\partial L}{\partial \alpha_i} &= \sum_{j=1}^{n_i} \frac{(b_{ij} - \beta - \alpha_i)}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)} - \lambda w_i = 0 \quad , \quad i = 1, 2, \dots, g \\ \frac{\partial L}{\partial \sigma_\beta^2} &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{(b_{ij} - \beta - \alpha_i)^2}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)^2} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{1}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)} = 0 \\ \frac{\partial L}{\partial \lambda} &= \sum_{i=1}^g w_i \alpha_i = 0\end{aligned}\tag{4.2.8}$$

Somando a segunda equação em i , e usando a primeira equação obtemos $\lambda = 0$, pois $\sum_{i=1}^g w_i > 0$. Note que as duas primeiras equações são equivalentes àsquelas obtidas ao minimizar a soma de quadrados dos erros utilizando o método de mínimos quadrados.

As soluções para β, α_i e σ_β^2 devem ser obtidas em forma iterativa a partir do seguinte sistema de equações, derivado de (4.2.8):

$$\begin{aligned}\beta^{(r+1)} &= \frac{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{(b_{ij} - \alpha_i^{(r)})/(\sigma_\beta^{2(r)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (\sigma_\beta^{2(r)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)^{-1}}}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{b_{ij}/(\sigma_\beta^{2(r)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (\sigma_\beta^{2(r)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)^{-1}}} \\ \alpha_i^{(r+1)} &= \frac{\sum_{j=1}^{n_i} \frac{(b_{ij} - \beta^{(r+1)})/(\sigma_\beta^{2(r)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)}{\sum_{j=1}^{n_i} (\sigma_\beta^{2(r)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)^{-1}}}{\sum_{j=1}^{n_i} \frac{b_{ij}/(\sigma_\beta^{2(r+1)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)}{\sum_{j=1}^{n_i} (\sigma_\beta^{2(r+1)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)^{-1}}} - \beta^{(r+1)}, \quad i = 1, 2, \dots, g-1 \\ \alpha_g^{(r+1)} &= - \sum_{i=1}^{g-1} \sum_{j=1}^{n_i} \frac{\alpha_i^{(r+1)}/(\sigma_\beta^{2(r+1)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (\sigma_\beta^{2(r+1)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)^{-1}} \\ \sigma_\beta^{2(r+1)} &= \frac{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{[n/(n-g)(b_{ij} - \beta^{(r+1)} - \alpha_i^{(r+1)})^2 - \hat{\sigma}_{ij}^2]/(\sigma_\beta^{2(r)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (\sigma_\beta^{2(r)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)^{-2}}}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (\sigma_\beta^{2(r)} + \hat{\sigma}_{ij}^2)^{-2}}\end{aligned}$$

onde $x^{(r)}$, $r = 0, 1, 2, \dots$, representa a estimativa de x na r -ésima iteração. A correção $n/(n-g)$ é sugerida por Morris (1983, Seção 5), para a obtenção de um estimador não viciado de σ_β^2 . Além disso o autor observa que dessa forma, o estimador $\hat{\sigma}_\beta^2$ é aproximadamente o estimador de máxima verossimilhança restrita. Note que ao aumentar o tamanho da amostra, a correção considerada se aproxima de 1.

Um valor inicial para σ_β^2 , pode ser obtido corrigindo a esperança da seguinte variância amostral, de forma de obter um estimador não viciado:

$$\frac{1}{(n-g)} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij} (b_{ij} - \bar{b}_{i.})^2, \quad (4.2.9)$$

onde $\bar{b}_{i.} = \sum_{j=1}^{n_i} (k_{ij} b_{ij}) / k_{i.}$, com $k_{i.} = \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij}$. Sob o modelo (4.2.7) a esperança de (4.2.9) (ver Apêndice B) é dada por:

$$\frac{1}{(n-g)} E \left[\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij} (b_{ij} - \bar{b}_{i.})^2 \right] = \frac{k_0}{(n-g)} \sigma_\beta^2 + \sigma^2, \quad (4.2.10)$$

onde $k_0 = k_{..} - \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij}^2 / k_{i.}$, com $k_{..} = \sum_{i=1}^g k_{i.} = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij}$. De (4.2.10) obtemos um valor inicial para σ_β^2 :

$$\sigma_\beta^{2(0)} = \frac{1}{k_0} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij} (b_{ij} - \bar{b}_{i.})^2 - \frac{(n-g)\hat{\sigma}^2}{k_0}. \quad (4.2.11)$$

O processo iterativo é implementado como segue:

- i) a partir de $\hat{\sigma}_{ij}^2$ e (4.2.11) obtemos uma primeira estimativa $\beta^{(1)}$ para β ; este valor junto com $\hat{\sigma}_{ij}^2$ e $\sigma_\beta^{2(0)}$ são usados para obter uma primeira estimativa $\alpha_i^{(1)}$ para α_i , $i = 1, 2, \dots, g$. As estimativas $\sigma_\beta^{2(0)}$, $\beta^{(1)}$, $\alpha_i^{(1)}$, $i = 1, 2, \dots, g$, são usadas para obter uma segunda estimativa para σ_β^2 ;
- ii) a partir da nova estimativa de σ_β^2 , repetimos o processo iterativo até a convergência das sequências: $(\beta^{(r)})$, $(\sigma_\beta^{2(r)})$, $(\alpha_i^{(r)})$, $i = 1, 2, \dots, g$.

No limite, as sequências acima nos dão os estimadores de máxima verossimilhança (considerando conhecida a variância $\hat{\sigma}^2$):

$$\begin{aligned} \hat{\beta} &= \beta^{(\infty)} \\ \hat{\alpha}_i &= \alpha_i^{(\infty)}, \quad i = 1, 2, \dots, g \\ \hat{\sigma}_\beta^2 &= \sigma_\beta^{2(\infty)}. \end{aligned}$$

Se o conjunto de dados é balanceado em relação ao tempo o processo converge em uma iteração e os estimadores obtidos coincidem com os de mínimos quadrados. Uma estimativa da matriz de covariância do vetor $\hat{\theta} = (\hat{\beta}, \hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2, \dots, \hat{\alpha}_{g-1})$ contendo os estimadores de máxima verossimilhança é obtida da inversa da matriz de informação (esperada) de Fisher, $I(\theta)$, avaliada nas estimativas de máxima verossimilhança. Para obter os elementos da matriz de informação é conveniente incorporar na função de verossimilhança, a restrição sobre os α_i . Nesse sentido temos que:

$$\sum_{i=1}^g w_i \alpha_i = 0 \Rightarrow \alpha_g = - \sum_{i=1}^{g-1} w_i^* \alpha_i, \quad (4.2.12)$$

onde $w_i^* = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} 1/(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)}{\sum_{j=1}^{n_g} 1/(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{gj}^2)}$. Consequentemente:

$$\begin{aligned} L(\beta, \alpha_i, \sigma_\beta^2; b_{ij}, \hat{\sigma}_{ij}^2) = & K - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \log(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2) - \frac{1}{2} \left[\sum_{j=1}^{n_1} \frac{(b_{1j} - \beta - \alpha_1)^2}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{1j}^2)} \right. \\ & \left. + \sum_{j=1}^{n_2} \frac{(b_{2j} - \beta - \alpha_2)^2}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{2j}^2)} + \dots + \sum_{j=1}^{n_g} \frac{(b_{gj} - \beta + \sum_{i=1}^{g-1} w_i^* \alpha_i)^2}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{gj}^2)} \right], \end{aligned}$$

onde K é uma constante.

Derivando $L(\beta, \alpha_i, \sigma_\beta^2; b_{ij}, \hat{\sigma}_{ij}^2)$ com respeito a β , α_i e σ_β^2 duas vezes obtemos:

$$\frac{\partial^2 L}{\partial \beta^2} = - \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{1}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)}$$

$$\frac{\partial^2 L}{\partial \beta \partial \alpha_i} = 0, \quad i = 1, 2, \dots, g-1$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 L}{\partial \alpha_i^2} &= - \sum_{j=1}^{n_i} \frac{1}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)} - w_i^{*2} \sum_{j=1}^{n_g} \frac{1}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)} \\ &= - \left[\sum_{j=1}^{n_i} \frac{1}{\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2} + \frac{\left(\sum_{j=1}^{n_i} 1/(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2) \right)^2}{\sum_{j=1}^{n_g} 1/(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{gj}^2)} \right] \end{aligned} \quad (4.2.13)$$

$$\frac{\partial^2 L}{\partial \alpha_i \partial \alpha_{i'}} = -w_i^* w_{i'}^* \sum_{j=1}^{n_g} \frac{1}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{gj}^2)} \quad i \neq i' = 1, 2, \dots, g-1$$

$$\frac{\partial^2 L}{\partial (\sigma_\beta^2)^2} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{1}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)^2} - \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{(b_{ij} - \beta - \alpha_i)^2}{(\sigma_\beta^2 + \hat{\sigma}_{ij}^2)^3}$$

$$\frac{\partial^2 L}{\partial \sigma_\beta^2 \partial \beta} = \frac{\partial^2 L}{\partial \sigma_\beta^2 \partial \alpha_i} = 0 \quad i = 1, 2, \dots, g-1$$

A esperança das derivadas segundas em (4.2.12) (considerando fixa a variância $\hat{\sigma}_{ij}^2$, $i = 1, 2, \dots, g$, $j = 1, 2, \dots, n_i$) nos dão os elementos da matriz de informação, de onde podem ser obtidas as variâncias dos estimadores de máxima verossimilhança.

Para fazer inferências sobre $\theta' = (\beta, \alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_{g-1})$, usamos as propriedades assintóticas dos estimadores de máxima verossimilhança (ver por exemplo, Lehmann, Seção 6.4); assintoticamente o vetor θ é consistente e eficiente e obedece a uma distribuição Normal multivariada $N_g(\theta, I^{-1}(\theta))$. A hipótese $H_{0C} : C\theta = 0$, onde C ($c \times g$) é uma matriz de constantes conhecidas e posto completo c , pode ser testada através da estatística de Wald:

$$W_c = \hat{\theta}' C' [C \hat{\Sigma}_{\hat{\theta}} C']^{-1} C \hat{\theta} \quad (4.2.14)$$

onde $\hat{\Sigma}_{\hat{\theta}} = I^{-1}(\hat{\theta}) = \text{diag}(\hat{V}(\hat{\beta}), \hat{V}(\hat{\alpha}_1), \dots, \hat{V}(\hat{\alpha}_{g-1}))$, que sob H_{0C} , tem distribuição assintótica χ^2 com c graus de liberdade. A hipótese de inexistência de efeito de Tratamentos pode ser testada a partir do vetor θ , se temos em conta a forma do modelo (4.2.7). De (4.2.12), a hipótese mencionada é equivalente à hipótese:

$$H_0 : \alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_{g-1} = - \sum_{i=1}^{g-1} w_i^* \alpha_i ,$$

que pode ser testada usando a matriz C ($(g-1) \times g$):

$$C = \begin{pmatrix} 0 & (1 + w_1^*) & w_2^* & \dots & w_{g-1}^* \\ 0 & w_1^* & (1 + w_2^*) & \dots & w_{g-1}^* \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & w_1^* & w_2^* & \dots & (1 + w_{g-1}^*) \end{pmatrix} \quad (4.2.15)$$

Hui e Berger (1983) apresentam uma outra estratégia para a análise dos coeficientes angulares b_{ij} , $i = 1, 2, \dots, g$, $j = 1, 2, \dots, n_i$, das retas ajustadas aos perfis individuais. Os autores consideram que b_{ij} tem distribuição NID($\beta_{ij}(t_{ij}), d_{ij}$), onde $d_{ij} = \sigma_{ij}^2 / \sum_{k=1}^{p_{ij}} (t_{ijk} - \bar{t}_{ij})^2$. Além disso, consideram que b_{ij} é uma estimativa só de $\beta_{ij}(t)$ no tempo t_{ij} , onde t_{ij} é calculado como em (2.3.2), de forma que se os perfis individuais $Y_{ij}(t)$ obedecerem a curvas quadráticas, então a velocidade instantânea, $\beta_{ij}(t_{ij})$, será igual ao coeficiente angular obtido ao ajustar uma reta aos pontos $(t_{ij1}, Y_{ij}(t_{ij1}))$, $\dots$, $(t_{ijp_{ij}}, Y_{ij}(t_{ijp_{ij}}))$. Ao contrário do enfoque de Diem e Liukkonen (1988), a estratégia bayesiana empírica de Hui e Berger (1983) permite que a variância residual em torno das retas individuais possa variar de unidade experimental para unidade experimental.

De forma equivalente ao Modelo de Efeitos Aleatórios, os autores especificam uma distribuição a priori para os $\beta_{ij}(t)$:

$$\beta_{ij}(t_{ij}) \sim \text{NID}(\mu(t_{ij}), \sigma_{\beta}^2)$$

onde $\mu(t_{ij})$ representa o valor da curva média populacional no tempo t_{ij} . Os parâmetros desta nova distribuição são estimados em forma iterativa a partir dos dados amostrais. Também consideram uma distribuição a priori (gama incompleta) para as variâncias residuais σ_{ij}^2 , cujos parâmetros são estimados usando uma combinação do método dos momentos e do método de máxima verossimilhança. A análise permite incorporar uma estrutura para a média populacional $\mu(t_{ij})$, que é determinada a partir de considerações físicas ou biológicas do fenômeno em estudo.

