**CURVAS DE REFERÊNCIA
NÃO LINEARIZÁVEIS
BASEADAS EM DADOS
LONGITUDINAIS**

Alexandre Ryuzo Shinzato

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática e
Estatística da Universidade de São Paulo para obtenção do
grau de Mestre em Estatística

Area de concentração: **Estatística**
Orientador: **Prof. Dr. Julio da Motta Singer**

- São Paulo - 2004 -

CURVAS DE REFERÊNCIA NÃO-LINEARIZÁVEIS BASEADAS EM DADOS
LONGITUDINAIS

Este exemplar corresponde à redação
final da dissertação devidamente
corrigida e defendida por
Alexandre Ryuzo Shinzato
e aprovada pela comissão julgadora.

São Paulo, dezembro de 2004.

Banca Examinadora:

- Prof. Dr. Júlio da Motta Singer (Orientador) – IME-USP
- Prof. Dr. Antonio Carlos Pedroso de Lima – IME-USP
- Prof. Dra. Solange Andreoni - UNIFESP

A meus pais Zelia e Nelson,
a meu irmão Marcos,
a minha namorada Selma
e amigos.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por sua presença sentida ao longo de minha vida. Agradeço a todos os fatos que contribuíram para a minha formação como pessoa e estatístico.

Agradeço aos meus pais Zelia e Nelson e ao meu irmão Marcos, pela dedicação, pelo amor e o apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

Aos meus mestres, em particular os professores Julio da Motta Singer e Clovis de Araújo Peres cuja paciência, orientação e dedicação permitiram o meu crescimento profissional e pessoal. A todos, minha eterna gratidão, respeito, apoio e consideração.

Agradeço a minha namorada Selma, cujo apoio, orientação e paciência contribuiu de forma significativa para o bom término de mais essa etapa em minha vida.

Aos meus antigos amigos da Escola Paulista de Medicina e aos meus novos amigos da Telefônica que dividiram os momentos de aflição e alegria.

Aos meus amigos do IME, que entenderam a minha ausência dos domingos de cerveja e futebol. Enfim a todos amigos que contribuíram de alguma forma para a concretização deste trabalho.

Resumo

Intervalos de referência são usados para detectar a ocorrência de valores extremos e/ou inesperados na mensuração de certas características biométricas e sua especificação é feita pela estimação de percentis. Este trabalho considera a construção de intervalos de referência baseados em dados longitudinais em situações nas quais a relação entre a característica de interesse e a variável explicativa é não linear. Nestas situações, os intervalos de referência são determinados pela estimação de curvas de referência que podem ser calculadas como funções dos parâmetros de um modelo não linear hierárquico.

Abstract

Reference intervals are used to detect the occurrence of extreme and/or unexpected values in measuring certain biometric characteristics and its specification is done by the estimation of centiles. This research considers construction of reference intervals based in longitudinal data in situations where the relation between interest characteristic and explanatory variable is nonlinear. In such situations, reference intervals are specified by reference curves that may be obtained through a nonlinear hierarchical model.

Sumário

1. Introdução	7
2. Modelos Não Linearizáveis para Dados Longitudinais	13
3. Análise dos Dados	21
4. Conclusão	50

Capítulo 1

Introdução

Intervalos de referência são usados para detectar a ocorrência de valores extremos e/ou inesperados na mensuração de certas características biométricas (altura, peso, concentração de colesterol, triglicérides, etc.). Esses valores podem estar associados a pessoas com maior risco de disfunções e/ou doenças e têm sido utilizados como ferramenta auxiliar para diagnóstico e tratamento (Altman, 1990).

Um intervalo de referência de $100\gamma\%$ ($0 < \gamma < 1$) para uma certa característica consiste de uma faixa de valores em torno de sua mediana abrangendo $100\gamma\%$ dos dados. Por exemplo, um intervalo de referência de 95% contém valores compreendidos entre os percentis 2,5% e 97,5% da distribuição da característica de interesse (Royston and Matthews, 1991). Em geral, a construção desses intervalos envolve técnicas estatísticas bastante difundidas na literatura pertinente (Gräsbeck and Saris, 1969; Harris and DeMets, 1972).

Em alguns casos, no entanto, a construção dos intervalos de confiança é mais complexa, pois envolve outras características além daquela de interesse. Quando essa outra característica corresponde a uma variável categorizada, pode-se construir intervalos de referência para cada categoria da variável. No caso de a outra característica envolvida ser uma variável contínua, pode-se construir intervalos de referência condicionados aos valores observados. Se por exemplo, a característica de interesse for relacionada com a idade, esses intervalos são denominados intervalos de

referência específicos à idade (*age specific reference intervals* - Royston, 1991).

Frequentemente, os intervalos de referência são construídos a partir de dados obtidos da população de interesse por intermédio de amostras transversais. Nessas pesquisas, a composição da amostra é baseada numa única observação de cada indivíduo para cada característica biométrica avaliada. Wright and Royston (1999) apresentam um panorama das diferentes metodologias utilizadas para a construção de intervalos de referência.

Esses intervalos são adequados para a identificação de valores não usuais da característica biométrica de interesse, mas não servem para avaliar sua evolução para um determinado indivíduo (Fujita, 1998). Em estudos longitudinais, várias observações da característica biométrica de interesse são obtidas no mesmo indivíduo e o conjunto dessas observações estabelece um padrão ou perfil individual que corresponde à evolução dessa característica de interesse.

A variabilidade presente nos dados oriundos de estudos transversais tem como fonte apenas as diferenças entre indivíduos. A variabilidade presente em dados longitudinais é proveniente de duas fontes: (i) diferenças entre indivíduos (variabilidade entre indivíduos), e (ii) diferenças entre observações realizadas no mesmo indivíduo (variabilidade intra-indivíduos) (Diggle et. al, 2002).

Quando o entendimento da variabilidade intra-indivíduos é importante, como ocorre em muitos estudos na área de medicina, intervalos de referência devem ser construídos a partir de dados oriundos de estudos longitudinais. Intervalos de referência assim construídos serão aqui denominados **curvas de referência** (Sañudo, 2000). Essas curvas são tomadas como referência para a avaliação da evolução da distribuição da variável de interesse como função de outra variável explicativa como a

idade ou o tempo e são ferramentas que têm finalidade análoga a dos intervalos de referência específicos à idade. Curvas de referência servem para detectar a ocorrência de valores ou perfis individuais extremos e/ou inesperados na mensuração da característica biométrica de interesse.

Intervalos específicos à idade são construídos a partir de estudos transversais e não levam em consideração nem a correlação existente entre observações tomadas no mesmo indivíduo, nem a variabilidade das mesmas (variabilidade intra-indivíduos); as curvas de referência, por outro lado levam esses aspectos em consideração.

Royston (1995) apresenta uma metodologia para a construção das curvas de referência em situações em que a relação entre a variável de interesse e a preditora é linear ou linearizável. Ele também apresenta um método baseado em simulação para a construção dos respectivos intervalos de confiança. Singer e Shinzato (1999) constroem curvas de referência para dados com estrutura de covariância distinta daquela apresentada por Royston (1995); Sañudo (2000) estuda um método analítico para a obtenção dos intervalos de confiança para as curvas de referência. Nesses casos, modelos lineares com efeitos aleatórios são utilizados.

Existem situações mais gerais em que a metodologia citada acima não é adequada. Essas situações envolvem relações não linearizáveis [intrinsecamente não lineares, na denominação de Ratkowsky (1989)] entre a variável de interesse e a preditora. A seguir descreve-se um estudo realizado na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFE – USP) com essas características.

Vinte e dois atletas foram orientados a correr em ritmo constante pré-determinado por 6 minutos. Do início da corrida até o sexto minuto, o consumo de oxigênio por unidade de tempo (VO_2) foi observado. O conjunto das medidas tomadas no mesmo indivíduo estabelece um perfil

individual que corresponde a uma curva do VO_2 em função do tempo. Na Figura 1.1, curvas típicas do VO_2 obtidas nesse estudo são apresentadas.