CAPÍTULO 5

EXEMPLOS NUMÉRICOS

Neste capítulo nos concentramos na ilustração dos métodos propostos através de dois conjuntos de dados. O primeiro corresponde ao **Exemplo 1.6** e apresenta uma estrutura balanceada em relação ao tempo com condições de avaliação não igualmente espaçadas. Na **Seção 5.1** analisamos esses dados através das técnicas Uni e Multivariada de Análise de Perfis e indicamos como a Análise Multivariada de Perfis pode ser realizada através do uso do pacote estatístico SOC (desenvolvido pelo NTIA/EMBRAPA); também aplicamos o Método de Diferenças Sucessivas descrito na **Seção 3.1.1** e construímos distintas medidas resumo. Mostramos como o uso da técnica de Mínimos Quadrados Ponderados Iterativamente (ver **Seção 4.2**) produz resultados semelhantes aos obtidos através de Análise de Variância Univariada. O segundo conjunto de dados corresponde ao **Exemplo 1.7**. Neste caso os dados apresentam uma estrutura desbalanceada em relação ao tempo. A análise é realizada através da técnica de Mínimos Quadrados Ponderados Iterativamente aplicada a medidas resumo obtidas a partir da redução de cada perfil de resposta individual ao coeficiente angular correspondente.

5.1 Análise de um exemplo com dados balanceados em relação ao tempo

A. Análise descritiva

O experimento descrito no **Exemplo 1.6** foi conduzido através de um delineamento com 4 blocos ao acaso, cada um com cinco unidades de investigação (ou *unidades experimentais*) constituída por 4 leitões (dois machos e duas fêmeas). As cinco unidades experimentais foram aleatoriamente alocadas aos seguintes cinco tratamentos caracterizados pelos níveis de proteína na dieta e pela suplementação ou não com aminoácidos:

- 1) 20 % de Proteína Bruta (PB);
- 2) 18 % de Proteína Bruta;
- 3) 16 % de Proteína Bruta;
- 4) 16 % de Proteína Bruta + L-Lisina (L);
- 5) 14 % de Proteína Bruta + L-Lisina + L-Treonina (T);

O peso dos leitões foi registrado de forma individual no momento inicial do ensaio e aos 7, 14 e 18 dias após seu início. Nestes períodos também foram registradas *para cada unidade experimental* outras três variáveis de interesse: quantidade de *ração fornecida* (em kg), *sobra de ração* (em kg) e *perda de ração* (em kg). Para cada unidade experimental foi obtido o peso médio por animal em cada tempo; estes pesos médios foram usados como respostas para a análise. Os dados são reproduzidos no **Apêndice C.1**. Na **Tabela 5.1.1** se encontram as médias e desvios padrões estimados por tratamento e tempo, e na **Figura 5.1.1** foram representados os perfis médios de respostas para cada tratamento.

Tabela 5.1.1: Estimativas das médias de peso vivo e respectivos desvios padrões estimados.

Tratamento (Dieta)	Média (kg) (Desvio padrão)				
	1	8	15	19	Total
1 (20 % PB)	10.10 (0.70)	14.99 (0.94)	19.16 (1.17)	22.02 (1.24)	16.57 (1.00)
2 (18 % PB)	10.11 (0.71)	14.69 (0.92)	18.51 (0.94)	21.72 (1.26)	16.26 (0.90)
3 (16 % PB)	10.07 (0.66)	13.80 (1.01)	17.46 (1.34)	19.99 (1.60)	15.33 (1.12)
4 (16 % PB+ L)	10.10 (0.72)	14.38 (1.00)	18.36 (1.34)	20.88 (1.44)	15.93 (1.08)
5 (14 % PB+ L+ T)	10.12 (0.66)	14.53 (1.00)	18.32 (1.50)	21.22 (1.76)	16.05 (1.22)

Figura 5.1.1: Perfis médios de resposta relativos ao Exemplo 1.6.

Essencialmente o objetivo do estudo está relacionado com a comparação dos tratamentos levando em consideração a evolução temporal do crescimento dos leitões e o aproveitamento da ração fornecida. Vale notar que não pretendemos fazer uma análise exaustiva do estudo e sim ilustrar as técnicas estatísticas apresentadas neste trabalho. Uma análise completa envolveria considerações de ordem econômica, agrônômica, etc., que certamente seriam levadas em conta pelo investigador.

B. Análise de perfis

Os modelos estatísticos para a análise de perfis são semelhantes aos formulados na Seção 1.1. Neste caso, porém, é necessário levar em conta a estrutura em blocos do planejamento. Denotamos por $\mathbf{y}'_{ij} = (y_{ij1}, y_{ij2}, \dots, y_{ijp})$ o vetor de respostas correspondentes ao i -ésimo tratamento no j -ésimo bloco, $j = 1, 2, \dots, r$, $i = 1, 2, \dots, g$ com y_{ijk} representando o peso médio por leitão na $(i-j)$ -ésima unidade experimental e no tempo t_k , $k = 1, 2, \dots, p$ (neste caso, $g = 5$, $r = 4$, $k = 4$). O modelo estatístico pode ser escrito como:

$$y_{ijk} = \mu_{ik} + \gamma_j + \delta_{ijk} \quad (5.1.1)$$

com $\sum_{j=1}^r \gamma_j = 0$, onde μ_{ik} representa a resposta média do i -ésimo tratamento no k -ésimo tempo, γ_j representa o efeito do j -ésimo bloco e δ_{ijk} é um erro com distribuição Normal. Note que neste modelo são consideradas nulas todas as interações entre blocos e os demais fatores (Tratamento e Tempo).

A análise multivariada foi realizada através das subrotinas MLM.AJU, MLM.HIP (Andrade et al, 1988) e MODLIN implementadas no módulo CM do SOC. A matriz de covariância estimada está indicada abaixo (os elementos abaixo da diagonal principal correspondem às correlações estimadas):

$$\begin{pmatrix} 0.002 & 0.004 & 0.005 & 0.004 \\ (0.188) & 0.277 & 0.396 & 0.385 \\ (0.136) & (0.929) & 0.657 & 0.585 \\ (0.128) & (0.882) & (0.869) & 0.689 \end{pmatrix} \quad (5.1.2)$$

Note que as variâncias estimadas aumentam com o tempo como geralmente acontece nesse tipo de estudo. O teste de esfericidade está relacionado com hipótese de que as observações repetidas no tempo são independentes, ou seja $H_0 : \mathbf{P} = \mathbf{I}_4$, onde $\mathbf{P}$ representa a matriz de correlação. Neste caso a hipótese de esfericidade deve ser rejeitada ($p=0.000$).

É interessante notar que a análise do modelo (5.1.1) pode ser realizada em duas etapas; a primeira envolve as comparações relacionadas com o fator Tempo e a segunda envolve as comparações globais de Tratamento. Essa divisão permite a utilização de programas padrão de MANOVA e ANOVA. Para efeito do teste das hipóteses relacionadas

com o fator Tempo e a segunda envolve as comparações globais de Tratamento. Essa divisão permite a utilização de programas padrão de MANOVA e ANOVA. Para efeito do teste das hipóteses relacionadas com o fator Tempo convem escrever o modelo (5.1.1) em forma matricial como:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\mu} + \mathbf{Z} + \boldsymbol{\delta}$$

onde $\mathbf{Y}$, $\mathbf{X}$ e $\boldsymbol{\delta}$ têm definições semelhantes às aquelas apresentadas em (1.1.6) e $\mathbf{Z} = \boldsymbol{\gamma} \otimes \mathbf{1}_g \mathbf{1}'_p$, com $\boldsymbol{\gamma}' = (\gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_r)$. O modelo acima pode ser transformado em um modelo da forma (1.1.6) fazendo:

$$\mathbf{Y}^* = \mathbf{Y} - \mathbf{Z} = \mathbf{X}\boldsymbol{\mu} + \boldsymbol{\delta}. \quad (5.1.3)$$

As hipóteses envolvendo o fator Tempo, em geral tem a forma:

$$H_0 : \mathbf{C}\boldsymbol{\mu}\mathbf{U} = \mathbf{0} \quad (5.1.4)$$

onde $\mathbf{C}$ ($c \times g$) é uma matriz conhecida com posto c , e $\mathbf{U}$ ($p \times (p-1)$) é uma matriz de contrastes com posto $(p-1)$:

$$\mathbf{U} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ -1 & 1 & \dots & 0 \\ 0 & -1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 1 \\ 0 & 0 & \dots & -1 \end{pmatrix}$$

Os testes de hipóteses da forma (5.1.4) envolvem a matriz de somas de quadrados e produtos cruzados devidos à hipótese nula, $\mathbf{H} = \mathbf{U}'\hat{\boldsymbol{\mu}}'\mathbf{C}'[\mathbf{C}(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{C}']^{-1}\mathbf{C}\hat{\boldsymbol{\mu}}\mathbf{U}$ e a matriz de somas de quadrados e produtos cruzados devidos ao erro $\mathbf{E} = \mathbf{U}'\mathbf{Y}^*[\mathbf{I} - \mathbf{X}(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}']\mathbf{Y}^*\mathbf{U}$, onde $\hat{\boldsymbol{\mu}} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{Y}^*$. Note que:

$$\mathbf{Y}^*\mathbf{U} = (\mathbf{Y} - \mathbf{Z})\mathbf{U} = \mathbf{Y}\mathbf{U} - \mathbf{Z}\mathbf{U} = \mathbf{Y}\mathbf{U}.$$

Consequentemente, esta etapa da análise pode ser realizada com as variáveis não transformadas (isto é, sem a inclusão do efeito de Blocos no modelo). Para testar a hipótese de inexistência de efeito de Tratamento foi usado o módulo MODLIN do SOC, pois como vimos na **Seção 3.2** (relação (3.2.11)) o teste desta hipótese é baseado no uso da média entre condições de avaliação como medida resumo. Para isso foi considerado um Modelo de Análise de Variância com um fator, em blocos, tendo a média entre condições de avaliação como variável resposta:

$$\bar{y}_{ij.} = \bar{\mu}_{i.} + \gamma_j + \bar{\delta}_{ij.} \quad , \quad j = 1, 2, \dots, r; \quad i = 1, 2, \dots, g$$

$$\text{com } \sum_{j=1}^r \gamma_j = 0, \text{ onde } \bar{\mu}_{i.} = 1/p \sum_{k=1}^p \mu_{ik} \text{ e } \bar{\delta}_{ij.} = 1/p \sum_{k=1}^p \delta_{ijk}.$$

Na **Tabela 5.1.2** estão os resultados obtidos da Análise Multivariada de Perfis. Há indicações de existência de diferenças entre Tratamentos ($p = 0.058$) e de inexistência de interação Tratamento $\times$ Tempo ($p \geq 0.356$). Há também evidências altamente significativas de efeito de Tempo ($p = 0.000$).

Tabela 5.1.2: Análise Multivariada de Perfis para os dados correspondentes à **Tabela 5.1.1**.

Hipóteses	Estatística do teste *		GL	Nível descritivo (P-value)
	F aprox.			
Esfericidade de P **	$\chi^2 = 35.74$		6	0.000
Interação	P = 0.70	1.14	12; 45	0.356
Tratamento x Tempo	H = 1.16	1.13	12; 35	0.368
($s = 3, v = 0, t = 5.5$)	W = 0.41			
	R = 0.46			
Tempo	P = 1.50	3.01	15; 45	0.002
($s = 3, v = 0.5, t = 5.5$)	H = 195.57	152.11	15; 35	0.000
	W = 0.00			
	R = 0.99			
Tratamento	F = 3.08		4; 12	0.058

* P= Pillai, H= Lawley-Hotelling, W= Wilks, R= Roy.

** Teste de esfericidade de Bartlett.

Os dados deste exemplo foram analisados também através do Modelo Misto de Análise de Variância usando o programa MANOVA do SPSS/PC+, e os resultados estão indicados na **Tabela 5.1.3**.

Tabela 5.1.3: Análise Univariada de Perfis para os dados correspondentes à Tabela 5.1.1.

Hipóteses	Estatística observada	GL	Níveis descritivos*			
			Circ.	Exato:F	GG	HF
Circularidade de Σ	$\chi^2 = 28.58$	5	0.000			
Interação						
Tratamento $\times$ Tempo	F = 2.19	12; 45		0.029	0.085	0.058
Tempo	F = 2171.67	3; 45		0.000	0.000	0.000
Tratamento	F = 3.08	4; 12		0.058		

* GG: correção de Greenhouse-Geisser ($\hat{\epsilon} = 0.484$); HF: correção de Huynh-Feldt ($\tilde{\epsilon} = 0.665$).

Utilizando o critério de Mauchly (1940), a hipótese de circularidade (ver relação (3.2.12)) deve ser rejeitada ($p=0.000$); no entanto ainda nesta situação é possível corrigir os graus de liberdade da distribuição F para obter testes aproximados (Greenhouse e Geisser, 1959; Huynh e Feldt, 1976). Os resultados relativos aos testes dos efeitos Tempo e Tratamento permitem confirmar as conclusões obtidas através da Análise Multivariada de Perfis; porém o nível descritivo observado para o teste da hipótese de inexistência de interação Tratamento $\times$ Tempo é bem menor que no caso multivariado sugerindo a existência deste efeito ($p \leq 0.085$). Isto pode ser confirmado pela inspeção da **Figura 5.1.1**. Note que a aparente interação Tratamento $\times$ Tempo observada nesta figura poderia ser detectada através da escolha de um teste mais adequado sob o modelo multivariado. Por exemplo, a hipótese de inexistência dessa interação poderia ser testada verificando se os coeficientes angulares das retas ajustadas aos perfis médios de respostas apresentam valores diferentes para os distintos tratamentos. Para isso, a matriz U em (5.1.4) teria a forma $U' = (-9.75, -2.75, 4.25, 8.25)$, correspondente ao polinômio ortogonal de grau 1 avaliado nos pontos 1, 8, 15 e 19. O nível descritivo observado neste caso ($p=0.089$), é mais compatível com aquele obtido para o teste da mesma hipótese na Análise Univariada de Perfis.