Na literatura pertinente [Ocel (1997), por exemplo], os perfis individuais de VO_2 em experimentos similares, são descritos por um processo de três fases, que podem ser visualizados na Figura 1.2. As fases são:

- Fase I - compreende o período em que há um rápido e breve aumento no VO_2 , reflexo do aumento da frequência cardíaca no organismo;
- Fase II - compreende o período em que o VO_2 aumenta devido ao aumento na taxa de utilização de oxigênio nas células;
- Fase III - compreende o período em que o VO_2 entra em equilíbrio com a demanda gerada pela atividade física.

Nesses estudos, a Fase I não é analisada. Essa fase é considerada como adaptação e não fornece subsídios para o entendimento dos ganhos decorrentes da prática de atividade física regular. É difícil reconhecer quando a Fase I termina e a Fase II começa. Recomenda-se desprezar os dados correspondentes aos 20 segundos iniciais da atividade física (Fukuba et al., 2002).

Durante a Fase II, a análise da variação entre o VO_2 num determinado instante e o VO_2 basal (ΔVO_2) fornece subsídios para o entendimento dos ganhos decorrentes da prática de atividade física regular. Segundo Fukuba et al. (2002), o valor do VO_2 no tempo t , após 20 segundos iniciais da atividade física pode ser expresso por

$$\text{VO}_2(t) = \text{VO}_2(0) + \beta \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t - \delta}{\tau}\right) \right]$$

em que β é interpretado como o valor de ΔVO_2 ao atingir-se a Fase III e a soma dos parâmetros δ e τ corresponde ao tempo em que o valor de ΔVO_2 atinge 63% de β .

Figura 1.1. Perfis individuais de consumo de oxigênio para os atletas 6, 14 e 18.

Figura 1.2. Consumo de oxigênio durante a transição entre o repouso e o estado de equilíbrio.

Por questões de conveniência, utilizaremos um modelo para $\Delta VO_2(t) = VO_2(t) - VO_2(0)$ em que o tempo é contado após 20 segundos iniciais da atividade física, que pode ser expresso por

$$\Delta VO_2(t) = \beta \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t-\delta}{\tau}\right) \right]. \quad [1.1]$$

Fukuba et al. (2002) substitui o $VO_2(0)$ por uma estimativa para o VO_2 basal, o consumo médio do indivíduo em estado de repouso. Neste trabalho, utilizaremos uma estimativa grosseira para o VO_2 basal, a média das três primeiras observações de VO_2 . Este estimador pode apresentar um viés, pois utilizamos observações do consumo de oxigênio obtidas durante a fase de adaptação, porém consideramos que isso não representa um impeditivo na utilização desses dados para a exemplificação da metodologia apresentada.

O modelo [1.1] constitui a base deste trabalho, que tem como objetivo discutir a construção de curvas de referência em situações nas quais a relação entre a variável de interesse e a preditora é intrinsecamente não-linear além de obter intervalos de confiança para essas curvas.

No capítulo 2, apresentam-se detalhes sobre os modelos não linearizáveis de interesse e discute-se uma estratégia para a construção das curvas de referência e de seus respectivos intervalos de confiança. No capítulo 3, apresenta-se uma aplicação prática da estratégia proposta no capítulo 2. Finalmente no capítulo 4, discutem-se os resultados e fazem-se sugestões para futuras pesquisas.

Capítulo 2

Modelos Não Linearizáveis para Dados Longitudinais

Os modelos de interesse neste trabalho são modelos de curvas de crescimento que podem ser escritos para o indivíduo i ($i=1, \dots, n$), como

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i) + \mathbf{e}_i \quad [2.1]$$

em que $\mathbf{y}_i$ ($p_i \times 1$) é o perfil de respostas, $\mathbf{X}_i$ ($p_i \times m$) é uma matriz com os valores de m variáveis preditoras, $\mathbf{f}$ ($p_i \times 1$) é um vetor com os valores de uma função que descreve a curva de crescimento, $\boldsymbol{\mu}$ ($b \times 1$) é um vetor de efeitos fixos (parâmetros populacionais), $\mathbf{a}_i$ ($b \times 1$) é um vetor de efeitos aleatórios, e $\mathbf{e}_i$ ($p_i \times 1$) é um vetor de erros aleatórios. Além disso, assume-se que $\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i)$ com Δ ($b \times b$) representando uma matriz simétrica definida positiva não estruturada, $\mathbf{e}_i \sim N_{p_i}(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_{p_i})$ com $\mathbf{I}_{p_i}$ ($p_i \times p_i$) denotando uma matriz identidade e $\mathbf{a}_i$ e $\mathbf{e}_i$ são independentes entre si. Considerando o modelo [2.1], tem-se

$$\mathbf{y}_i | \mathbf{a}_i \sim N_{p_i}(\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i), \sigma^2 \mathbf{I}_{p_i}).$$

Apesar de se poder especificar uma expressão analítica para a função densidade de probabilidade de $\mathbf{y}_i | \mathbf{a}_i$, em geral não há expressão analítica para a função densidade de probabilidade de $\mathbf{y}_i$ (Davidian and Giltinan, 1998).

a. Especificação do modelo aproximado

No sentido de se obter expressão analítica para a função densidade de probabilidade de y_i , um modelo aproximado para y_i é especificado como em Ogliari and Andrade (2001). Esse modelo é obtido por uma expansão de Taylor de primeira ordem de $f(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i)$ em torno do ponto $\mathbf{a}_i = \mathbf{0}$ e pode ser escrito como

$$\mathbf{y}_i \approx \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{0}) + \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu})\mathbf{a}_i + \mathbf{e}_i \quad [2.2]$$

com

$$\mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu}) = \left[\partial \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i) / \partial \mathbf{a}_i^t \right]_{\mathbf{a}_i = \mathbf{0}}.$$

Como consequência, tem-se um modelo “linear” em relação aos efeitos aleatórios, em que: (a) a distribuição de y_i depende da matriz $\mathbf{X}_i$ através de $\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{0})$ e da derivada de $\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i)$; (b) $\text{Var}[\mathbf{y}_i]$ depende dos efeitos fixos através da matriz $\mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu})$; (c) o modelo apresenta $[2b + b(b-1)/2 + 1]$ parâmetros a serem estimados, a saber, b efeitos fixos em $\boldsymbol{\mu}$, b parâmetros de variância em Δ , $b(b-1)/2$ parâmetros de covariância em Δ e o parâmetro σ^2 . Então

$$\mathbf{y}_i | \mathbf{a}_i \sim N_{p_i} \left(\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{0}) + \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu})\mathbf{a}_i, \sigma^2 \mathbf{I}_{p_i} \right) \text{ e}$$
$$\mathbf{y}_i \sim N_{p_i} \left(\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{0}), \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu})\Delta\mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu})^t + \sigma^2 \mathbf{I}_{p_i} \right).$$

Estimativas para os respectivos parâmetros do modelo aproximado [2.2] podem ser obtidas por máxima verossimilhança. O leitor pode consultar Singer and Andrade (2000) para maiores detalhes.

b. Estimação por máxima verossimilhança

Seja ω ($[b + b(b-1)/2 + 1] \times 1$) o vetor dos parâmetros da estrutura de covariância dos dados. Estimadores de μ e ω (digamos $\hat{\mu}$ e $\hat{\omega}$) podem ser obtidos por meio da maximização da log-verossimilhança

$$L(\mu, \omega | y_1, \dots, y_n) = \left(\frac{1}{2}\right) \log(2\pi) \sum_{i=1}^n p_i - \left(\frac{1}{2}\right) \sum_{i=1}^n \log \left| Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t + \sigma^2 I_{p_i} \right| \\ - \left(\frac{1}{2}\right) \sum_{i=1}^n [y_i - f(X_i, \mu, 0)]^t \left(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t + \sigma^2 I_{p_i} \right)^{-1} [y_i - f(X_i, \mu, 0)].$$

Quando o modelo [2.2] é uma boa aproximação para [2.1], o tamanho da amostra é suficientemente grande e algumas condições de regularidade para a matriz X_i estão satisfeitas, os estimadores de μ e ω obtidos pela maximização de $L(\mu, \omega | y_1, \dots, y_n)$ são também estimadores de máxima verossimilhança dos parâmetros do modelo [2.1] (Davidian and Giltinan, 1998). Estes estimadores apresentam uma série de propriedades assintóticas ótimas que podem ser utilizadas para fazer inferências para μ e ω e/ou funções das mesmas (Sen and Singer, 1993).

c. Tipos de curvas de referência

Pode-se considerar dois possíveis tipos de curvas de referência:

- (i) curvas de referência para a identificação de valores extremos e/ou inesperados, (ii) curvas de referência para a identificação de perfis individuais extremos e/ou inesperados.