C. Métodos exploratórios e uso de medidas resumo

Nesta seção investigamos uma série de estratégias simples que poderiam ser utilizadas para a análise dos dados do **Exemplo 1.6**. Uma possível estratégia seria o uso das curvas de diferenças sucessivas descritas na **Seção 3.1**. Convém notar que em situações onde os tempos são igualmente espaçados poderia ser de interesse estudar as curvas de *diferenças sucessivas*, as quais são equivalentes às *curvas de velocidade média vs. tempo*. A aplicação de primeiras diferenças sobre o modelo (5.1.1) com μ_{ik} dado por (1.1.8) elimina os efeitos dos fatores ou covariadas que não mudam com o tempo, isto é:

$$\begin{aligned} y_{ijk}^* &= (y_{ij,k+1} - y_{ijk}) = (\beta_{k+1} - \beta_k + \alpha\beta_{i,k+1} - \alpha\beta_{ik}) + (\delta_{ij,k+1} - \delta_{ijk}) \\ &= \mu_{ik}^* + \delta_{ijk}^* \quad , \quad k = 1, 2, \dots, p-1 \end{aligned}$$

Embora no exemplo em estudo, as ocasiões de avaliação não estejam igualmente espaçadas foram construídas diferenças sucessivas com finalidade exploratória. A matriz de covariância estimada (os elementos abaixo da diagonal principal correspondem às correlações estimadas) é:

$$\begin{pmatrix} 0.264 & 0.122 & 0.042 \\ (0.609) & 0.512 & -0.009 \\ (0.180) & (-0.051) & 0.206 \end{pmatrix} .$$

As curvas de ganhos de peso estão representadas na **Figura 5.1.2**.

Figura 5.1.2: Curvas de ganhos de peso.

O teste de esfericidade foi realizado para ver se a transformação com diferenças sucessivas teve êxito em produzir dados não correlacionados. Note que para o caso de dados não transformados esta hipótese foi rejeitada em forma altamente significativa ($p = 0.000$, ver **Tabela 5.1.2**); os resultados observados neste caso são somente indicativos de uma possível falta de independência ($p = 0.068$). Admitindo independência ($\delta_{ijk}^* \sim \text{NID}(0, \sigma^2)$), poderíamos realizar uma Análise de Variância com dois fatores. Caso contrário, a análise poderia ser feita via Análise Univariada de Perfis, já que o teste da hipótese de circularidade não foi rejeitado ($p = 0.209$). Para efeito de ilustração realizamos uma ANOVA com dois fatores cujos resultados estão indicados na **Tabela 5.1.4**. A hipótese de inexistência de efeito de Tratamento é equivalente à hipótese H_{01} em (3.2.9); em consequência, o resultado observado ($p = 0.008$) nos permite concluir que há indicações de diferenças significativas entre os ganhos de peso totais dos tratamentos, e também de existência de interação Tratamento $\times$ Tempo nos perfis médios dos dados não transformados (originais).

Para determinar entre quais tratamentos existiam diferenças significativas com respeito ao ganho de peso total foi usado o procedimento de comparações múltiplas de Student-Newman-Keuls. Óbviamente numa análise com objetivos mais amplos outras comparações poderiam ter interesse. Por exemplo poder-se-ia verificar se existe um efeito linear da diminuição da quantidade de proteína no ganho de peso (para os tratamentos 1, 2 e 3), ou se a suplementação com aminoácidos consegue neutralizar um decréscimo na quantidade de proteína. Como resultado da análise de comparações múltiplas, foram identificados dois grupos homogêneos ($\alpha = 0.05$): um grupo formado pelos tratamentos 1, 2, 5 e 4 (em ordem decrescente com respeito ao ganho total diário médio observado) e um segundo grupo formado pelos tratamentos 5, 4 e 3. Pode-se concluir como consequência disto que existem diferenças significativas com respeito ao ganho de peso total entre os tratamentos 1 e 2, e o tratamento 3 (que tem o menor conteúdo de proteína bruta sem suplementação). A inexistência de interação Tratamento $\times$ Tempo ($p = 0.474$), indica que as curvas de ganhos são paralelas, ou em outras palavras que as diferenças entre os ganhos dos tratamentos será cada vez maior com o passar do tempo. Note também que a não rejeição desta hipótese, confirma a presença de interação Tratamento $\times$ Tempo entre os perfis médios de respostas dos dados originais (detectada anteriormente através da rejeição da hipótese de inexistência de efeito de Tratamento) Se os tempos estivessem igualmente espaçados, a inexistência do efeito de Tempo indicaria que os ganhos ou as velocidades médias de crescimento se manteriam constantes de período a período, que o crescimento no período se produziria com aceleração zero e também que os perfis médios de respostas da variável original poderiam ser representados por retas. Quando as ocasiões de avaliação não estão igualmente espaçadas, como neste caso, é difícil interpretar a hipótese de inexistência de efeito Tempo.

Tabela 5.1.4: Análise de Variância de dois fatores para os dados da **Tabela 5.1.1** transformados através de diferenças sucessivas.

Hipóteses	Estatística observada	GL	Nível descritivo (P-value)
$\Sigma_1 = \Sigma_2 = \dots = \Sigma_g = \Sigma$	$\chi^2=20.42$	24	0.673
Esfericidade de $\mathbf{P}$	$\chi^2= 7.13$	3	0.068
Circularidade de Σ	$\chi^2= 3.14$	2	0.209
Interação			
Tratamento $\times$ Tempo	F = 0.97	8; 45	0.474
Tempo	F =62.70	2; 45	0.000
Tratamento	F = 3.92	4; 45	0.008

Uma outra estratégia simples de análise consiste no uso de medidas resumo. Por exemplo se desejarmos avaliar a presença de interação Tratamento $\times$ Tempo, poderíamos escolher uma função que representasse adequadamente o comportamento dos perfis médios de respostas em relação ao tempo e testar se esta função apresenta valores significativamente diferentes para os tratamentos em consideração. Brown e Donnelly (1988) observam que com frequência (e especialmente quando se estuda o crescimento em períodos próximos ao nascimento ou desde a desmama e até maturidade) os indivíduos seguem trajetórias semelhantes aos perfis médios da **Figura 5.1.1**. Isto faz com que pareça razoável avaliar o comportamento dos perfis em relação ao tempo através de um contraste, como por exemplo o *ganho total* (2.2.6) ou o *coeficiente angular* de retas ajustadas aos perfis individuais. Como neste caso os tempos não estão igualmente espaçados, usamos a função $f(t_k) = t_k - \bar{t}$, $\bar{t} = 1/p \sum_{k=1}^p t_k$, $k = 1, 2, \dots, p$, para obter os polinômios ortogonais e calcular os coeficientes angulares dos perfis individuais através de (2.2.2). Exclusivamente para efeito de interpretação, em lugar de analisar o ganho total, foi avaliado o ganho médio diário. Na **Tabela 5.1.5** apresentamos estimativas destas medidas resumo para os cinco tratamentos além dos resultados da Análise de Variância correspondente. As duas medidas

escolhidas geram resultados semelhantes; a hipótese de que a média global é zero equivale à hipótese de inexistência de efeito de Tempo; os resultados são semelhantes aos obtidos nas Análises Uni e Multivariada de perfis. Como as medidas resumo escolhidas são contrastes, o termo que representa efeito de Blocos, não precisa ser incluído na análise. A hipótese rotulada com o nome “Tratamentos” refere-se à hipótese de igualdade dos contrastes para os g tratamentos. A rejeição desta hipótese implica a rejeição da hipótese de inexistência de interação Tratamento $\times$ Tempo. Os resultados observados para as medidas resumo ganho médio diário e coeficiente angular ($p = 0.078$ e $p = 0.089$ respectivamente), sugerem a existência dessa interação.

Tabela 5.1.5: Estatísticas descritivas e testes de hipóteses sobre as medidas resumo ganho diário médio e coeficiente angular.

Medidas Resumo	Tratamentos (Dietas)					Total
	1	2	3	4	5	
Ganho diário	0.662 (0.031)	0.645 (0.043)	0.551 (0.070)	0.616 (0.054)	0.616 (0.062)	0.615 (0.062)
Coef. angular	0.656 (0.033)	0.630 (0.038)	0.546 (0.067)	0.595 (0.053)	0.605 (0.063)	0.606 (0.060)

Valores entre parênteses indicam os desvios padrões.

Hipóteses	GL	Quadrado médio	Estatística * observada	Nível descritivo (P-value)
GANHO DIÁRIO				
Homog. variâncias	4		$\chi^2 = 1.84$	0.764
“Média” = 0	1; 15	7.5611	$F = 2624.60$	0.000
“Tratamentos”	4; 15	0.0075	$F = 2.60$	0.078
Erro	15	0.0029		
COEF. ANGULAR				
Homog. variâncias	4		$\chi^2 = 1.82$	0.768
“Média” = 0	1; 15	7.3530	$F = 2662.45$	0.000
“Tratamentos”	4; 15	0.0066	$F = 2.47$	0.089
Erro	15	0.0027		

Note que o teste da hipótese de inexistência de efeito de Tratamento equivale à hipótese (5.1.4) com $U' = (-9.75, -2.75, 4.25, 8.25)$ realizado através de Análise Multivariada de Perfis. Note também que embora a hipótese de inexistência de efeito de Tratamento para a medida ganho de peso diário médio seja igual à hipótese de inexistência de efeito Tratamento na Análise de Diferenças Sucessivas (ver **Tabela 5.1.4**), o nível descritivo observado neste último caso foi menor ($p = 0.008$). A diferença se deve ao fato que naquele caso supusemos erros independentes, o que implica que o quadrado médio residual foi calculado com um número de graus de liberdade maior.

Para continuar a análise seria conveniente usar medidas resumo que permitissem caracterizar o nível global de respostas dos tratamentos em todo o intervalo em estudo. Algumas medidas resumo adequadas para esta finalidade foram descritas na **Seção 2.1**. Ainda na presença de interação Tratamento $\times$ Tempo poderia ser adequado o uso da média entre condições de avaliação. Como neste caso os tempos não estão igualmente espaçados parece mais adequado o uso da média de funções contínuas definida em (2.1.1). Com fins de comparação foram utilizadas as duas medidas resumo. Na **Tabela 5.1.6** estão as estimativas das medidas resumo para os cinco tratamentos e os resultados da Análise de Variância realizada através do módulo MODLIN do SOC. Considerando os perfis médios como funções contínuas, a média dos mesmos foi obtida usando a regra de aproximação trapezoidal (ver relação (3.4.4)) para a aproximação das ASC_i , $i = 1, 2, \dots, g$. Os resultados obtidos para a média e média de uma função contínua foram semelhantes ($p = 0.058$ e $p = 0.074$), sugerindo a existência de diferenças globais entre os Tratamentos.

Tabela 5.1.6: Estatísticas descritivas e testes de hipóteses sobre as medidas resumo média e média de funções contínuas.

Medidas Resumo	Tratamentos (Dietas)					Total
	1	2	3	4	5	
Média	16.57 (1.00)	16.26 (0.90)	15.33 (1.11)	15.93 (1.08)	16.05 (1.22)	16.03 (1.04)
Média de funções contínuas	16.09 (0.98)	15.75 (0.88)	14.88 (1.08)	15.48 (1.06)	15.57 (1.16)	15.56 (1.01)

Valores entre parênteses indicam os desvios padrões.

Hipóteses	GL	Quadrado médio	Estatística * observada	Nível descritivo (P-value)
MÉDIA				
Homog. variâncias	4		$\chi^2=0.26$	0.992
Bloco	3; 12	4.613		
Tratamentos	4; 12	0.842	F =3.08	0.058
Erro	12	0.274		
MÉDIA DE FC				
Homog. variâncias	4		$\chi^2=0.23$	0.994
Bloco	3; 12	4.259		
Tratamentos	4; 12	0.788	F =2.81	0.074
Erro	12	0.280		

Como a experiência foi realizada em uma etapa de crescimento ativo dos animais, e finalizada antes que os animais atingissem o peso de venda a medida resumo Ponto Final poderia ser usada para investigar se no fim desta primeira etapa existe algum tratamento ou grupo de tratamentos que se destaque do resto. Os resultados obtidos para o Ponto Final estão na **Tabela 5.1.7**.

Tabela 5.1.7: Estatísticas descritivas e testes de hipóteses sobre a medida resumo Ponto Final.

Medidas Resumo	Tratamentos (Dietas)					Total
	1	2	3	4	5	
Ponto Final	22.02	21.72	19.99	20.88	21.22	21.17
	(1.24)	(1.26)	(1.60)	(1.44)	(1.76)	(1.50)

Valores entre parênteses indicam os desvios padrões.