O primeiro corresponde ao tipo de curva considerado por Royston (1995) e Sañudo (2000) e tem como objeto de análise uma única observação entre as diversas tomadas no i -ésimo indivíduo. Este tipo de curva de referência considera toda a variabilidade observada no conjunto de dados para sua construção.

O segundo tipo de curva de referência tem como objeto de análise o perfil individual ajustado ao conjunto de observações tomadas no i -ésimo indivíduo. Para a análise deste perfil individual ajustado consideram-se somente as variabilidades entre e intra-indivíduo, modeladas por $f(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i)$, sendo desprezada a variabilidade presente em ϵ_i .

Para a construção de ambos os tipos de curva de referência, apresentam-se propostas de abordagem análogas à utilizada por Royston (1995). A diferença está na consideração ou não do erro aleatório no cálculo das curvas de referência.

d. Curvas de referência para identificação de valores extremos

Considerando o modelo aproximado [2.2], pode-se utilizar o modelo probabilístico normal para construir curvas de referência aproximadas. Estas curvas são obtidas através de

$$\mathbf{y}_\gamma = \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{0}) + z_\gamma \mathbf{DP}\left(\mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu}) \Delta \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu})^t + \sigma^2 \mathbf{I}_{p_i}\right), \quad [2.3]$$

em que $\mathbf{y}_\gamma(p_i \times 1)$ é o vetor com os valores da curva de referência de $100\gamma\%$ ($0 < \gamma < 1$), $\mathbf{DP}\left(\mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu}) \Delta \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu})^t + \sigma^2 \mathbf{I}_{p_i}\right)(p_i \times 1)$ é um vetor, cujos elementos são as raízes quadradas dos elementos da diagonal de $\mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu}) \Delta \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu})^t + \sigma^2 \mathbf{I}_{p_i}$ e z_γ é o

percentil $100\gamma\%$ da distribuição normal padrão. Variando γ pode-se construir as curvas de referência associadas aos vários percentis populacionais de interesse.

O estimador de máxima verossimilhança para a curva de referência pode ser obtido com a substituição dos parâmetros μ e ω em [2.3] por $\hat{\mu}$ e $\hat{\omega}$. Os limites inferior e superior correspondentes aos intervalos de confiança assintóticos com coeficiente de confiança de $100(1-\lambda)\%$ ($0 < \lambda < 1$) para os elementos de $\hat{\mathbf{y}}_\gamma$ podem ser calculados por meio de

$$LS_{1-\lambda} = \hat{\mathbf{y}}_\gamma + z_{1-\lambda/2} \mathbf{DP}(\mathbf{Var}[\hat{\mathbf{y}}_\gamma])$$

$$LI_{1-\lambda} = \hat{\mathbf{y}}_\gamma - z_{\lambda/2} \mathbf{DP}(\mathbf{Var}[\hat{\mathbf{y}}_\gamma])$$

em que z_ζ é o quantil de ordem $100\zeta\%$ da distribuição normal padrão.

e. Curvas de referência para identificação de perfis individuais extremos

De forma análoga à construção das curvas de referência para identificação de valores extremos, pode-se considerar o modelo aproximado [2.2] e o modelo probabilístico normal para construir curvas de referência aproximadas para os perfis individuais modelados por $\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \mu, \mathbf{a}_i)$. Estes perfis são aproximadamente modelados por

$$\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \mu, \mathbf{a}_i) \approx \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \mu, \mathbf{0}) + \mathbf{Z}_i(\mu) \mathbf{a}_i.$$

Então

$$\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \mu, \mathbf{a}_i) \stackrel{a}{\sim} N_{p_i}(\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \mu, \mathbf{0}), \mathbf{Z}_i(\mu) \Delta \mathbf{Z}_i(\mu)^t).$$

As curvas de referência y_γ adequadas à identificação de perfis extremos e/ou inesperados são obtidas de

$$y_\gamma = f(X_i, \mu, 0) + z_\gamma DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t) \quad [2.4]$$

e são diferentes de [2.3] pela exclusão da variância de e_i . A construção dos respectivos intervalos de confiança univariados para cada valor desta curva segue um processo análogo ao descrito na seção anterior.

f. Estratégias de análise

Para realizarmos o ajuste do modelo [2.2], sugerimos a estratégia de análise, descrita a seguir.

1. Por meio de uma análise descritiva dos dados e de uma investigação da literatura sobre a característica de interesse, obtém-se uma ou mais funções não lineares para a curva de crescimento descrita pelos perfis individuais. Para cada perfil individual, ajustam-se por meio de mínimos quadrados ordinários os modelos não lineares correspondentes às funções escolhidas (Souza, 1998).

2. Possíveis modelos de forma [2.2] são selecionados com diferentes especificações para os efeitos aleatórios. Obtém-se as expressões para a verossimilhança e ajustam-se os modelos por meio de máxima verossimilhança.

3. Para avaliar o ajuste dos modelos, pode-se realizar a análise dos resíduos de cada um além de uma comparação grosseira entre os preditores para os perfis individuais obtidos sob os modelos ajustados por meio de mínimos quadrados ordinários e os preditores obtidos sob o modelo [2.2]. São

desprezados os modelos cuja análise dos resíduos e dos preditores indiquem falta de ajuste e dentre os demais modelos, o modelo final pode ser escolhido por meio da comparação do Critério da Informação de Akaike (AIC) e/ou do Critério da Informação Bayesiano de Schwarz (BIC) [ver Jones (1993), por exemplo].

g. Especificação para o caso da variação do VO_2

Sob o modelo exponencial [1.1], pode-se especificar para o atleta i ($i=1,...,22$) o modelo aproximado

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{f}(\mathbf{t}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{0}) + \mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu}) \mathbf{a}_i + \mathbf{e}_i, \quad [2.5]$$

em que $\mathbf{y}_i$ ($p_i \times 1$) é o vetor das observações de ΔVO_2 para os momentos em que foram realizadas observações, $\mathbf{f}(\mathbf{t}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{0})$ ($p_i \times 1$) é o vetor cujos elementos são

$$f(t, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i) = (\beta + b_i) \cdot \left\{ 1 - \exp \left[-\frac{t - (\delta + d_i)}{(\tau + r_i)} \right] \right\},$$

$\mathbf{t}_i$ ($p_i \times 1$) é o vetor cujos elementos correspondem aos tempos em que cada observação de $\mathbf{y}_i$ foi obtida, $\boldsymbol{\mu}$ (3×1) é o vetor dos parâmetros fixos, $\mathbf{a}_i$ (3×1) é o vetor dos efeitos aleatórios, e os três elementos de cada linha de

$$\mathbf{Z}_i(\boldsymbol{\mu}) = \left[\partial \mathbf{f}(\mathbf{t}_i, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i) / \partial \mathbf{a}_i^t \right]_{\mathbf{a}_i = \mathbf{0}}$$

são respectivamente

$$\partial f(t, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i) / \partial b_i \big|_{\mathbf{a}_i = \mathbf{0}} = 1 - \exp \left[-\frac{(t - \delta)}{\tau} \right],$$

$$\partial f(t, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i) / \partial d_i \big|_{\mathbf{a}_i = \mathbf{0}} = -\frac{\beta}{(t-\delta)} \cdot \exp\left[-\frac{(t-\delta)}{\tau}\right] e$$

$$\partial f(t, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{a}_i) / \partial \tau_i \big|_{\mathbf{a}_i = \mathbf{0}} = -\frac{\beta}{(t-\delta)} \cdot \exp\left[-\frac{(t-\delta)}{\tau}\right] \cdot \frac{1}{\tau^2} .$$

Sob este modelo, $\boldsymbol{\mu}=(\beta, \delta, \tau)^t$ e $\boldsymbol{\omega}=(\sigma_b^2, \sigma_d^2, \sigma_r^2, \sigma_{bd}, \sigma_{br}, \sigma_{dr}, \sigma^2)^t$.

O ajuste do modelo [2.5] e sua avaliação podem ser realizados por meio da estratégia sugerida na seção anterior. Para cada perfil individual, ajusta-se de forma exploratória o modelo [1.1] por meio de mínimos quadrados ordinários. O ajuste do modelo [2.2] é feito por meio de máxima verossimilhança utilizando um método iterativo. Posteriormente realiza-se uma análise dos resíduos e uma comparação dos preditores obtidos por meio desses modelos. No próximo capítulo, exemplificamos este processo para uma possível especificação do modelo [2.5].

Capítulo 3

Análise dos Dados

Neste capítulo ilustra-se a metodologia apresentada por meio do ajuste de curvas de referência para a variação de VO_2 ao longo do tempo com os dados do estudo descrito no Capítulo 1.

a. Análise preliminar dos dados

Os dados consistem de 1858 observações tomadas em 22 atletas, após os 20 segundos iniciais da corrida. A Figura 3.1 apresenta os perfis individuais de ΔVO_2 de todos os atletas. Nessa figura, pode-se ver que os valores de ΔVO_2 obedecem a um mesmo padrão temporal, com um período de crescimento no início e posterior estabilização. Este padrão pode ser melhor visualizado na Figura 3.2 em que apenas os 180 segundos iniciais são incluídos. Nota-se uma grande variabilidade entre indivíduos, com os valores de ΔVO_2 variando de 200 ml/min negativos (representando um decréscimo em relação ao nível basal) até 3000 ml/min. Nas Figuras 3.1 e 3.2, também pode-se notar um certo “paralelismo” entre os perfis individuais, o que sugere uma correlação não nula entre os dados observados no mesmo atleta.

Figura 3.1. Perfis individuais de variação do consumo de oxigênio em relação aos valores basais.

Figura 3.2. Perfis individuais de variação do consumo de oxigênio em relação aos valores basais nos primeiros 180 segundos.

Na Tabela 3.1 estão apresentadas a média, a mediana, o desvio padrão, o primeiro e terceiro quartis e o coeficiente de variação dos ΔVO_2 , em cada momento de avaliação. As médias e as medianas em cada momento são semelhantes, sugerindo uma simetria na distribuição dos dados. Esse aspecto pode ser visualizado na Figura 3.3 em que se representam os perfis das médias, dos quartis, dos mínimos e dos máximos. Além disso, os perfis das médias, das medianas, dos quartis, dos mínimos e dos máximos parecem seguir o padrão descrito na literatura [Fukuba et al. (2002) e Rossiter et al. (2001), por exemplo] e apresentado na Figura 1.2.

Na Figura 3.4, apresentam-se gráficos do tipo “box-plot” para alguns dos momentos de monitoramento (12 em 12 segundos). Há indícios de heterocedasticidade, pois o período de estabilização parece apresentar uma variabilidade entre indivíduos diferente da variabilidade observada no período de crescimento. Apesar disso, a figura reforça a impressão de simetria na distribuição dos valores de ΔVO_2 , além de sugerir poucos valores extremos. Esses aspectos não apresentam evidências contrárias à utilização de distribuições normais como modelos probabilísticos para os ΔVO_2 . Para avaliar essa hipótese, utiliza-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk (Neter et al., 1996) para cada um dos 85 momentos considerados. Em 82 desses momentos, a hipótese de que as variações no consumo de oxigênio têm distribuição normal não foi rejeitada ($p > 0,05$). Os níveis descritivos (valores p) obtidos podem ser encontrados na Tabela 3.2.

De forma exploratória, foram ajustados modelos mono-exponenciais descritos em [1.1] para o perfil das médias, dos desvios padrões de ΔVO_2 e para os perfis individuais de cada atleta por mínimos

Tabela 3.1. Estatísticas descritivas para a variação no consumo de oxigênio - ΔVO_2 (ml/min).

Tempo	N	Média	Mediana	DP	1º Quartil	3º Quartil	CV
24	22	551	562	330	324	803	60%
28	21	750	778	355	546	1006	47%
32	22	839	824	445	582	1060	53%
36	22	1037	1010	344	826	1169	33%
40	22	1259	1257	307	1063	1441	24%
44	21	1367	1338	470	1023	1709	34%
48	21	1517	1524	419	1292	1752	28%
52	22	1412	1392	344	1199	1523	24%
56	21	1667	1621	543	1446	2045	33%
60	22	1645	1526	609	1300	1953	37%
64	22	1624	1627	419	1441	1888	26%
68	22	1560	1525	485	1229	1799	31%
72	22	1619	1622	535	1395	1825	33%
76	22	1543	1591	502	1250	1784	33%
80	21	1707	1719	382	1444	1966	22%
84	22	1536	1511	464	1334	1738	30%
88	21	1631	1587	522	1283	1830	32%
92	21	1554	1569	643	1205	1878	41%
96	22	1608	1733	458	1436	1920	28%
100	22	1611	1503	538	1273	1959	33%
104	22	1623	1672	453	1344	1776	28%
108	21	1402	1359	522	1147	1834	37%
112	22	1584	1653	448	1310	1905	28%
116	22	1534	1574	363	1325	1729	24%
120	22	1553	1595	496	1195	1828	32%
124	22	1497	1511	548	1313	1820	37%
128	22	1544	1498	424	1331	1695	27%
132	22	1591	1550	503	1300	1884	32%
136	22	1528	1535	428	1214	1820	28%
140	22	1491	1458	502	1167	1767	34%
144	22	1492	1518	488	1200	1781	33%
148	22	1504	1547	440	1239	1803	29%
152	22	1423	1443	394	1229	1679	28%
156	22	1495	1476	507	1064	1908	34%
160	22	1448	1464	496	1076	1809	34%
164	22	1508	1569	423	1191	1823	28%
168	21	1555	1527	398	1343	1819	26%
172	21	1466	1483	605	1182	1939	41%
176	22	1527	1592	455	1280	1891	30%
180	22	1571	1576	366	1426	1786	23%
184	22	1520	1526	410	1162	1812	27%
188	22	1521	1521	425	1290	1769	28%
192	22	1454	1396	450	1142	1757	31%
196	22	1473	1480	396	1240	1725	27%
200	22	1488	1557	405	1267	1744	27%
204	22	1589	1457	497	1246	1919	31%
208	22	1555	1643	476	1119	1876	31%
212	22	1539	1585	418	1261	1731	27%
216	22	1550	1572	419	1253	1785	27%
220	22	1567	1585	463	1367	1821	30%
224	22	1492	1549	597	1203	1680	40%
228	22	1555	1523	409	1331	1698	26%

Tabela 3.1. (cont.) Estatísticas descritivas para a variação no consumo de oxigênio - ΔVO_2 (ml/min).

Tempo	N	Média	Mediana	DP	1º Quartil	3º Quartil	CV
232	22	1584	1596	450	1242	1883	28%
236	22	1545	1580	498	1347	1855	32%
240	22	1594	1640	404	1269	1926	25%
244	22	1465	1446	336	1171	1701	23%
248	22	1591	1573	526	1268	1796	33%
252	22	1500	1516	430	1269	1754	29%
256	22	1499	1482	424	1260	1860	28%
260	22	1504	1506	434	1230	1766	29%
264	22	1522	1668	483	1262	1801	32%
268	22	1579	1591	404	1217	1858	26%
272	22	1441	1513	560	1209	1822	39%
276	22	1523	1576	403	1368	1752	26%
280	22	1587	1495	473	1369	1918	30%
284	21	1534	1529	373	1365	1790	24%
288	22	1499	1532	494	1159	1916	33%
292	22	1544	1590	505	1170	1785	33%
296	21	1529	1489	440	1289	1765	29%
300	22	1561	1474	351	1356	1882	22%
304	22	1511	1434	441	1210	1839	29%
308	22	1543	1530	490	1270	1792	32%
312	22	1530	1514	368	1316	1790	24%
316	22	1578	1596	480	1289	2008	30%
320	22	1525	1561	491	1171	1945	32%
324	22	1469	1434	382	1278	1828	26%
328	22	1542	1627	416	1316	1811	27%
332	22	1479	1381	434	1199	1782	29%
336	22	1553	1562	454	1164	1812	29%
340	22	1486	1516	397	1143	1693	27%
344	22	1487	1482	360	1251	1758	24%
348	22	1555	1568	438	1273	1873	28%
352	22	1464	1482	502	1192	1828	34%
356	22	1423	1489	393	1213	1660	28%
360	22	1526	1465	471	1345	1764	31%

Figura 3.3. Perfis das médias, dos quartis, dos mínimos e dos máximos de cada momento para a variação no consumo de oxigênio em relação aos valores basais.