Hipóteses	GL	Quadrado médio	Estatística * observada	Nível descritivo (P-value)
PONTO FINAL				
Homog. variâncias	4		$\chi^2=0.49$	0.974
Bloco	3; 12	8.088		
Tratamentos	4; 12	2.516	F =3.65	0.036
Erro	12	0.689		

Da **Tabela 5.1.7** se conclui que ao finalizar a experiência os tratamentos acumularam diferenças significativas ($p=0.036$) com respeito ao peso médio. Para ver entre quais tratamentos existiam diferenças significativas usamos o procedimento de comparações múltiplas de Student-Newman-Keuls, implementado no módulo COMPARA do SOC ($\alpha = 0.05$). Como na Análise dos Ganhos de Peso, outras comparações poderiam ser de interesse. Por exemplo poder-se-ia verificar se existe um efeito linear da diminuição da quantidade de proteína no ponto final (para os tratamentos 1, 2 e 3), ou em que medida a suplementação com aminoácidos consegue neutralizar um decréscimo na quantidade de proteína na dieta. Como resultado foram obtidos dois grupos de tratamentos homogêneos com respeito ao Ponto Final: um grupo formado pelos tratamentos 1, 2, 5 e 4 (em ordem decrescente com respeito ao Ponto Final médio observado), e outro grupo formado pelos tratamentos 2, 5, 4 e 3. Nesse caso uma conclusão razoável é que existem diferenças significativas só entre os tratamentos 1 e 3, isto é entre o tratamento que inclui 20 % de proteína bruta na dieta e o tratamento que reduz este nível ao 16 %, sem suplementação com aminoácidos.

Para efeito de complementação da análise, foram consideradas as outras três variáveis de interesse, descritas no começo do capítulo. A partir destas variáveis foram construídas duas medidas resumo:

$$CRDT = \frac{1}{18} \frac{(Rf - Sr3 - Pr)}{4}$$

$$CAT = \frac{CRDT}{\text{Ganho médio diário}}$$

onde *CRDT* representa o consumo de ração média diária no período total (em kg); *Rf* representa a ração fornecida (em kg); *Sr3* representa a sobra de ração no período 3 (em kg); *Pr* representa perda de ração, e *CAT* representa a conversão alimentar total, um índice que indica quanta ração o animal consumiu por dia para produzir uma unidade de ganho de peso médio diário. Na **Tabela 5.1.8** se encontram os resultados obtidos para essas duas medidas. Se conclui que embora não fossem detectadas diferenças significativas para o Consumo de Ração Médio ($p = 0.470$), observaram-se diferenças altamente significativas ($p = 0.002$) com respeito à Conversão Alimentar. Foi utilizado o procedimento Student-Newman-Keuls para identificar tratamentos homogêneos com respeito à conversão alimentar ($\alpha = 0.05$) e como resultado se observaram dois grupos significativamente diferentes: um grupo formado pelos tratamentos 1 e 2 e um grupo formado pelos tratamentos 4, 5 e 3 (neste caso os tratamentos estão ordenados em ordem crescente em relação ao valor da conversão alimentar média).

Tabela 5.1.8: Estatísticas descritivas e testes de hipóteses sobre as medidas Consumo de Ração Diário Médio e Conversão Alimentar Total.

Medidas Resumo	Tratamentos (Dietas)					Total
	1	2	3	4	5	
<i>CRDT</i>	1.061 (0.074)	1.070 (0.059)	1.005 (0.081)	1.058 (0.089)	1.099 (0.106)	1.059 (0.080)
<i>CAT</i>	1.601 (0.051)	1.660 (0.022)	1.832 (0.087)	1.767 (0.079)	1.785 (0.081)	1.729 (0.106)

Valores entre parênteses indicam os desvios padrões.

Hipóteses	GL	Quadrado médio	Estatística * observada	Nível descritivo (P-value)
CONSUMO RAÇÃO				
Homog. variâncias	4		$\chi^2=0.94$	0.918
Bloco	3; 12	0.0150		
Tratamentos	4; 12	0.0047	F =0.95	0.470
Erro	12	0.0049		

CONV. ALIMENTAR				
Homog. variâncias	4		$\chi^2=4.66$	0.326
Bloco	3; 12	0.0068		
Tratamentos	4; 12	0.0362	F =8.69	0.002
Erro	12	0.0042		

Para implementar a metodologia descrita na **Seção 4.2** (que envolve um procedimento iterativo através de mínimos quadrados ponderados iterativamente) foi desenvolvido um programa no módulo CM do SOC. Embora a estrutura de dados fosse balanceada em relação ao tempo, a medida resumo coeficiente angular foi analisada também usando a metodologia mencionada só para testar o programa. Como a estrutura é

balanceada em relação ao tempo as estimativas obtidas coincidem com as estimativas de mínimos quadrados da **Tabela 5.1.5**. Também por causa disto, os pesos w_i , $i = 1, 2, \dots, g$ considerados no modelo (4.2.7) são iguais a um e a matriz de contrastes (4.2.15) é igual à usada para testar inexistência de efeito de Tratamento através do módulo MODLIN (que emprega o método de mínimos quadrados), ou seja:

$$\begin{pmatrix} 0 & 2 & 1 & \cdots & 1 \\ 0 & 1 & 2 & \cdots & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 1 & 1 & \cdots & 2 \end{pmatrix}.$$

Os valores observados das estatísticas para os testes das hipóteses consideradas na **Tabela 5.1.5** foram $\chi^2 = 2662.45$ e $\chi^2 = 9.88$ respectivamente para o teste de que a média dos coeficientes angulares é zero e o teste de inexistência de efeito de Tratamento. Esses valores são iguais aos valores das estatísticas F multiplicados pelos graus de liberdade do numerador. Como neste caso a estatística de teste tem distribuição assintótica χ^2 , o nível descritivo observado para o teste da hipótese de inexistência de efeito de Tratamento ($p = 0.043$) foi menor que o obtido através da distribuição F .

Como conclusão convém destacar que os resultados das distintas análises foram semelhantes. A análise através de diferenças sucessivas indicou a rejeição da hipótese de inexistência de diferença entre os ganhos de peso totais ($p = 0.008$), indicando a existência de interação Tratamento $\times$ Tempo, porém a utilização desta estratégia fica limitada àqueles casos em que só se deseja obter conclusões sobre as curvas de ganhos de peso ou curvas de velocidades médias. O uso de medidas resumo se manifesta muito conveniente tanto para simplificação da análise quanto para a interpretação dos resultados. Da análise realizada segue-se que o conteúdo de proteína bruta afeta o crescimento dos leitões no intervalo de tempo considerado. Quando a redução no conteúdo de proteína bruta foi inferior a 18 % e não se realizou suplementação houve uma redução significativa no ganho de peso total, enquanto que a suplementação com aminoácidos às dietas com esse teor de proteína, permitiu incrementar o ganho de peso total a níveis semelhantes às dietas com alto conteúdo de proteínas. Embora não fossem detectadas diferenças significativas no consumo diário médio no período, os tratamentos 1 e 2 (com níveis de proteína bruta superior ou igual ao 18 %) apresentaram vantagens significativas com respeito aos tratamentos 3, 4 e 5, ao se considerar a conversão alimentar total.

5.2 Análise de um exemplo com dados desbalanceados em relação ao tempo

A Análise descritiva

Um dos objetivos do experimento descrito no **Exemplo 1.7** era verificar se a exposição dos nervos conectivos cerebro-viscerais a salinidades inferiores à salinidade de aclimação produziria variações da amplitude de potencial de ação composto, e se estas variações teriam o mesmo comportamento em relação às condições de avaliação para os três tratamentos considerados (três salinidades de aclimação). Com esse fim, os nervos dos mexilhões foram submetidos às salinidades testes especificadas na **Tabela 5.2.1**.

Tabela 5.2.1: Condições de avaliação (salinidades) para os tratamentos do **Exemplo 1.7**.

Tratamentos (Salinidades de aclimação)	Condições de avaliação (Salinidade)					
3.4 %	3.4 %	2.4 %	1.9 %	1.4 %	0.7 %	
2.4 %		2.4 %	1.9 %	1.4 %	0.7 %	
1.9 %			1.9 %	1.4 %	0.7 %	

Como se observa na **Tabela 5.2.1** este exemplo é representativo de uma situação em que a estrutura dos dados é desbalanceada devido ao planejamento escolhido. Além disso nem todos os nervos dos mexilhões submetidos a cada tratamento foram medidos nas salinidades testes especificadas na **Tabela 5.2.1** pelo que os dados são também incompletos. As medidas realizadas para cada nervo (em mV) estão indicados no **Apêndice C.2**, e na **Tabela 5.2.2** estão as médias e desvios padrões estimados para cada combinação tratamento/condição de avaliação, além do número de observações registrado em cada caso. Para facilitar a interpretação dos resultados (ver **Seção 4.1**), os valores da variável que define as condições de avaliação foram transformadas para: $t_{ijk} - t_{ij0}$, onde t_{ijk} representa o valor da k -ésima salinidade teste a que foi submetido o j -ésimo mexilhão no i -ésimo tratamento, e t_{ij0} representa a salinidade de aclimação correspondente, $j = 1, 2, \dots, n_i$, $i = 1, 2, \dots, g$.

Tabela 5.2.2: Estimativas das médias e desvios padrões da amplitude de potencial de ação composto.

Tratamento	Média (mV) (Desvio padrão)							
	Variação de salinidade em relação à salinidade de aclimação							
	-2.7 %	-2.0 %	-1.7 %	-1.5 %	-1.2 %	-1.0 %	-0.5 %	0 %
3.4 %	5.34 (2.08) (n=10)	7.04 (2.36) (n=14)		8.50 (2.14) (n=14)		10.50 (2.99) (n=14)		14.25 (3.10) (n=19)
2.4 %			3.72 (1.64) (n=13)			6.58 (1.81) (n=11)	8.36 (2.20) (n=14)	12.31 (2.89) (n=18)
1.9 %					5.01 (1.31) (n=14)		8.62 (2.55) (n=14)	11.74 (3.14) (n=17)

Os perfis médios estão representados na **Figura 5.2.1**.

Figura 5.2.1: Perfis médios de resposta relativos ao Exemplo 1.7.

Na **Figura 5.2.1** se observam dois grupos de tratamentos que apresentam perfis médios com comportamento diferente em relação ao tempo; um grupo formado pelo tratamento com salinidade de aclimação normal (3.4 %), e um outro grupo formado pelos tratamentos com salinidade de aclimação inferior à normal (1.9 % e 2.4 %), sendo as respostas médias deste segundo grupo inferiores às do primeiro grupo. Aparentemente todos os perfis apresentam uma forte tendência linear positiva e uma pequena tendência quadrática, também positiva.

B Análise de perfis

Neste caso para a análise de perfis é adequado o enfoque sugerido por Seigel (1976) (ver **Seção 2.3**). Com esse fim foram calculados os coeficientes angulares dos perfis de respostas correspondentes a cada mexilhão (através de mínimos quadrados). Na **Tabela 5.2.3** estão os coeficientes angulares médios e os respectivos desvios padrões correspondentes a cada tratamento e na **Figura 5.2.2** foram representadas estas quantidades em função da salinidade de aclimação.

Tabela 5.2.3: Estimativas dos coeficientes angulares médios e desvios padrões.

Medida resumo	Tratamentos (Salinidad)			
	3.4 %	2.4 %	1.9 %	Total
COEF. ANGULAR				
Média	3.966	6.353	6.294	5.495
Desvio padrão	(2.116)	(3.811)	(2.761)	(3.126)
Observações	19	18	17	54

Figura 5.2.2: Estimativas dos coeficientes angulares médios e dos respectivos desvios padrões.

Foi testada a hipótese de homogeneidade de variâncias através do teste de Bartlett e o resultado observado ($p = 0.053$) nos induz a suspeitar que as variâncias dos coeficientes angulares podem não ser iguais para todos os tratamentos. Para testar a hipótese de inexistência de efeito de Tratamentos, usamos a metodologia de Mínimos Quadrados Ponderados Iterativamente (ver **Seção 4.2**). No programa elaborado para implementar esta metodologia, o critério de parada do processo iterativo consiste em continuar as iterações até que o maior elemento do vetor $\mathbf{d}$ ($(g + 1) \times 1$) é menor que um certo valor ϵ , arbitrariamente pequeno; $\mathbf{d}$ é obtido como:

$$\mathbf{d}' = \left(\frac{|\beta^{(r+1)} - \beta^{(r)}|}{\sqrt{\sigma^{2(r+1)} + \hat{\sigma}^2}}, \frac{|\alpha_1^{(r+1)} - \alpha_1^{(r)}|}{\sqrt{\sigma^{2(r+1)} + \hat{\sigma}^2}}, \dots, \frac{|\alpha_{g-1}^{(r+1)} - \alpha_{g-1}^{(r)}|}{\sqrt{\sigma^{2(r+1)} + \hat{\sigma}^2}}, \frac{|\sigma_\beta^{2(r+1)} - \sigma_\beta^{2(r)}|}{\sqrt{\sigma^{2(r+1)} + \hat{\sigma}^2}} \right)$$

Para este exemplo a convergência do processo iterativo foi obtida após de 10 iterações ($\epsilon = 0.0005$), e os resultados observados estão na **Tabela 5.2.4**.

Tabela 5.2.4: Estimativas dos parâmetros relativos ao modelo (4.2.7) e testes de hipóteses sobre os coeficientes angulares.

Média Geral (β)	$\alpha_i, i = 1, 2, 3$	$\hat{V}(\hat{\theta} = (\hat{\beta}, \hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2)')$		
4.597	-0.932	0.0715	0	0
	0.730	0	0.0701	-0.0715
	0.249	0	-0.0715	0.1641

Hipóteses	Estatística Wald	GL	Nível descritivo (P-value)
Media ($\beta = 0$)			
$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$	295.494	1	0.0000
Igualdade de Tratamentos			
$\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3$			
$C = \begin{pmatrix} 0 & 3.64 & 1.58 \\ 0 & 2.64 & 2.58 \end{pmatrix}$	12.933	2	0.0016
$\alpha_1 = \alpha_2$			
$C = \begin{pmatrix} 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$	7.321	1	0.0068
$\alpha_1 = \alpha_3$			
$C = \begin{pmatrix} 0 & 3.64 & 1.58 \end{pmatrix}$	9.690	1	0.0018
$\alpha_2 = \alpha_3$			
$C = \begin{pmatrix} 0 & 2.64 & 2.58 \end{pmatrix}$	0.538	1	0.4634

A hipótese de que a média geral é nula é rejeitada ($p = 0.0000$) indicando a presença de tendência linear no perfil populacional médio. Há evidência altamente significativa ($p = 0.0016$) de diferenças entre os coeficientes angulares médios, o que implica a rejeição da hipótese de inexistência de interação Tratamento $\times$ Tempo. Ao rejeitar a hipótese de inexistência de efeito de Tratamento foram testadas hipóteses para pesquisar entre quais tratamentos existiam diferenças. Como resultado, foi possível reconhecer dois grupos de tratamentos homogêneos com respeito ao coeficiente angular médio; um grupo formado pelo tratamento 1 e um outro formado pelos tratamentos 2 e 3.

Da análise realizada se conclui que ao diminuir a salinidade (com respeito à salinidade de aclimação) os nervos cerebro-viscerais dos mexilhões apresentam uma diminuição do potencial de ação composto, sendo maior a taxa de diminuição para os nervos dos mexilhões submetidos a salinidades de aclimação menores que a normal (3.4 %).

5.3 Comentários finais

Nas Seções 5.1 e 5.2 foi possível exemplificar o uso de muitas das técnicas consideradas nos capítulos anteriores. Vimos como os objetivos do estudo, o conhecimento dos fenômenos envolvidos na pesquisa, as suposições dos modelos estatísticos e as características dos dados analisados determinaram possíveis caminhos ou estratégias de análise, muitas delas facilmente aplicáveis ainda que não se disponha de programas de computador específicos.

Na situação de dados balanceados em relação ao tempo, e em particular se o comportamento dos perfis pode ser caracterizado por umas poucas medidas resumo, tais como a média entre condições de avaliação e o coeficiente angular, então a análise se restringe à comparação destas medidas entre os tratamentos em estudo, sob suposições bem mais gerais que as requeridas para a aplicação das técnicas tradicionais (ver por exemplo a discussão no fim da Seção 3.2). O uso de medidas resumo pode ser mais adequado que as Análises Uni e Multivariada de Perfis, especialmente na situação em que as condições de avaliação estão separadas por intervalos de comprimento variável, já que estas últimas não levam em conta (em geral) o espaçamento entre as condições de avaliação. Na situação em que além de dispor de um conjunto de dados com estrutura balanceada em relação ao tempo, dispomos de condições de avaliação igualmente espaçadas, pode ser conveniente a Análise através de Diferenças Sucessivas (ver Seção 3.1). A interpretação dos resultados deve levar em conta, nesse caso, a transformação realizada.

Uma deficiência do uso de medidas resumo tais como contrastes é que a presença de dados perdidos faz com que a variância dos contrastes varie entre as unidades de investigação, como foi provado nas Seções 3.2 e 4.2. Ainda nesta situação existem análises que são adequadas, especialmente se o desbalanceamento não for muito grande; a Análise da Área sob a Curva é adequada para detectar efeito global de Tratamento, enquanto que a Análise de Distância entre as Curvas permite detectar efeito de Tratamento e/ou interação Tratamento $\times$ Tempo, embora esta última técnica não seja muito conveniente

para pesquisar a origem dessa interação. Em situações em que o desbalanceamento é grande podemos usar métodos não paramétricos. Uma outra alternativa, na situação em que se deseja ajustar os perfis individuais através de retas, é o uso do Método de Mínimos Quadrados Ponderados Iterativamente descrito na **Seção 4.2**, que foi implementado no módulo CM do SOC. Ao usar esta metodologia devemos ter presente a possibilidade de simplificar a análise e esclarecer a interpretação do fenômeno em estudo através de uma transformação adequada dos níveis que definem as condições de avaliação (como foi exemplificado na **Seção 4.1** e na análise do **Exemplo 1.7**).

Quando o fator que define os tratamentos tem níveis quantitativos o uso de medidas resumo tem uma vantagem adicional. Nesse caso é possível construir curvas para estudar a variação da medida resumo em relação aos níveis do fator em estudo (ver por exemplo a **Figura 5.2.2**). Uma outra vantagem está relacionada com a fase de elaboração ou escolha do planejamento envolvendo dados longitudinais. Na situação em que podemos especificar a priori os objetivos do estudo e esses objetivos se podem “traduzir ” na escolha de uma (s) medida (s) adequada (s), é possível planejar certas características do experimento, usando essas medidas. Por exemplo Schlesselman (1973 a e b) considera o caso em que o objetivo do estudo é determinar diferenças com respeito ao coeficiente angular. Nessa situação o autor explica como determinar o tamanho amostral, assim como a frequência e a duração do estudo. Berry (1974) também estuda o problema da determinação da frequência de observações e duração do estudo.

Em geral é improvável que se possa recomendar a adoção de um enfoque que se adapte a todas as circunstâncias. Em lugar disso, e como com frequência o interesse das pesquisas apresenta diversos aspectos que são importantes, a escolha de uma estratégia adequada de análise muitas vezes poderá incluir uma combinação das técnicas expostas.

APÊNDICE A

ANÁLISE ATRAVÉS DE MODELOS DE ALEATORIZAÇÃO

Neste apêndice provamos alguns resultados relacionados com a análise da Distância Entre as Curvas através de Modelos de Aleatorização (ver **Seção 3.5**). No **Apêndice A.1** se prova a relação (3.5.6); no **Apêndice A.2** se prova a relação (3.5.7), no **Apêndice A.3** se prova o fato de que sob a hipótese nula de inexistência de efeito de tratamento em um instante t , a soma de quadrados total, $T(t)$, é uma constante. Finalmente no **Apêndice A.4** se introduzem alguns aspectos relacionados com os procedimentos de comparações múltiplas.

Apêndice A.1: Prova da relação (3.5.6)

De (3.5.4) tem-se que:

$$\begin{aligned} E[E_{ij}(t)E_{i'j'}(u)] &= E\left[\sum_{l=1}^n D_{ijl}\epsilon_l(t) \sum_{l=1}^n D_{i'j'l}\epsilon_l(u)\right] \\ &= E\left[\sum_{l=1}^n \sum_{l'=1}^n D_{ijl}D_{i'j'l'}\epsilon_l(t)\epsilon_{l'}(u)\right] \end{aligned}$$

Para avaliar a esperança acima vamos considerar dois casos:

- i) $i = i'$ e $j = j'$, o que implica por (3.5.2) que $l = l'$;
- ii) $i = i'$, $j \neq j'$ ou $i \neq i'$, $j = j'$, ou $i \neq i'$, $j \neq j'$. Nos três casos $l \neq l'$.

No caso i), os termos da soma com $l \neq l'$ têm esperança zero; então:

$$\begin{aligned} E[E_{ij}(t)E_{ij}(u)] &= \sum_{l=1}^n \epsilon_l(t)\epsilon_l(u)E(D_{ijl}^2) = \frac{1}{n} \sum_{l=1}^n \epsilon_l(t)\epsilon_l(u) = \frac{(n-1)}{n} \sigma(t, u) \\ &= \left(\delta_{ii'}\delta_{jj'} - \frac{1}{n} \right) \sigma(t, u) . \end{aligned}$$

No caso ii), os termos da forma $E[D_{ijl}D_{i'j'l}\epsilon_l(t)\epsilon_l(u)]$ são nulos pois $l = l'$ só se $i = i'$ e $j = j'$. Então:

$$E[E_{ij}(t)E_{i'j'}(u)] = \sum_{l=1}^n \sum_{\substack{l'=1 \\ l' \neq l}}^n \epsilon_l(t)\epsilon_{l'}(u)E(D_{ijl}D_{i'j'l'}) ,$$

como $E(D_{ijl}D_{i'j'l'}) = 1/n(n-1)$, então:

$$E[E_{ij}(t)E_{i'j'}(u)] = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{l=1}^n \epsilon_l(t) \sum_{\substack{l'=1 \\ l' \neq l}}^n \epsilon_{l'}(u) .$$

Agora:

$$\sum_{l'=1}^n \epsilon_{l'}(u) = 0 = \epsilon_l(u) + \sum_{\substack{l'=1 \\ l' \neq l}}^n \epsilon_{l'}(u) ,$$

o que implica:

$$\sum_{\substack{l'=1 \\ l' \neq l}}^n \epsilon_{l'}(u) = -\epsilon_l(u) .$$

Do resultado acima:

$$E[E_{ij}(t)E_{i'j'}(u)] = -\frac{1}{n(n-1)} \sum_{l=1}^n \epsilon_l(t)\epsilon_l(u) = \left(\delta_{ii'}\delta_{jj'} - \frac{1}{n} \right) \sigma(t, u). \blacksquare$$

Apêndice A.2: Prova da relação (3.5.7)

Da Seção 3.5 temos que:

$$A(t) = \sum_{i=1}^g \frac{Y_{i.}^2(t)}{n_i} - \frac{Y_{..}(t)^2}{n} .$$

De (3.5.4):

$$Y_{i.}(t) = \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}(t) = n_i \mu(t) + n_i \alpha_i(t) + \sum_{j=1}^{n_i} E_{ij}(t)$$

o que implica:

$$\begin{aligned} \frac{Y_{i.}^2(t)}{n_i} &= n_i \mu^2(t) + \alpha_i^2(t) + 2\mu(t)n_i \alpha_i(t) + \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} E_{ij}^2(t) \\ &\quad + \frac{2}{n_i} \frac{n_i(n_i - 1)}{2} E_{i1}(t)E_{i2}(t) + \text{Duplo produtos} . \end{aligned}$$

Na igualdade acima existem $n_i(n_i - 1)/2$ termos distintos da forma $2/n_i E_{ij}(t)E_{ij'}(t)$, $j \neq j'$, porém todos eles têm a mesma esperança $-1/n \sigma^2(t)$; os duplo produtos que envolvem a variável $E_{ij}(t)$ e os termos fixos $\mu(t)$ ou $\alpha_i(t)$ não foram explicitados pois a esperança dos mesmos é zero. Então:

$$\begin{aligned} E \left[\sum_{i=1}^g \frac{Y_{i.}^2(t)}{n_i} \right] &= n\mu^2(t) + \sum_{i=1}^g n_i \alpha_i^2(t) + 2\mu(t) \sum_{i=1}^g n_i \alpha_i(t) + g \left(1 - \frac{1}{n} \right) \sigma^2(t) - (n-g) \frac{1}{n} \sigma^2(t) \\ &= n\mu^2(t) + \sum_{i=1}^g n_i \alpha_i^2(t) + 2\mu(t) \sum_{i=1}^g n_i \alpha_i(t) + (g-1) \sigma^2(t) . \end{aligned}$$

Para obter a esperança do termo $Y_{..}^2(t)/n$ fazemos:

$$Y_{..}(t) = n\mu(t) + \sum_{i=1}^g n_i \alpha_i(t) + \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} E_{ij}(t) ,$$

o que implica:

$$\begin{aligned} \frac{Y_{..}^2(t)}{n} &= n\mu^2(t) + n\bar{\alpha}^2(t) + 2\mu(t) \sum_{i=1}^g n_i \alpha_i(t) + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} E_{ij}^2(t) + \frac{1}{n} \frac{2n(n-1)}{2} E_{11}(t) \\ &\quad + E_{12}(t) + \text{Duplo produtos} , \end{aligned}$$

de onde:

$$E\left[\frac{Y_{..}^2(t)}{n}\right] = n\mu^2(t) + n\bar{\alpha}^2 + 2\mu(t) \sum_{i=1}^g n_i \alpha_i(t) .$$

Então:

$$E[A(t)] = E\left[\sum_{i=1}^g \frac{Y_i^2(t)}{n_i}\right] - E\left[\frac{Y_{..}^2(t)}{n}\right] = \sum_{i=1}^g n_i (\alpha_i(t) - \bar{\alpha}(t))^2 + (g-1)\sigma^2(t) . \blacksquare$$

Apêndice A.3: Prova de que sob a hipótese $H_0: \alpha_1(t) = \alpha_2(t) = \dots = \alpha_g(t) = 0$

a soma de quadrados $T(t)$ é constante.

Se a hipótese nula for verdadeira, o modelo estatístico para a amostra de n perfis de respostas aleatórios, é:

$$Y_{ij}(t) = \mu(t) + E_{ij}(t) .$$

Agora:

$$\begin{aligned} T(t) &= \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} [Y_{ij}(t) - \bar{Y}_{..}(t)]^2 = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \left[\mu(t) + E_{ij}(t) - \mu(t) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} E_{ij}(t) \right]^2 \\ &= \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \left[\sum_{l=1}^n D_{ijl} \epsilon_l(t) - \frac{1}{n} \sum_{l=1}^n \epsilon_l(t) \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} D_{ijl} \right]^2 . \end{aligned}$$

Como $\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} D_{ijl} = 1$ e $\sum_{l=1}^n \epsilon_l(t) = 0$, a expressão acima se reduz a:

$$T(t) = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \left[\sum_{l=1}^n D_{ijl} \epsilon_l(t) \right]^2 = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \sum_{l=1}^n D_{ijl}^2 \epsilon_l^2(t) + \text{Duplo produtos} .$$

Os duplo produtos acima têm a forma $D_{ijl} D_{ijl'} \epsilon_l(t) \epsilon_{l'}(t)$, $l \neq l'$. Como só um dos D_{ijl} pode ser igual a 1, para i e j fixos, o outro tem que ser igual a zero, o que implica que todos os duplo produtos são iguais a zero. Então:

$$T(t) = \sum_{l=1}^n \epsilon_l^2(t) \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} D_{ijl} = \sum_{l=1}^n \epsilon_l^2(t) = (n-1) \sigma^2(t) . \blacksquare$$

Apêndice A.4: Características gerais dos procedimentos de comparações múltiplas

Apresentamos em forma resumida as diferenças essenciais entre os procedimentos de comparações múltiplas na teoria Normal e na teoria de Aleatorização. O resumo está baseado nos artigos de Einot e Gabriel (1975), Begun e Gabriel (1981) e Petrondas e Gabriel (1983).