Figura 3.4. Boxplots da variação no consumo de oxigênio em relação aos valores basais (ml/min) para alguns momentos de monitoramento.

quadrados ordinários. Na Figura 3.5, apresentam-se o perfil das médias, os limites inferior e superior para os respectivos intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95% para as médias além do perfil dos valores preditos pelo modelo. O modelo teórico parece adequado para explicar o perfil das médias, apresentando apenas um valor predito não contido no intervalo de confiança para a média, aos 80 segundos de corrida.

Na Figura 3.6, comparam-se os perfis individuais observados para cada atleta com seus respectivos perfis ajustados segundo o modelo [1.1]. Este modelo parece explicar o perfil individual descrito pelas observações. Estes perfis individuais sugerem uma maior variabilidade no nível de ΔVO_2 em que o consumo de cada indivíduo parece se estabilizar do que diferenças entre os momentos de estabilização do nível de ΔVO_2 . Por exemplo, para o atleta 25 a estimativa de mínimos quadrados ordinários para o nível em que a variação do consumo de oxigênio se estabiliza é 1157 ml/min enquanto que o atleta 29 apresenta um nível de estabilização da variação do consumo de oxigênio estimado em 2079 ml/min.

Na construção de um modelo para explicar a variabilidade dos valores de ΔVO_2 , deve-se levar em conta que: (i) existem várias medidas de ΔVO_2 tomadas no mesmo indivíduo ao longo do tempo; (ii) a relação entre ΔVO_2 e o tempo é explicada por um modelo não linearizável; (iii) os perfis individuais parecem ser explicados por um mesmo tipo de modelo; (iv) a variabilidade entre indivíduos não parece ser constante ao longo do tempo, podendo ser explicada ou por uma função da média ou por uma função mono-exponencial do tempo; (v) o modelo probabilístico normal pode ser utilizado para modelar a distribuição dos valores de ΔVO_2 em cada momento; (vi) não temos os mesmos números de observações para todos os atletas.

Tabela 3.2. Estatísticas do teste de normalidade de Shapiro-Wilk e respectivos níveis descritivos (valor p).

Tempo	Estatística W	Valor p	Tempo	Estatística W	Nível descritivo
24	0,972	0,756	196	0,987	0,989
28	0,933	0,156	200	0,976	0,852
32	0,973	0,773	204	0,972	0,749
36	0,970	0,719	208	0,957	0,430
40	0,987	0,990	212	0,987	0,988
44	0,980	0,919	216	0,984	0,968
48	0,968	0,691	220	0,982	0,949
52	0,968	0,664	224	0,980	0,912
56	0,968	0,684	228	0,964	0,578
60	0,939	0,189	232	0,963	0,559
64	0,945	0,252	236	0,968	0,660
68	0,962	0,540	240	0,964	0,563
72	0,976	0,849	244	0,968	0,655
76	0,974	0,803	248	0,965	0,592
80	0,948	0,307	252	0,968	0,673
84	0,953	0,360	256	0,956	0,419
88	0,961	0,540	260	0,942	0,222
92	0,971	0,753	264	0,894	0,023
96	0,900	0,030	268	0,956	0,408
100	0,962	0,531	272	0,960	0,493
104	0,958	0,444	276	0,940	0,200
108	0,958	0,476	280	0,967	0,639
112	0,969	0,696	284	0,937	0,192
116	0,984	0,968	288	0,943	0,233
120	0,983	0,952	292	0,958	0,443
124	0,939	0,189	296	0,951	0,355
128	0,966	0,615	300	0,950	0,321
132	0,978	0,874	304	0,957	0,440
136	0,968	0,654	308	0,971	0,737
140	0,987	0,987	312	0,985	0,974
144	0,953	0,364	316	0,947	0,279
148	0,945	0,246	320	0,948	0,294
152	0,945	0,255	324	0,961	0,510
156	0,946	0,258	328	0,962	0,528
160	0,971	0,731	332	0,962	0,533
164	0,979	0,898	336	0,967	0,638
168	0,985	0,979	340	0,940	0,203
172	0,953	0,380	344	0,983	0,958
176	0,905	0,038	348	0,983	0,961
180	0,966	0,628	352	0,967	0,648
184	0,973	0,790	356	0,948	0,286
188	0,985	0,976	360	0,966	0,613
192	0,946	0,263			

Figura 3.5. Perfil das médias, limites inferior e superior dos intervalos de confiança (95%) da média e o perfil dos valores preditos para ΔVO_2 por um modelo mono-exponencial ajustado.

Figura 3.6. Valores da variação no consumo de oxigênio observados e respectivo perfil predito pelo modelo ajustado em cada atleta.

Eixo vertical: variação no consumo de oxigênio (0 a 5000 ml/min)
Eixo horizontal: tempo de corrida (24 a 360 segundos)

b. Ajuste do modelo

Dentre as alternativas disponíveis, modelos da forma [1.1] com efeitos aleatórios foram escolhidos, dada a sua flexibilidade para modelar as curvas não lineares sob diversas estruturas de covariância (Davidian and Giltinan, 1998). Para a análise dos valores de ΔVO_2 de cada atleta, adotou-se o modelo [2.5] com

$$\mathbf{a}_i = (b_i, 0, 0)^t,$$

que corresponde ao caso em que há apenas o efeito aleatório associado ao parâmetro β . Este modelo foi escolhido por ser de fácil implementação e não apresentar prejuízos à exemplificação da metodologia. O ajuste do modelo foi realizado com o auxílio do software estatístico SAS versão 8.02, PROC NLMIXED e envolveu as etapas descritas a seguir.

Na primeira etapa, estimaram-se os parâmetros (β , δ , τ , σ_b^2 e σ^2) por meio de máxima verossimilhança utilizando o método iterativo de Beal and Sheiner (1985). As informações obtidas durante o ajuste dos modelos mono-exponenciais [1.1] para as observações de cada atleta foram consideradas no processo de escolha dos valores iniciais necessários para o início do processo iterativo. As estimativas dos parâmetros, os respectivos erros padrão, os níveis descritivos e os correspondentes intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95% podem ser visualizados na Tabela 3.3. A matriz de covariância assintótica dos estimadores dos parâmetros está apresentada na Tabela 3.4. Na Figura 3.7 pode-se visualizar o ajuste deste modelo para os dados de cada indivíduo.

A análise dos preditores para os efeitos aleatórios b_i baseou-se no teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Não foram obtidos indícios

Tabela 3.3. Estimativas dos parâmetros do modelo [2.5], erros padrão, valores p e respectivos limites dos intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95%.

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor P	Limite Inf.	Limite Sup.
β	1539,99	82,72	<0,001	1367,97	1712,02
δ	19,83	0,59	<0,001	18,61	21,06
τ	11,65	0,65	<0,001	10,29	13,01
σ_b^2	149750	45327	0,003	55488	244012
σ^2	57200	1889	<0,001	53272	61128

Tabela 3.4. Estimativa da matriz de covariância dos estimadores dos parâmetros do modelo [2.5].

parâmetros	β	δ	τ	σ_b^2	σ^2
β	6842	-0,225	0,831	45206	-0,056
δ	-0,225	0,347	-0,291	-59	0,054
τ	0,831	-0,291	0,427	181	-0,061
σ_b^2	45206	-59	181	2054536929	-44194
σ^2	-0,056	0,054	-0,061	-44194	3566886

Figura 3.7. Valores da variação no consumo de oxigênio mensurados e respectivo perfil predito pelo modelo [2.5] em cada atleta.

Eixo vertical: variação no consumo de oxigênio (0 a 5000 ml/min)
Eixo horizontal: tempo de corrida (24 a 360 segundos)

contrários à adoção de um modelo probabilístico normal para a distribuição desses preditores ($p=0,577$). A análise dos resíduos também se baseou no teste de normalidade de Shapiro-Wilk e na análise do diagrama de dispersão dos resíduos ao longo do tempo (Figura 3.8), do histograma dos resíduos com curva normal sobreposta (Figura 3.9) e do gráfico normal quantil-quantil dos resíduos (Figura 3.10). Apesar de o teste de Shapiro-Wilk rejeitar a hipótese de que os resíduos obedecem a uma distribuição normal ($p<0,001$), as demais análises não apontam nessa direção.

c. Curvas de Referência

Uma vez ajustado o modelo e obtidas as estimativas dos parâmetros em $\mu=(\beta, \delta, \tau)^t$ e $w=(\sigma_b^2, \sigma^2)^t$, pode-se prosseguir com a construção das curvas de referência. Para a identificação de perfis extremos, a curva de referência de $100\gamma\%$ ($0<\gamma<1$) é dada por [2.4] com os elementos de $DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t)$ dados por

$$\sqrt{\left\{1-\exp\left[-\frac{(t-\delta)}{\tau}\right]\right\}^2 \sigma_b^2}.$$

Substituindo os parâmetros em [2.4] por suas estimativas de máxima verossimilhança, a curva de referência para identificação de valores extremos pode ser obtida. Na Tabela 3.5 apresentam-se as estimativas de $f(t_i, \mu, 0)$ e de $DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t)$, assim como as estimativas para a matriz de covariâncias dos estimadores de $f(t_i, \mu, 0)$ e $DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t)$. Estas estimativas foram calculadas computacionalmente por meio do método delta (Sen and Singer, 1993).

Figura 3.8. Resíduos do modelo [2.5] para a variação no consumo de oxigênio ao longo do tempo.

Figura 3.9. Histograma dos resíduos do modelo [2.5] para a variação no consumo de oxigênio sobreposto a uma curva normal.

Figura 3.10. Gráfico Normal Q-Q dos resíduos do modelo [2.5] para a variação no consumo de oxigênio.

Tabela 3.5. Estimativas de $f(t_i, \mu, 0)$, $DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)')$ e de suas variâncias e covariância obtidas sob o modelo [2.5], em cada momento.

Tempo	$f(t_i, \mu, 0)$	$DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)')$	$Var\{f(t_i, \mu, 0)\}$	$Var\{DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)')\}$	$Cov\{f(t_i, \mu, 0), DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)')\}$
24	463	212	2269	1118	388
28	776	275	2354	1747	128
32	998	312	3278	2232	90
36	1156	335	4200	2580	85
40	1267	351	4926	2827	80
44	1347	362	5457	3002	75
48	1403	369	5838	3126	69
52	1443	375	6112	3214	64
56	1471	378	6309	3277	61
60	1491	381	6453	3321	59
64	1505	383	6558	3353	58
68	1515	384	6635	3375	57
72	1523	385	6692	3391	57
76	1528	385	6733	3402	57
80	1531	386	6763	3410	57
84	1534	386	6785	3416	57
88	1536	386	6801	3420	58
92	1537	387	6813	3423	58
96	1538	387	6821	3425	58
100	1538	387	6827	3426	58
104	1539	387	6832	3427	58
108	1539	387	6835	3428	58
112	1539	387	6837	3429	58
116	1540	387	6838	3429	58
120	1540	387	6840	3429	58
124	1540	387	6840	3429	58
128	1540	387	6841	3430	58
132	1540	387	6841	3430	58
136	1540	387	6842	3430	58
140	1540	387	6842	3430	58
144	1540	387	6842	3430	58
148	1540	387	6842	3430	58
152	1540	387	6842	3430	58
156	1540	387	6842	3430	58
160	1540	387	6842	3430	58
164	1540	387	6842	3430	58
168	1540	387	6842	3430	58
172	1540	387	6842	3430	58
176	1540	387	6842	3430	58
180	1540	387	6842	3430	58
184	1540	387	6842	3430	58
188	1540	387	6842	3430	58
192	1540	387	6842	3430	58
196	1540	387	6842	3430	58
200	1540	387	6842	3430	58
204	1540	387	6842	3430	58
208	1540	387	6842	3430	58
212	1540	387	6842	3430	58
216	1540	387	6842	3430	58
220	1540	387	6842	3430	58
224	1540	387	6842	3430	58
228	1540	387	6842	3430	58

Tabela 3.5. (Cont.) Estimativas de $f(t_i, \mu, 0)$, $DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t)$ e de suas variâncias e covariância obtidas sob o modelo [2.5], em cada momento.

Tempo	$f(t_i, \mu, 0)$	$DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t)$	$Var\{f(t_i, \mu, 0)\}$	$Var\{DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t)\}$	$Cov\{f(t_i, \mu, 0), DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t)\}$
232	1540	387	6842	3430	58
236	1540	387	6842	3430	58
240	1540	387	6842	3430	58
244	1540	387	6842	3430	58
248	1540	387	6842	3430	58
252	1540	387	6842	3430	58
256	1540	387	6842	3430	58
260	1540	387	6842	3430	58
264	1540	387	6842	3430	58
268	1540	387	6842	3430	58
272	1540	387	6842	3430	58
276	1540	387	6842	3430	58
280	1540	387	6842	3430	58
284	1540	387	6842	3430	58
288	1540	387	6842	3430	58
292	1540	387	6842	3430	58
296	1540	387	6842	3430	58
300	1540	387	6842	3430	58
304	1540	387	6842	3430	58
308	1540	387	6842	3430	58
312	1540	387	6842	3430	58
316	1540	387	6842	3430	58
320	1540	387	6842	3430	58
324	1540	387	6842	3430	58
328	1540	387	6842	3430	58
332	1540	387	6842	3430	58
336	1540	387	6842	3430	58
340	1540	387	6842	3430	58
344	1540	387	6842	3430	58
348	1540	387	6842	3430	58
352	1540	387	6842	3430	58
356	1540	387	6842	3430	58
360	1540	387	6842	3430	58

Substituindo as estimativas de $f(t_i, \mu, 0)$ e $DP(Z_i(\mu) \Delta Z_i(\mu)^t)$ em [2.4] para cada momento de observação, calculam-se as respectivas curvas de referência de 10%, 25%, 50%, 75% e 90%. Essas curvas de referência estão relacionadas na Tabela 3.6 e podem ser visualizadas na Figura 3.11.

Com o objetivo de avaliar o ajuste das estimativas das curvas de referência, todos os indivíduos foram comparados com as curvas de referência de 10%, 25%, 50%, 75% e 90%. A Figura 3.12, apresenta a alguns perfis individuais e as curvas de referência estimadas. Na Tabela 3.7 apresentamos as quantidades de clientes considerados abaixo das curvas de referência por dois critérios: (i) ou se mais de 50% de suas observações apresentam valores inferiores aos da curva de referência, (ii) ou se mais de 50% dos valores preditos sob o modelo [1.1] ajustado por meio de mínimos quadrados ordinários, são inferiores.

Intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95% também foram calculados para as curvas de referência de 10%, 50% e 90%. O cálculo desses intervalos de confiança foi realizado pelo procedimento descrito no capítulo anterior. As estimativas para os valores de $DP(\text{Var}[\hat{y}_\gamma])$ foram calculadas utilizando os valores da Tabela 3.5 e são apresentados na Tabela 3.8. Na Figura 3.13, as curvas de referência de 10%, 50% e 90% e seus respectivos intervalos de confiança podem ser visualizados.

Na Tabela 3.7, podemos observar que a maior diferença entre os percentuais de indivíduos abaixo das curvas de referência e o percentil esperado com a curva de referência ocorre para o percentil 90%. Porém, esse ajuste parece melhorar para os demais percentis.

Na Figura 3.13, observamos entre os intervalos de confiança calculados tem uma amplitude em torno de 400 ml/min que pode indicar uma amostra de tamanho insuficiente para uma estimação acurada das curvas de referência, contudo suficiente para a demonstração desta metodologia.

Tabela 3.6. Curvas de referência aproximadas de 10%, 25%, 50%, 75% e 90% para a variação no consumo de oxigênio, obtidas sob o modelo [2.5] e segundo a equação [2.4], em cada momento.