Na análise clássica de um planejamento com um fator, completamente casualizado, usamos os procedimentos de comparações múltiplas ao rejeitar a hipótese H_g de homogeneidade entre os g tratamentos. Os procedimentos de *comparações múltiplas simultâneas* (por exemplo os procedimentos de Tukey e de Scheffé) permitem fazer testes sobre contrastes de médias, em conjuntos, P , contendo $p = 2, 3, \dots, g$ médias. Para testar a hipótese de homogeneidade, H_p (isto é, igualdade de todas as médias no conjunto P), se usa alguma estatística:

$$T_P = T_p(\bar{y}_i, i \in P, S^2) ,$$

baseada nas p médias do conjunto P e na estimação da variância residual S^2 . Em geral, T_P é a amplitude estudentizada ou F. Os procedimentos de comparações múltiplas simultâneas comparam a estatística T_P com um mesmo valor crítico, V , que não depende do número de médias, p , da hipótese H_p . Este valor é derivado da relação:

$$\alpha = P_{H_g}(T_g > V) = P(T_g > V \mid H_g) ,$$

onde α representa o nível de significância (global) do procedimento. O teste da hipótese H_p é chamado α -crítico, se $T_P > V$; caso contrário é considerado α -não-crítico.

Outros testes de comparações múltiplas usados na teoria Normal são os testes de tipo *passo a passo* (stepwise). A diferença entre os procedimentos simultâneos descritos acima e os procedimentos passo a passo, está no fato que estes últimos comparam a estatística T_P com um valor crítico V_p , que depende do número de médias, p , envolvidas na hipótese H_p . Assim, um procedimento passo a passo requer a construção de $(g - 1)$ valores críticos para a comparação de g médias. Os valores críticos V_p são definidos através do nível de significância nominal:

$$\alpha_p = P_{H_p}(T_P > V_p) , \quad p = 2, 3, \dots, g .$$

O nome passo a passo é devido à forma particular com que são construídas as hipóteses:

- i) O primeiro passo corresponde ao teste de homogeneidade das g médias:
 - a) se $T_g \leq V_g$, H_g não é rejeitada o que implica a não rejeição de todas as hipóteses H_p ($p = 2, \dots, g-1$). O procedimento é terminado no primeiro passo, e não são necessários testes adicionais.
- ii) O segundo passo consiste no teste de homogeneidade de todos os subconjuntos contendo $p = g-1$ médias:
 - a) se $T_{g-1} \leq V_{g-1}$, tanto a hipótese H_p (com $g-1$ médias) como todas as hipóteses de homogeneidade de subconjuntos das $g-1$ médias não são rejeitadas;
 - b) se $T_{g-1} > V_{g-1}$, a hipótese H_p é rejeitada. Se todas as hipóteses envolvendo $p = g-2$ médias apresentam suas médias contidas em hipóteses não rejeitadas, o procedimento finaliza no segundo passo; caso contrário seguimos com o passo:
- iii) os testes continuam passo a passo sempre que permaneçam conjuntos de médias que não estejam contidos em hipóteses de homogeneidade (envolvendo conjuntos maiores) não rejeitadas.

Neste ponto convém esclarecer que os níveis α_p são denominados *nominais* porque a hipótese H_p não é necessariamente rejeitada quando $T_p > V_p$, pois do procedimento acima se conclui que H_p poderia ser não rejeitada, embora $T_p > V_p$, se para alguma hipótese envolvendo um conjunto $R \supset P$ de médias tivéssemos $T_r \leq V_r$. Assim, o nível de significância verdadeiro do teste estará próximo ao nível nominal, e sempre será menor ou igual àquele. Quando $p = g$ o nível de significância (verdadeiro) é igual a α_p . Nesse caso, a ocorrência do evento $T_g > V_g$ é claramente uma condição suficiente para rejeitar H_g . Simbolicamente:

$$\begin{aligned}\alpha_g &= \alpha = P_{H_g}(T_g > V_g) \\ &= P(\text{rejeitar ao menos uma hipótese dado que todas} \\ &\quad \text{as hipóteses são verdadeiras}).\end{aligned}$$

Como advertem Einot e Gabriel (1975), o nível de significância α (e não os níveis α_p) deve ser usado como uma medida da probabilidade de erro tipo I do procedimento passo a passo. Existe, porém um método, conhecido com o nome de Student-Newman-Keuls, cuja probabilidade de erro tipo I, pode exceder α . Este método trabalha com níveis de significância nominais iguais a α_p , $p = 2, \dots, g$. Um outro procedimento passo a passo é o de Ryan, o qual tem níveis de significância nominais dados por $\alpha_p = 1 - (1 - \alpha)^{p/g}$, $p = 2, \dots, g$. Einot e Gabriel (1975) provam que o procedimento Student-Newman-Keuls é uniformemente mais poderoso que o procedimento Ryan, porém é considerado inaceitável pelo fato de apresentar em certas condições uma probabilidade de erro tipo I maior que α .

Dizemos que um procedimento passo a passo é *fechado* se a família de hipóteses testadas é fechada sob interseção. Isto é, como um procedimento passo a passo permite decidir sobre hipóteses H_p , para conjuntos, P , contendo p médias, $p = 2, \dots, g$, o procedimento torna-se fechado se permite decidir também sobre todas as hipóteses da forma $H_{p_1, \dots, p_k} \equiv H_{p_1} \cap H_{p_2} \cap \dots \cap H_{p_k}$, para todos os conjuntos $\{P_1, P_2, \dots, P_k\}$, de $p_1, p_2, \dots, p_k$ médias. Begun e Gabriel (1983) apresentam uma modificação do teste de Student-Newman-Keuls através de uma família fechada, logrando limitar a probabilidade de erro tipo I por α . O teste modificado ainda apresenta-se uniformemente mais poderoso que o teste de Ryan.

Devido à semelhança dos resultados obtidos com a teoria Normal e a teoria de Aleatorização, muitos autores (por exemplo, Miller, 1981) propuseram extensões “naturais” dos métodos de comparações múltiplas para serem usadas na análise de aleatorização. Petrondas e Gabriel (1983) destacam que os testes propostos não são válidos, já que suas probabilidades de erro tipo I não estão sempre limitadas pelos seus níveis de significância nominais. Estes autores comentam, por exemplo, que para testar uma hipótese do tipo H_g , de igualdade entre as g médias, devemos considerar que todas as permutações (formas de distribuir as unidades de investigação entre os g tratamentos) são igualmente prováveis, enquanto que para uma hipótese H_p ($p < g$) de homogeneidade de p médias de um subconjunto P , teríamos que considerar só um subconjunto de permutações com igual probabilidade. Em consequência não existe uma relação simples entre os percentis de uma estatística na distribuição sob a hipótese H_g e na distribuição sob H_p . Petrondas e Gabriel (1983) indicam que o ponto que deixa uma área de 0.05 em uma distribuição derivada da análise de aleatorização sob uma hipótese do tipo H_2 (comparação de pares de médias), pode ser ainda maior que o ponto que deixa uma área de 0.05 na distribuição sob uma hipótese H_g ($g > 2$).

APÊNDICE B

ANÁLISE DE COEFICIENTES ANGULARES EM FORMA ITERATIVA

Prova de (4.2.9)

$$\frac{1}{(n-g)} \mathbb{E} \left[\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij} (b_{ij} - \bar{b}_{i.})^2 \right] = \frac{1}{(n-g)} \mathbb{E} \left[\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij} b_{ij}^2 - \sum_{i=1}^g k_{i.} \bar{b}_{i.}^2 \right]$$

Substituindo b_{ij} pela sua expressão, segundo o modelo (4.2.7) temos:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{(n-g)} \mathbb{E} \left[\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij} (\beta_i + \eta_{ij} + \epsilon_{ij})^2 \right] - \frac{1}{(n-g)} \mathbb{E} \left[\sum_{i=1}^g \frac{1}{k_{i.}} \left(\sum_{j=1}^{n_i} k_{ij} (\beta_i + \eta_{ij} + \epsilon_{ij}) \right)^2 \right] \\ &= \frac{1}{(n-g)} \left[k_{..} \sigma_\beta^2 - \sigma_\beta^2 \sum_{i=1}^g \frac{1}{k_{i.}} \sum_{j=1}^{n_i} k_{ij}^2 + (n-g) \sigma^2 \right] \\ &= \frac{\sigma_\beta^2}{(n-g)} \left[k_{..} - \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{k_{ij}^2}{k_{i.}} \right] + \sigma^2 \\ &= \frac{k_0}{(n-g)} \sigma_\beta^2 + \sigma^2 \quad \blacksquare \end{aligned}$$

onde $k_0 = k_{..} - \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} \frac{k_{ij}^2}{k_{i.}}$.

APÊNDICE C

DADOS DOS EXEMPLOS NUMÉRICOS

Neste apêndice apresentamos os dados dos **Exemplos 1.6** e **1.7** que foram analisados nas **Seções 5.1** e **5.2**.

Apêndice C.1: Dados do Exemplo 1.6

As variáveis estudadas são listadas a seguir:

- Obs: número da unidade de investigação (UI), 1, 2, ..., 20;
- Trat: número do tratamento, 1, 2, ..., 5;
- Bl: número do bloco, 1, 2, ..., 4;
- P_0 : peso inicial médio dos leitões de cada UI (em kg);
- P_1 : peso médio no oitavo dia (em kg);
- P_2 : peso médio no decimo quinto dia (em kg);
- P_3 : peso médio no decimo nono dia (em kg);
- Rf: ração fornecida nos períodos 1, 2 e 3 (em kg);
- Pr: perda de ração nos períodos 1, 2 e 3 (em kg);
- Sr₃: sobra de ração no período 3 (em kg).

Obs	Trat	Bl	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	Rf	Pr	Sr ₃
1	1	1	10.750	16.075	20.275	23.225	86.0	36.0	2.0
2	1	2	10.425	15.050	19.550	22.650	82.0	25.0	2.8
3	1	3	9.825	15.050	19.300	21.850	84.0	19.0	2.3
4	1	4	9.275	13.775	17.525	20.375	81.0	10.0	11.2
5	2	1	10.875	14.950	18.425	22.300	82.0	32.0	3.3
6	2	2	10.450	15.650	19.725	22.575	86.0	31.0	3.0
7	2	3	9.850	14.700	18.475	22.150	86.0	15.0	3.4
8	2	4	9.250	13.450	17.425	19.850	81.0	21.0	7.1
9	3	1	10.825	15.275	19.475	22.325	84.0	14.0	2.9
10	3	2	10.375	13.325	16.775	18.825	69.5	20.0	2.1
11	3	3	9.725	13.575	16.850	19.725	85.0	19.0	11.3
12	3	4	9.350	13.025	16.750	19.075	85.7	39.0	9.3
13	4	1	10.875	15.850	20.250	23.025	96.0	39.0	7.5
14	4	2	10.450	14.000	17.700	20.350	85.0	24.0	12.6
15	4	3	9.800	14.050	18.275	20.125	84.0	12.0	5.4
16	4	4	9.250	13.625	17.200	20.025	81.0	19.0	6.4
17	5	1	10.850	15.300	19.575	22.975	87.0	27.0	2.6
18	5	2	10.450	15.400	19.600	22.375	96.2	24.0	6.4
19	5	3	9.850	14.100	17.425	20.325	86.0	18.0	6.0
20	5	4	9.350	13.325	16.675	19.200	78.6	18.0	7.6

Apêndice C.2: Dados do Exemplo 1.7

As variáveis usadas na análise são listadas a seguir:

Obs: número da unidade de investigação, 1, 2, ..., 54;

Trat: número do tratamento, 1, 2, 3;

y_{27} : potencial de ação composto (PAC, em mV) quando a redução da salinidade teste com respecto à salinidade de aclimação foi de 2.7 % ;

y_{20} : PAC quando a redução de salinidade foi de 2.0 % ;

y_{17} : PAC quando a redução de salinidade foi de 1.7 % ;

y_{15} : PAC quando a redução de salinidade foi de 1.5 % ;

y_{12} : PAC quando a redução de salinidade foi de 1.2 % ;

y_{10} : PAC quando a redução de salinidade foi de 1.0 % ;

y_5 : PAC quando a redução de salinidade foi de 0.5 % ;

y_0 : PAC na salinidade de aclimação;

[illegible]

Obs	Trat	y ₂₇	y ₂₀	y ₁₇	y ₁₅	y ₁₂	y ₁₀	y ₅	y ₀
31	2			4.2			4.6	6.0	12.0
32	2			2.0			4.6	8.4	10.4
33	2			7.2			8.8	10.6	13.0
34	2						8.0	8.8	11.2
35	2			4.8			8.8	10.2	12.0
36	2			3.2			5.6	10.0	12.0
37	2							4.8	14.0
38	3							5.0	8.4
39	3					2.8		7.2	15.0
40	3					5.3		8.4	15.0
41	3					4.0		7.0	11.0
42	3					4.4			6.4
43	3							9.6	12.8
44	3					4.5			10.6
45	3					6.4		11.0	15.0
46	3					5.6		10.4	11.0
47	3					7.2		13.0	16.0
48	3					6.8		11.5	16.5
49	3					6.0		9.6	10.0
50	3					4.8		9.6	14.0
51	3					5.2		8.4	11.6
52	3							4.2	10.8
53	3					3.2		5.8	7.8
54	3					4.0			7.6

BIBLIOGRAFIA

- Andrade, D. F., Moura, M. F. e Ternes, S. (1988)** . Uso do SOC na análise de modelos lineares multivariados. *Comunicado Técnico CT-NTIA-8805* (NTIA/ EMBRAPA). Caixa Postal 5010, CEP 13081, Campinas, SP.
- Andreoni, S. (1989)** . *Modelos de efeitos aleatórios para análise de dados longitudinais não balanceados em relação ao tempo*. Dissertação de Mestrado. Dep. Estatística, IME-Universidade de São Paulo.
- Bartlett, M. S. (1937)** . Some examples of statistical methods of statistical methods of research in agriculture and applied biology. *Journal of the Royal Statistical Society*, Supplement IV, 137-183.
- Batschelet, E. (1966)** . Problems in analysing time series data (Abstracts). *Biometrics* 22, 943.
- Batschelet, E. (1975)** . *Introdução à Matemática para Biocientistas*. Rio de Janeiro: Interciência.
- Begun, J. M. and Gabriel, R. K. (1981)** . Closure of the Newman-Keuls multiple comparisons procedures. *Journal of the American Statistical Association* 76, 241-245.
- Berger, M. P. F. (1986)** . A comparisons of efficiencies of longitudinal and cross-sectional designs. *Journal of Educational Statistics* 11, 171-181.
- Berk, K. (1987)** . Computing for incomplete repeated measures. *Biometrics* 43, 385-398.