Tempo	Y_{10%}	Y_{25%}	Y_{50%}	Y_{75%}	Y_{90%}
24	191	320	463	606	735
28	424	591	776	961	1128
32	599	788	998	1208	1397
36	726	930	1156	1382	1585
40	817	1031	1267	1504	1717
44	883	1102	1347	1591	1810
48	929	1154	1403	1652	1876
52	963	1190	1443	1695	1923
56	986	1216	1471	1726	1956
60	1003	1234	1491	1748	1979
64	1015	1247	1505	1763	1996
68	1023	1256	1515	1774	2007
72	1029	1263	1523	1782	2016
76	1034	1268	1528	1788	2022
80	1037	1271	1531	1791	2026
84	1039	1273	1534	1794	2029
88	1040	1275	1536	1796	2031
92	1041	1276	1537	1798	2032
96	1042	1277	1538	1799	2033
100	1043	1278	1538	1799	2034
104	1043	1278	1539	1800	2035
108	1043	1278	1539	1800	2035
112	1044	1278	1539	1800	2035
116	1044	1279	1540	1801	2035
120	1044	1279	1540	1801	2036
124	1044	1279	1540	1801	2036
128	1044	1279	1540	1801	2036
132	1044	1279	1540	1801	2036
136	1044	1279	1540	1801	2036
140	1044	1279	1540	1801	2036
144	1044	1279	1540	1801	2036
148	1044	1279	1540	1801	2036
152	1044	1279	1540	1801	2036
156	1044	1279	1540	1801	2036
160	1044	1279	1540	1801	2036
164	1044	1279	1540	1801	2036
168	1044	1279	1540	1801	2036
172	1044	1279	1540	1801	2036
176	1044	1279	1540	1801	2036
180	1044	1279	1540	1801	2036
184	1044	1279	1540	1801	2036
188	1044	1279	1540	1801	2036
192	1044	1279	1540	1801	2036
196	1044	1279	1540	1801	2036
200	1044	1279	1540	1801	2036
204	1044	1279	1540	1801	2036
208	1044	1279	1540	1801	2036
212	1044	1279	1540	1801	2036
216	1044	1279	1540	1801	2036
220	1044	1279	1540	1801	2036
224	1044	1279	1540	1801	2036
228	1044	1279	1540	1801	2036

Tabela 3.6. (Cont.) Curvas de referência aproximadas de 10%, 25%, 50%, 75% e 90% para a variação no consumo de oxigênio, obtidas sob o modelo [2.5] e segundo a equação [2.4], em cada momento.

Tempo	Y_{10%}	Y_{25%}	Y_{50%}	Y_{75%}	Y_{90%}
232	1044	1279	1540	1801	2036
236	1044	1279	1540	1801	2036
240	1044	1279	1540	1801	2036
244	1044	1279	1540	1801	2036
248	1044	1279	1540	1801	2036
252	1044	1279	1540	1801	2036
256	1044	1279	1540	1801	2036
260	1044	1279	1540	1801	2036
264	1044	1279	1540	1801	2036
268	1044	1279	1540	1801	2036
272	1044	1279	1540	1801	2036
276	1044	1279	1540	1801	2036
280	1044	1279	1540	1801	2036
284	1044	1279	1540	1801	2036
288	1044	1279	1540	1801	2036
292	1044	1279	1540	1801	2036
296	1044	1279	1540	1801	2036
300	1044	1279	1540	1801	2036
304	1044	1279	1540	1801	2036
308	1044	1279	1540	1801	2036
312	1044	1279	1540	1801	2036
316	1044	1279	1540	1801	2036
320	1044	1279	1540	1801	2036
324	1044	1279	1540	1801	2036
328	1044	1279	1540	1801	2036
332	1044	1279	1540	1801	2036
336	1044	1279	1540	1801	2036
340	1044	1279	1540	1801	2036
344	1044	1279	1540	1801	2036
348	1044	1279	1540	1801	2036
352	1044	1279	1540	1801	2036
356	1044	1279	1540	1801	2036
360	1044	1279	1540	1801	2036

Figura 3.11. Curvas de referência aproximadas de 10%, 25%, 50%, 75% e 90% para a variação no consumo de oxigênio, obtidas sob o modelo [2.5] e segundo a equação [2.4].

Figura 3.12. Amostra de perfis individuais da variação no consumo de oxigênio (ml/min) sobrepostos às curvas de referência aproximadas de 10%, 25%, 50%, 75% e 90% nos primeiros 180 segundos.

Tabela 3.7. Comparação entre os indivíduos e as curvas de referência para os percentis de 10%, 25%, 50%, 75% e 90% por dois critérios: valores observados em cada indivíduo e valores preditos sob o modelo [1.1] ajustado para cada indivíduo por meio de mínimos quadrados ordinários.

$\gamma\%$	Valor Observado		Valor Predito	
	N	%	N	%
90	17	77	17	77
75	16	73	16	73
50	10	45	11	50
25	7	32	7	32
10	2	9	1	5

Tabela 3.8. Limites superior e inferior para os intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95% para pontos escolhidos nas curvas de referência aproximadas de 10%, 50% e 90%.

Tempo	Y _{10%}		Y _{50%}		Y _{90%}	
	L. inferior	L. superior	L.inferior	L. superior	L.inferior	L. superior
24	82	300	370	556	595	875
28	287	561	681	871	982	1274
32	438	759	886	1110	1231	1563
36	548	904	1029	1283	1403	1768
40	628	1007	1130	1405	1523	1911
44	685	1081	1202	1491	1609	2012
48	726	1133	1253	1553	1669	2083
52	755	1170	1289	1596	1712	2133
56	776	1197	1315	1627	1742	2169
60	791	1216	1334	1648	1764	2194
64	801	1229	1347	1664	1779	2212
68	808	1238	1356	1675	1790	2225
72	814	1245	1362	1683	1797	2234
76	817	1250	1367	1688	1803	2240
80	820	1253	1370	1692	1806	2245
84	822	1256	1372	1695	1809	2248
88	823	1257	1374	1697	1811	2250
92	824	1259	1375	1699	1812	2252
96	825	1260	1376	1700	1813	2253
100	825	1260	1376	1700	1814	2254
104	826	1261	1377	1701	1815	2255
108	826	1261	1377	1701	1815	2255
112	826	1261	1377	1701	1815	2255
116	826	1261	1378	1702	1815	2256
120	826	1261	1378	1702	1815	2256
124	826	1261	1378	1702	1815	2256
128	826	1262	1378	1702	1816	2256
132	826	1262	1378	1702	1816	2256
136	826	1262	1378	1702	1816	2256
140	826	1262	1378	1702	1816	2256
144	826	1262	1378	1702	1816	2256
148	826	1262	1378	1702	1816	2256
152	826	1262	1378	1702	1816	2256
156	826	1262	1378	1702	1816	2256
160	826	1262	1378	1702	1816	2256
164	826	1262	1378	1702	1816	2256
168	826	1262	1378	1702	1816	2256
172	826	1262	1378	1702	1816	2256
176	826	1262	1378	1702	1816	2256
180	826	1262	1378	1702	1816	2256
184	826	1262	1378	1702	1816	2256
188	826	1262	1378	1702	1816	2256
192	826	1262	1378	1702	1816	2256
196	826	1262	1378	1702	1816	2256

Tabela 3.8. (Cont.) Limites superior e inferior para os intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95% para pontos escolhidos nas curvas de referência aproximadas de 10%, 50% e 90%.

Tempo	Y _{10%}		Y _{50%}		Y _{90%}	
	L. inferior	L. superior	L.inferior	L. superior	L.inferior	L. superior
200	826	1262	1378	1702	1816	2256
204	826	1262	1378	1702	1816	2256
208	826	1262	1378	1702	1816	2256
212	826	1262	1378	1702	1816	2256
216	826	1262	1378	1702	1816	2256
220	826	1262	1378	1702	1816	2256
224	826	1262	1378	1702	1816	2256
228	826	1262	1378	1702	1816	2256
232	826	1262	1378	1702	1816	2256
236	826	1262	1378	1702	1816	2256
240	826	1262	1378	1702	1816	2256
244	826	1262	1378	1702	1816	2256
248	826	1262	1378	1702	1816	2256
252	826	1262	1378	1702	1816	2256
256	826	1262	1378	1702	1816	2256
260	826	1262	1378	1702	1816	2256
264	826	1262	1378	1702	1816	2256
268	826	1262	1378	1702	1816	2256
272	826	1262	1378	1702	1816	2256
276	826	1262	1378	1702	1816	2256
280	826	1262	1378	1702	1816	2256
284	826	1262	1378	1702	1816	2256
288	826	1262	1378	1702	1816	2256
292	826	1262	1378	1702	1816	2256
296	826	1262	1378	1702	1816	2256
300	826	1262	1378	1702	1816	2256
304	826	1262	1378	1702	1816	2256
308	826	1262	1378	1702	1816	2256
312	826	1262	1378	1702	1816	2256
316	826	1262	1378	1702	1816	2256
320	826	1262	1378	1702	1816	2256
324	826	1262	1378	1702	1816	2256
328	826	1262	1378	1702	1816	2256
332	826	1262	1378	1702	1816	2256
336	826	1262	1378	1702	1816	2256
340	826	1262	1378	1702	1816	2256
344	826	1262	1378	1702	1816	2256
348	826	1262	1378	1702	1816	2256
352	826	1262	1378	1702	1816	2256
356	826	1262	1378	1702	1816	2256
360	826	1262	1378	1702	1816	2256

Figura 3.13. Curvas de referência aproximadas de 10%, 50%, e 90% e seus respectivos intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95%.

Capítulo 4

Conclusão

Neste trabalho uma abordagem para a construção de curvas de referência baseadas em modelos não linearizáveis para dados longitudinais foi considerada. Os procedimentos para a construção destas curvas de referência e de seus respectivos intervalos de confiança foram apresentados e exemplificados.

Esta proposta preenche uma lacuna relativa à construção de intervalos de referência e/ou curvas de referência existente na literatura. Considera-se uma abordagem inédita de construção de curvas de referência aproximadas para modelos não linearizáveis para dados longitudinais que corresponde a uma extensão dos resultados de Royston (1995) e Sañudo (2000).

O procedimento proposto baseia-se na metodologia de ajuste de modelos não lineares com efeitos aleatórios o que permite incorporar diferentes estruturas de covariância e dados não necessariamente balanceados e regularmente espaçados.

A construção das curvas de referência depende da especificação de um modelo não linear para descrever adequadamente os perfis de respostas. É desejável que este modelo não linear tenha uma justificativa teórica, embora também seja possível deduzi-lo por meio de uma análise descritiva.

Supõe-se que o modelo probabilístico normal seja adequado para modelar a distribuição da característica de interesse em cada momento de observação.

Uma expressão para a verossimilhança da característica de interesse sob o modelo não linear com efeitos aleatórios é obtida através da especificação de um modelo aproximado, como em Beal and Sheiner (1985). Para tal, é necessário que o modelo seja diferenciável em relação aos efeitos aleatórios a fim de permitir uma expansão em série de Taylor de primeira ordem.

Finalmente, estimativas para os parâmetros do modelo são obtidas através da maximização da verossimilhança. Desse modo, as curvas de referência aproximadas e seus respectivos intervalos de referência são estimados por meio da substituição dos parâmetros envolvidos em suas equações pelas respectivas estimativas de máxima verossimilhança.

Outro ponto a destacar é a consideração da existência de dois usos distintos para as curvas de referência: identificação de valores extremos e perfis extremos. Especifica-se uma abordagem única para a construção destas curvas de referência, porém destaca-se que não se considera a variabilidade do termo de erro ao se calcular em curvas de referência destinadas à identificação de perfis extremos enquanto que para o cálculo das curvas de referência destinadas à identificação de valores extremos, considera-se toda a variabilidade dos dados.

Para trabalhos futuros, sugerem-se três linhas de pesquisa: (i) o desenvolvimento de técnicas para o diagnóstico do ajuste destas curvas de referência, (ii) o desenvolvimento de técnicas para a construção de curvas de referência baseadas em outros modelos probabilísticos e (iii) uma discussão e/ou o desenvolvimento de metodologia para a construção de intervalos de referência simultâneos para todos os pontos de uma dada curva de referência.

Referências Bibliográficas

- Altman, D. (1990). *Practical Statistics for Medical Research*. New York: Chapman and Hall/CRC.
- Beal, S.L. and Sheiner, L.B. (1988). Heterocedastic Nonlinear Regression. *Technometrics*, **30**, 327-338.
- Davidian, M. and Giltinan, D.M. (1998). *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. New York: Chapman and Hall/CRC.
- Diggle, P.J.; Heagerty, P.; Liang, K. and Zeger, S.L. (2002). *Analysis of Longitudinal Data*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press.
- Fujita, M. (1998). *Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal em gestações gemelares*. Dissertação de Doutorado. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo, Brasil.
- Fukuba, Y.; Hayashi, N.; Koga, S. and Yoshida, T.(2002). VO₂ kinetics in heavy exercise is not altered by prior exercise with a different muscle group. *Journal of Applied Physiology*, **92**, 2467-2474.
- Gräsbeck, R. and Saris, N-E. (1969). Establishment and use of normal values. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*, **24**, 62-63.
- Harris, E.K. and DeMets, D.L. (1972). Estimation of normal ranges and cumulative proportions by transforming observed distributions to Gaussian form. *Clinical Chemistry*, **18**, 605-612.
- Jones, R.H. (1993). *Longitudinal Data with Serial Correlation: a State-space Approach*. London: Chapman and Hall.
- Neter, J.; Kutner, M.H.; Nachtsheim, C.J. and Wasserman, W. (1996). *Applied Linear Statistical Models*, 4th. ed. Chicago: Irwin.

- Ocel Jr., J.V. (1997). *Adaptation of the Slow Component of Vo₂ Following 6 wk of High or Low Intensity Exercise Training*. [cited in 2003, Aug 29th] Available from <http://scholar.lib.vt.edu/theses/available/etd-10597-161936/unrestricted/jvodiss2.pdf>.
- Ogliari, P.J. and Andrade, D.F. (2001). Analysing longitudinal data via nonlinear models in randomized block designs. *Computational Statistics & Data Analysis*, **36**, 319-332.
- Ratkowsky, D.A. (1989). *Handbook of Nonlinear Regression Models*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Rossiter, H.B.; Howe, F.A.; Ward, S.A.; Kowalchuk, J.M.; Griffiths, J.R. and Whipp, B.J. (2000). Intersample fluctuations in phosphocreatine concentration determined by P-magnetic resonance spectroscopy and parameter estimation of metabolic response to exercise in humans. *Journal of Physiology*, **528**, 359-369.
- Rossiter, H.B.; Ward, S.A.; Kowalchuk, J.M.; Howe, F.A.; Griffiths, J.R. and Whipp, B.J. (2001). Effects of prior exercise on oxygen uptake and phosphocreatine kinetics during high-intensity knee-extension exercise in humans. *Journal of Physiology*, **537**, 291-303.
- Royston, P. and Matthews, J.N.S (1991). Estimation of reference ranges from normal samples. *Statistics in Medicine*, **10**, 691-695.
- Royston, P. (1991). Constructing time-specific reference ranges. *Statistics in Medicine*, **10**, 675-690.
- Royston, P. (1995). Calculation of unconditional and conditional reference intervals for foetal size and growth from longitudinal measurements. *Statistics in Medicine*, **14**, 1417-1436.
- Sañudo, A. (2000). *Intervalos de confiança para curvas percentuais de peso fetal estimado em gestações gemelares*. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Instituto de Matemática e Estatística. Universidade de São Paulo, Brasil.

- SAS (2000). Version 8.02. Cary: SAS Institute Inc.
- Sen, P.K. and Singer, J.M. (1993). *Large Sample Methods in Statistics: An Introduction with Applications*. New York: Chapman and Hall.
- Singer, J.M. and Andrade, D.F. (2000). Analysis of Longitudinal Data. In *Handbook of Statistics*, C.R. Rao and P.K. Sen, (eds), **18**, Amsterdam: North-Holland.
- Singer, J.M. e Shinzato, A. R. (1999). Curva de peso fetal estimado em gestações gemelares. Relatório de Análise Estatística. São Paulo: Centro de Estatística Aplicada. Departamento de Estatística. Instituto de Matemática e Estatística. Universidade de São Paulo, Brasil.
- Souza, G. S. (1998). *Introdução aos Modelos de Regressão Linear e Não-linear*. Brasília: Embrapa.
- Wright, E.M. and Royston, P. (1999). Calculating reference intervals for laboratory measurements. *Statistical Methods in Medical Research*, **8**, 93-112.