- Berry, G. (1974) . Longitudinal observations, their usefulness and limitations with special reference to the forced expiratory volume. *Bulletin de Physio-pathologie respiratoire* 10, 643-655.
- Bickel, P. J. and Doksum, K. A. (1977) . *Mathematical Statistics*. San Francisco: Holden-Day.
- Bliss, C. I. (1970) . *Statistics in Biology*. V. II. New York: McGraw-Hill.
- Box, G. E. P. (1950) . Problems en the analysis of growth and wear curves. *Biometrics* 6, 362-389.
- Brown, G. H. and Donnelly, J. B. (1988) . A note on comparing growth rates of animals between groups. *Biometrics* 44, 985-993.
- Bryant, E. C. (1983) . *Area-Under-the-Curve Analysis and Other Analysis Strategies for Repeated Measures Clinical Trials*. Dissertação de doutorado. Department of Biostatistics, University of North Carolina at Chapel Hill.
- Bryant, E. C. and Gillings, D. (1985) . Statistical analysis of longitudinal repeated measures designs. In: *Biostatistics: Statistics in Biomedical, Public Health and Environmental Sciences*. Ed P. K. Sen, Amsterdam: North Holland, 251-283.
- Cochran, W. G. (1939) . Long-term agricultural experiments. *Journal of the Royal Statistical Society Supplement* 6, 104-148.
- Conte, S. D. (1965) . *Elementary numerical analysis*. New York: McGraw-Hill.
- Cook, N. R. and Ware, J. H. (1983) . Design and analysis methods for longitudinal research. *Annual Review of Public Health* 4, 1-23.
- Dielman, T. E. (1983) . Pooled cross-sectional and time series data: A survey of current statistical methodology. *The American Statistician* 37, 111-122.
- Diem, J. E. and Liukkonen, J. R. (1988) . A comparative study of three methods for analysing longitudinal pulmonary function data. *Statistics in Medicine* 7, 19-28.
- Donner, A. (1984) . Linear regression analysis with repeated measurements. *Journal of Chronic Diseases* 37, 441-448.
- Einot, I. and Gabriel, K. R. (1975) . A study of the power of several methods of multiple comparisons. *Journal of the American Statistical Association* 70, 574-583.

- Elston, R. C. (1964) . On estimating time- response curves. *Biometrics* 20, 643-647.
- Elston, R. C. and Grizzle, J. E. (1962) . Estimation of time-response curves and their confidence bands. *Biometrics* 18, 148-159.
- Fisher, R. A. and Yates, F. (1963) . *Statistical Tables: for Biological Agricultural and Medical Research*. (6. ed.). Edinburgh: Oliver and Boyd.
- Goldstein, H. (1979) . *The Design and Analysis of Longitudinal Studies*. London: Academic Press.
- Gould, A. L. (1980) . A new approach to the analysis of clinical drug trials with withdrawals. *Biometrics* 36, 721-727.
- Graybill, F. A. (1976) . *Theory and Application of the Linear Model*. Massachusetts: Duxbury Press.
- Greenhouse, S. W. and Geisser, S. (1959) . On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika* 24, 94-112.
- Guire, K. E. and Kowalski, C. J. (1979) . Mathematical description and representation of developmental change functions in the intra and interindividual levels. In: *Longitudinal Research in the Study of Behavior and Development*. Nesselroade e Baltes eds. New York: Academic Press.
- Hoel, P. G., Port, S. C. and Stone, P. G. (1972) . *Introduction to stochastic processes*. Boston: Houghton Mifflin.
- Hui, S. L. and Berger, J. O. (1983) . Empirical Bayes estimation of rates in longitudinal studies. *Journal of the American Statistical Association* 78, 753-760.
- Huynh, H. and Feldt, L. S. (1976) . Estimation of the Box correction for degrees of freedom from sample data in randomized block and split-plot designs. *Journal of Educational Statistics* 1, 69-82.
- Jennrich, R. I. and Schluchter, M. D. (1986) . Unbalanced repeated measures models with structured covariance matrices. *Biometrics* 42, 805-820.
- Johnson, R. A. and Wichern, D. W. (1982) . *Applied Multivariate Statistical Analysis*. New Jersey: Prentice- Hall.

- Joosens, J. V. and Brems-Heyns, E. (1975) . High power polynomial regression for the study of distance, velocity and acceleration of growth. *Growth* 39, 535-551.
- Kempthorne, O. (1955) . The randomization theory of experimental inference. *Journal of the American Statistical Association* 50, 946-967.
- Keown, J. F., Everett, R. W., Empet, N. B. and Wadell, L. H. (1986) . Lactation curves. *Journal of Dairy Sciences* 69, 769-781.
- Kleinbaum, D. G. (1973 a) . Testing linear hypothesis in generalized multivariate linear models. *Communications in Statistics* 1, 433-457.
- Kleinbaum, D. G. (1973 b) . A generalization of the growth curve model which allows missing data. *Journal of Multivariate Analysis* 3, 117-124.
- Koch, G. G., Elashoff, J. D. and Amara, I. A. (1986) . Repeated measurements-Design and analysis. *Encyclopedia of Statistical Sciences V. 8*, Johnson, N. L. e Kotz, S. (ed.) New York: Wiley, 46-73.
- Koch, G. G., Amara, I. A., Stokes, M. A. and Gillings, D. B. (1980) . Some views on parametric and non-parametric analysis for repeated measurements and selected bibliography. *International Statistical Review* 48, 249-265.
- Koch, G. G., Amara, I.A., Carr, G., Hirsh, M. G. and Marques, E. (1985). The interface between analysis strategies and design structure in repeated measures studies. *Proceedings of Statistical Computing Section, American Statistical Association*, 19-28.
- Kokoska, C. J. and Johnson, L. B. (1987) . A comparison of statistical techniques for analysis of growth curves. *Growth* 51, 261-269.
- Kowalski, C. J. and Guire, K. E. (1974) . Longitudinal data analysis. *Growth* 38, 131-169.
- Laird, N., Lange, N. and Stram, D. (1987) . Maximum likelihood computations with repeated measures: Application of the EM algorithm. *Journal of the American Statistical Association* 82, 97-105.
- Lavange, L. M. and Helms, R. W. (1983) . The analysis of incomplete longitudinal data with time series covariance structures. Artigo apresentado no Joint Statistical Meetings, Toronto, Canada.

- Lehmann, E. L. (1983) . *Theory of Point Estimation*. New York: Wiley.
- Little, R. J. A. (1988) . Commentary. *Statistics in Medicine* 7, 347–355.
- Louis, T. A. (1988) . General methods for analysing repeated measures. *Statistics in Medicine* 7, 29–45.
- Louis, T. A., Robins, J., Dockery, D. W., Spiro III, A. and Ware, J. H. (1986). Explaining discrepancies between longitudinal and cross-sectional models. *Journal of Chronic Diseases* 39, 831–839.
- Louis, T. A. and Spiro, A. (1986) . Fitting and assessing first- order auto-regressive models with covariates. *Technical Report*. Departament of Biostatistics, Harvard School of Public Health.
- Marks, E. (1968) . Some profile methods useful with singular covariance matrices. *Psychological Bulletin* 70, 179–184.
- Mauchly, J. M. (1940) . Significance test for sphericity of normal n -variate distribution. *Annals of Mathematical Statistics* 11, 204–209.
- McMahan, C. A. (1981) . An index of tracking. *Biometrics* 37, 447–455.
- Miller, R. G. (1981) . *Simultaneous Statistical Inference*. (2. ed.). New York: Springer-Verlag.
- Morris, C. N. (1983) . Parametrical empirical Bayes inference: Theory and applications. *Journal of the American Statistical Association* 78, 47–65.
- Morrison, D. F. (1970) . The optimal spacing of repeated measurements. *Biometrics* 26, 281–290.
- Morrison, D. F. (1976) . *Multivariate Statistical Methods* (2. ed.). New York: McGraw-Hill.
- Neter, J., Wasserman, W. and Kutner, M. H. (1985) . *Applied Linear Statistical Models* (2. Ed.). Illinois: Irwin.
- Petronidas, D. A. and Gabriel, R. K. (1983) . Multiple comparisons by rerandomization test. *Journal of the American Statistical Association* 78, 949–957.

- Pruitt, K. M., DeMuth, R. E. and Turner, M. E. Jr. (1979) . Practical application of generic growth theory and the significance of the growth curve parameters. *Growth* 43, 19–35.
- Rao, C. R. (1958) . Some statistical methods for comparison of growth curves. *Biometrics* 14, 1–17.
- Rosner, B. and Muñoz, A. (1988) . Autoregressive modelling for the analysis of longitudinal data with unequally spaced examinations. *Statistics in Medicine* 7, 59–71.
- Rowell, J. G. and Walters, D. E. (1976) . Analysing data with repeated observations on each experimental unit. *Journal of Agricultural Science* 87, 423–432.
- Salsburg, D. (1981) . Development of statistical analysis for single dose bronchodilators. *Controlled Clinical Trials* 2, 305–317.
- Schaie, K. W. (1965) . A general model for the study of developmental problems. *Psychological Bulletin* 64, 92–107.
- Scheffé, H. (1959) . *The Analysis of Variance*. New York: Wiley.
- Schlesselman, J. J. (1973) . Planning a longitudinal study: I. Sample size determination. *Journal of Chronic Diseases* 26, 553–560.
- Schlesselman, J. J. (1973) . Planning a longitudinal study: II. Frequency of measurements and study. *Journal of Chronic Diseases* 26, 561–570.
- Seigel, D. G. (1975) . Several approaches for measuring averages rates of change for a second degree polynomial. *The American Statistician* 29, 36–37.
- Singer, J. M. (1977) . *Análise de curvas de crescimento*. Dissertação de Mestrado. Dep. Estatística, IME- Universidade de São Paulo.
- Singer, J. M. e Andrade, D. F. (1986) . *Análise de dados longitudinais*. VII SINAPE (Campinas). São Paulo: Associação Brasileira de Estatística.
- Singer, J. M. e Mauro, E. da S. R. (1987) . Estudo de respostas eletrofisiológicas do nervo conectivo cerebro-visceral de Perna perna exposto a diferentes condições de “stress” osmótico. São Paulo, IME-USP. SEA. *Relatório de Análise Estatística* 8709.

- Snee, R. D., Acuff, S. K. and Gibson, J. R. (1979) . A useful method for the analysis of growth studies. *Biometrics* 35, 835–848.
- SOC. Software científico elaborado pelo Núcleo Tecnológico de Informática para Agropecuária da EMBRAPA (NTIA/EMBRAPA).
- SPSS/PC+ . (1988) . *Statistical Package for Social Science* by Norusis, M. J. Chicago: SPSS Inc.
- Stevens, W. L. (1949) . Análise estatística do ensaio de variedades de café. *Bragantia* 9, 103–123.
- Timm, N. H. (1980) . Multivariate analysis of variance of repeated measures. In: *Handbook of Statistics*, Vol. 1. P. R. Krishnaiah ed., 41–87, Amsterdam: North Holland.
- Van der Linden, F. P., Hirschfeld, W. J. and Miller, R. L. (1970) . On the analysis and presentation of longitudinally collected growth data. *Growth* 34, 385–400.
- Van't Hoff, M. A., Roede, M. J. and Kowalski, C. J. (1976) . Estimation of growth velocities from individual longitudinal data. *Growth* 40, 217–240.
- Verbyla, A. P. and Venables, W. N. (1988) . An extension of the growth curve model. *Biometrika* 75, 129–138.
- Voisin, A. (1967) . *Dinamica de los pastos*. Madrid: Tecnos.
- Vonesh, E. F. and Carter, R. L. (1987) . Efficient inference for random-coefficient growth curve models with unbalanced data. *Biometrics* 43, 617–628.
- Wald, A. (1943) . Tests of statistical hypotheses concerning several parameters when the numbers of observations is large. *Transactions of the American Mathematical Society* 54, 426–482.
- Ware, J. H. (1985) . Linear models for the analysis of longitudinal studies. *The American Statistician* 39, 95–101.
- Ware, J. H. and Wu, M. C. (1981) . Tracking: prediction of future values from serial measurements. *Biometrics* 37, 427–438.
- Wilson, P.D. (1988) . Autoregressive growth curves and Kalman filtering. *Statistics in Medicine* 7, 73–86.

- Winer, B. J. (1971) . *Statistical Principles in Experimental Design* (2. ed.). New York: McGraw Hill.
- Wishart, J. (1938) . Growth rate determination in nutrition studies with the bacon pig and their analysis. *Biometrika* **30**, 16–28.
- Wishart, J. (1939) . Statistical treatment of animal experiments. *Journal of the Royal Statistical Society*. Supplement **6**, 1–22.
- With, C. de, Akkerboom, J. C., Oosting, J. and Lambers, M. D. A. (1984) . Methods for comparing groups of growth curves when patterns of observations times vary among subjects. *Growth* **48**, 187–191.
- Woolson, R. F., Leeper, J. D. and Clarke, W. R. (1978). Analysis of incomplete data from longitudinal and mixed longitudinal studies. *Journal of the Royal Statistical Society A* **141**, 242–252.
- Woodman, M. A., Evans, R. E., Callow, E. H. and Wishart, M. A. (1936) . The nutrition of the bacon pig. I. The influence of high levels of protein intake on growth, conformation and quality in the bacon pig. *Journal of Agricultural Science* **26**, 546–619.
- Yates, F. (1982) . Regression models for repeated measurements. *Biometrics* **38**, 849–853.
- Zeger, S. L. (1988) . Commentary. *Statistics in Medicine* **7**, 161–168.
- Zerbe, G. O. (1979 a) . Randomization analysis of the completely randomized design extended to growth and response curves. *Journal of the American Statistical Association* **74**, 215–221.
- Zerbe, G. O. (1979 b) . Randomization analysis of randomized blocks design extended to growth and response curves. *Communications in Statistics- Theory and Methods* **A8**, 191–205.
- Zerbe, G. O. (1979 c) . A new nonparametrics technique for constructing percentiles and normal ranges for growth curves determined from longitudinal data. *Growth* **43**, 263–272.
- Zerbe, G. O. and Murphy, J. R. (1986) . On multiple comparison in the randomization analysis of growth and response curves. *Biometrics* **42**, 795–804.

ÍNDICE

- Abandonos, 6,8,54
- Aceleração instantânea, 34
- Acuff, 146
- Agropecuária, 1,38
- Akkerboom, 147
- Aleatorização (Análise), 16,41,78,127
- Algoritmos, 11
 - Newton-Raphson, 11
 - “Scoring” de Fisher, 11
 - EM, 11
- Amara, 143
- Andrade, 12–14,50,140,145
- Andreoni, 11,140
- Aprendizado (efeito de), 6
- Aproximação
 - retangular, 57,58
 - trapezoidal, 24,57,59,113
- Assimetria, 72
- Área sob a Curva (*ASC*), 23–26,40,57–66,75
 - ponderada, 63–65
- Autocorrelação, 10
- Autoregressivo (processo), 10
- Balanceado (no tempo), 7,44,85
- Baltes, 1
- Bartlett, 85,106,123,140
- Batschelet, 23,43,140
- Bayes (estratégia empírica de), 98
- Begun, 83,131,133,140
- Berger, 5,35,36,98,140,142
- Berk, 32,140
- Berry, 33,34,126,141
- Bertalanffy (modelo), 13
- Beta (distribuição), 70–72
- Bickel, 72,141
- Bienal (comportamento), 27–29
- Bliss, 30,141
- Bonferroni, 50
- Box,1, 40–42,51,141
- Brem-Heyns, 36,37,143
- Brown, 111,141
- Bryant, 1,16,55,58,61,62,64,75,141
- Café, 30
- Callow, 147
- Carr, 143

- Carter, 11,90,146
- Ciências Sociais, 1
- Circularidade, 45,46,49,51,107,109,111
- Clarke, 147
- Cochran, 5,28,141
- Comparações múltiplas, 41,50,67,78,131
- Componentes principais, 12
- Comportamento (dos perfis), 20,27
- Condições de avaliação, 3,4
- Confundimento, 6
- Conte, 58,59,141
- Contrastes, 20,27,28,30,31,40,79
- Covariância (matriz de)
- Análise Univariada de Perfis, 15
 - Análise Multivariada, 11
 - Circular, 45,46,49,51,107,109
 - Modelo Elston e Grizzle, 15
 - Autoregressivo, 10
 - Médias móveis, 10
 - Uniforme, 15,40,51
 - Wiener, 42
- Cross-sectional (transversal), 3
- Cook, 5,6,141
- Coorte (efeito de), 5,6
- Curtose, 72
- Davidson, 12
- DEC (Distância entre Curvas), 26,40,52,66,67-83
- DeMuth, 145
- Dependência, 4
- Desbalanceados (no tempo), 8,9,11,90,119
- Dielman, 1,141
- Diem, 85,92,98,141
- Diferenças
- entre médias de condições, 4
 - entre médias globais, 4,5
 - Sucessivas (Método de), 40,41,51,100,108,111,113
- Distância entre Curvas (DEC), 26,40,52,60,67-83
- Dockery, 144
- Doksum, 72,141
- Donnelly, 111,141
- Donner, 141
- Dummy, 55
- Economia, 1
- Eficiência, 5,9,12,50
- Einot, 131,132,141
- Elashoff, 143
- Elston, 15,88,142
- Empet, 143
- EMBRAPA, 2,100,140
- Epidemiologia, 1,7,90
- Erro sistemático, 58,59
- Escala de medida
- contínua, 8
 - discreta, 8
- Escore, 1,40,54,55
- Esfericidade, 46,104,106,109,111
- Especificação
- matriz **X**, 10,12-14
 - matriz **T**, 10,13,61,78,86
 - matriz **Z**, 10,105

- Estruturas paramétricas, 18
 através de curvas, 19
 através de médias, 18
- Evans, 147
- Everett, 143
- Exploratórios (métodos), 16,41,108
- Farmacologia, 1,21
- Fechado (conj. de hipóteses), 83,133
- Feldt, 45,107,142
- Fisher, 27,85,96,142
- Gabriel, 78,83,131–133,140,141,144
- Gama incompleta (distribuição), 99
- Ganho, 33,42,108,110,111
- Geisser, 107,142
- Gibson, 146
- Gillings, 1,16,141,143
- Global (comparação), 20,21,47,48,113
- Goldstein, 1,6,39,142
- Gompertz, 13
- Gould, 40,54,55,142
- Graybill, 15,142
- Greenhouse, 107,142
- Grizzle, 15,88,142
- Guire, 13,142,143
- Helms, 11,143
- Hirschfeld, 146
- Hirsh, 143
- Hoel, 42,142
- Hui, 35,36,98,142
- Huynh, 45,107,142
- Idade (efeito de), 5,6
- Incompletos (dados), 8
- Incrementos Independentes, 42,43
- Independentes (observações), 4,40,41–43
- Indústria, 1,2
- Inflexão (ponto de), 38
- Informação (matriz de), 96,97
- Interação Tratamento $\times$ Tempo
 ausência de, 24
 importante, 25,26
 não importante, 24
- Interpolação linear, 57,67,76,81
 aproximação retangular, 57,58
 aproximação trapezoidal, 57,59
- Iterativo (procedimento), 11,85,91,94,95,117
- Jennrich, 9,11,90,142
- Johnson, L. B., 143
- Johnson, R. A., 50,142
- Joosens, 36,37,143
- Kempthorne, 69,143
- Keown, 22,143

- Kleinbaum, 143
Koch, 2,16,44,52,143
Kokoska, 143
Kowalski, 13,142,143,146
Kronecker (produto), 12
Kutner, 144
- Lagrange (multiplicadores de), 93
Laird, 143
Lambers, 147
Lange, 143
Lavange, 11,143
Leeper, 147
Lehmann, 98,144
Leitões, 2,34,101,103
Linear (efeito), 27,28,31,32,110
Little, 16,87,144
Liukkonen, 85,92,98,141
Logístico (modelo), 13
Longitudinal
 estudos, 1
 planejamento, 3-6
Louis, 6,11,41-43,144
- Macieiras, 2,27
Marks, 12,144
Marques, 143
Mauchly, 107,144
Máxima verossimilhança, 11,92,95,97
 restrita, 11,94
- Mauro, 3,145
Máximo, 21,37
McMahan, 9,144
Média
 de funções contínuas, 23,24,113
 entre condições, 21,25,26,40,48,105,125
 móveis (processo de), 10
Medidas resumo, 14,16,17,18
 aceleração instantânea, 34,36,110
 adimensional, 36,37
 ASC, 23-26,40,57-66,75,125
 coeficiente angular, 34,35,98,100,111,122
 coeficientes de regressão, 5,10,13,84,85,88
 ganho, 32,42,108
 máximo, 21,37
 média entre condições, 21,25,26,40,48,105,125
 média de função contínua, 23,24,113
 persistência na produção, 22
 ponto final, 21,40,47,48,54-56,114
 velocidade instantânea, 36,98
 adimensional, 36,37
 velocidade média, 34,108,110,118
 velocidade máxima, 34,38,88,89
- Mercadologia, 1
Mexilhões, 3,119,122,125
Miller, R. G., 50,133,144
Miller, R. L., 146
Mínimos quadrados, 34,67,93
 ponderados, 11,16,85,100,117,123,126
Misto (planejamento), 3,35
Modelagem, 9

- Modelo
- de Efeitos Aleatórios, 9,10,11,15,84,87,90
 - de Elston e Grizzle, 11
 - Multivariado de Curvas de Crescimento, 11
 - Multivariado de Perfis, 11,12,48
 - Series de tempo, 9-11
 - Univariado de Perfis, 11,14,16,17,41,48,50,60
- Moura, 140
- Morris, 94,144
- Morrison, 43,50,144
- Mudanças
- individuais, 4,6
- Muñoz, 11,145
- Murphy, 78,80,82,83,147
- Nesselroade, 1
- Neter, 24,56,144
- Nível de significância
- nominal, 83,131,132
 - verdadeiro, 132
- Observações perdidas, 52,90
- Oosting, 147
- Ortogonal
- contrastes, 28,32,49
 - polinômios, 27,84,88,107,111
- Ortonormal (contraste), 49,51
- Oscilante (perfil), 28,29
- Outliers (perfil), 43
- Painel (estudos em), 1
- Paramétricos (Métodos não), 40,52,53,55
- Pareadas (amostras), 4
- Período (efeito de), 5,6
- Petrondas, 78,131,133,144
- Polinomial
- curva, 13
 - função, 13
- Polinômios
- naturais, 84
 - ortogonais, 15,85,107,111
- Ponderação
- curva de, 63,64
 - na Análise de ponto final, 40,54
 - no Método de Mínimos Quadrados, 92
- Ponto final, 21,40,47,48,54-56,114
- Port, 142
- Pruitt, 145
- Quadrático (efeito), 27,28,31,32,36,121

- Rao, 34,145
- Regressão Múltipla, 156
- Respostas
- esperadas, 9,18
 - vetor de, 3,4,18
- Robins, 144
- Roede, 146
- Rosner, 11,145
- Rowell, 1,2,145
- Ryan (procedimento Stepwise), 132
- Salsburg, 12,53,145
- Schaie, 5,145
- Scheffé, 78,82,83,131,145
- Schlesselman, 126,145
- Schluchter, 9,11,90,142
- Seigel, 34–36,145
- Séries de tempo, 9–11
- Simétrica composta (covariância), 15,40,51
- Singer, 3,12–14,50,145
- Snee, 42,146
- SOC, 100,104,105,113,115,117,126,140,146
- Spiro, 144
- Split-plot, 16
- SPSS/PC+, 106,146
- Stepwise (passo a passo), 78,131
- Stevens, 30,146
- Stokes, 143
- Stone, 142
- Stram, 143
- Student-Newman-Keuls, 78,82,83,110,115,116,132
- Taxa de crescimento, 34,85
- Teorema Limite Central, 50
- Ternes, 140
- Timm, 12,13,48,146
- Transformação, 17
- diferenças sucessivas, 40,41,51,100,108,111,113
 - condições de avaliação, 85,88,119,126
- Transversal (planejamento), 3–6
- Trilhos (tracking), 6,9
- Tukey (procedimento de), 131
- Turner, 145
- Unidade de investigação, 2,3
- Unidade experimental, 101
- Uniforme (covariância), 15,40,51
- Van der Linden, 28,146
- Van't Hoff, 13,146
- Variância (combinada), 92
- Velocidade
- instantânea, 36,98
 - máxima, 34,38,88,89
 - média, 33,34,88,108,110,118
- Venables, 50,146

- Verbyla, 50,146
Voisin, 38,146
Vonesh, 11,90,146

Wadell, 143
Wald, 98,124,146
Walker, 16,26,41,67,73-75,82
Walters, 1,2,16,145
Ware, 3-6,9,91,141,144,146
Wasserman, 144
Wichern, 50,142
Wiener (processo de), 42
Wilson, 11,146

Winer, 14,147
Wishart, 16,85,147
With, 75,147
Woodman, 33,147
Woolson, 2,147
Wu, 9,146

Yates, 16,27,33,142,147

Zeger, 4,147
Zerbe, 16,26,41,67-83,147