

**Universidade de São Paulo
Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”**

**Modelos de transição de Markov: um enfoque em experimentos
planejados com dados binários correlacionados**

Maurício Santana Lordêlo

Tese apresentada para obtenção do título de Doutor
em Ciências. Área de concentração: Estatística e
Experimentação Agronômica

**Piracicaba
2014**

Maurício Santana Lordêlo
Bacharel em Estatística

**Modelos de transição de Markov: um enfoque em experimentos
planejados com dados binários correlacionados**

versão revisada de acordo com a resolução CoPGr 6018 de 2011

Orientadora:
Prof^ª Dr^ª **SÔNIA MARIA DE STEFANO PIEDADE**

Tese apresentada para obtenção do título de Doutor em
Ciências. Área de concentração: Estatística e Experi-
mentação Agronômica

**Piracicaba
2014**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
DIVISÃO DE BIBLIOTECA - DIBD/ESALQ/USP**

Lordêlo, Maurício Santana

Modelos de transição de Markov: um enfoque em experimentos planejados com dados binários correlacionados / Maurício Santana Lordêlo.- - versão revisada de acordo com a resolução CoPGr 6018 de 2011. - - Piracicaba, 2014.
108 p: il.

Tese (Doutorado) - - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", 2014.

1. Medidas repetidas 2. Efeito causal de tratamento 3. probabilidades de transição I. Título

CDD 519.233
L866m

"Permitida a cópia total ou parcial deste documento, desde que citada a fonte -O autor"

DEDICATÓRIA

À minha esposa
Lidiane,
e aos meus filhos
Joaquim e Pedro.

Com amor, DEDICO.

*Não desespere
Quando a vida fere, fere
E nenhum mágico interferirá
Se a vida fere
Como a sensação do brilho
De repente a gente brilhará*

(Gilberto Gil)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a DEUS pelo dom da vida, pela saúde, disposição e capacidade para desenvolver este trabalho.

Meus pais pela criação, pelos princípios da formação como pessoa e sempre valorizando a família. Por todo esforço que tiveram para me oferecer uma boa educação escolar mesmo com as dificuldades encontradas. Principalmente minha mãe Maria Inês que, após o falecimento do meu pai, foi forte e sempre priorizou grande dedicação a todos os filhos. Aos meus irmãos, em especial a Luciana, por ter sempre uma palavra de incentivo e apoio nesta caminhada.

Minha orientadora, Prof^a Sônia, pela extrema confiança dada desde o início do trabalho.

Ao Prof. Gilênio Fernandes, pessoa fundamental neste longo processo, pela sua simplicidade e dedicação; por ter trilhado o caminho, dado a motivação, mostrado alternativas e principalmente por acreditar no desenvolvimento do meu trabalho. Serei eternamente grato a tudo que fez.

À Profa. Rosemeire Fiaccone, pelas grandes contribuições dadas, por ser detalhista e procurar exigir de mim sempre o melhor. Tenho muito a agradecer por esta participação e dedicação.

À Denise Viola, por toda a atenção, sugestões, incentivos e prestatividade. Ao Jackson Conceição, pela disponibilidade e compartilhamento dos conhecimentos no assunto. Giovana Oliveira, que no início, muito me incentivou a encarar esta empreitada. E aos professores do Departamento de Estatística da UFBA pelas contribuições, palavras de carinho e amizade.

A todos os professores do programa de pós-graduação da ESALQ pelos conhecimentos compartilhados. Destaco o Prof. Idemauro, pelas grandes sugestões ao tema. O Prof. César, que sempre dispunha de um tempo para me ouvir. E a Profa. Roseli pela atenção, educação, palavras de incentivo e interesse em cooperar naquilo que estava aos seu alcance.

Aos funcionários do LCE: Jorge, Eduardo e Rosni, além das secretárias Luciane, Solange e Mayara.

Aos colegas do curso. Todos foram muito importantes. Desde o início, nas dificuldades encontradas nas disciplinas, os momentos de conversas no rucas e no

cafezinho, as estadias nas minhas idas a Piracicaba e na composição e estruturação da tese. Foram muitos colegas especiais que, de tão especiais, hoje considero como amigos. Braga Jr (auxiliando na minha chegada a Piracicaba), Ricardo Olinda (pessoa simples de grande coração), Rafael Caconde, Rodrigo (Digão), as Simones (Werner e Sartório), Renata, Marina, Ana Júlia, Luiz, Veronika, Joseane, Alessandra, Pedro Henrique, Italo, Lucas, os Thiago's (Gentil e Piranha), Iuri, Pedro, Djair (brilhante nas contribuições do latex), Altemir, Rafael, Marcos, Ricardo, Maria e Nilton.

Dos colegas da minha turma tenho muito a agradecer. O Biz e o Cássio, além da grande convivência e dos momentos de estudos, os churrascos ficarão marcados na minha memória por muito tempo. Ao Ezequiel, por sempre passar tranquilidade e bom humor mesmo nos momentos mais difíceis. Ao Edilan, por ser uma pessoa extremamente generosa, presente, dedicada e de uma coração enorme. A vocês amigos, o meu muito obrigado!!

Ao Centro Nacional de Supercomputação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelo apoio computacional.

À Universidade Estadual de Feira de Santana pelo apoio financeiro e oportunidade de crescer profissionalmente.

E por fim, a minha querida família, por suportar minha ausência por tanto tempo. De forma especial quero prestar minha homenagem ao meu filho Pedro, no qual foi diagnosticado a diabetes tipo I durante o segundo ano do curso. Apesar de todas as dificuldades que encontramos no nosso dia-a-dia, tem se mostrado uma criança com grande maturidade e responsabilidade. Tenha certeza meu filho que, juntamente com sua mãe e seu irmão Joaquim, estaremos do seu lado sempre!

SUMÁRIO

RESUMO	11
ABSTRACT	13
LISTA DE FIGURAS	15
LISTA DE TABELAS	17
1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1 Planejamento de experimentos	23
2.2 Experimentos com medidas repetidas	25
2.3 Análise de dados longitudinais	29
2.4 Modelos para análise de dados longitudinais	31
2.4.1 Modelos marginais	31
2.4.2 Modelos mistos	33
2.4.3 Modelos de transição	35
2.5 Considerações sobre processos estocásticos	35
2.6 Modelo de transição usual	37
2.6.1 Definição geral	37
2.6.2 Modelo para resposta binária	39
2.6.3 Estimacão dos parâmetros	41
2.7 Modelos de transição com efeito aleatório	43
2.8 Modelo de transição marginalizado	45
2.8.1 Uma primeira proposta	45
2.8.2 Uma segunda proposta	48
2.9 Testes para comparar tratamentos	51
2.9.1 Modelos de transição com dois tratamentos	51
2.9.2 Modelos com mais de dois tratamentos	56
2.9.3 Propriedades e características dos testes de comparações múltiplas	57
2.9.4 Visão geral dos principais testes de comparações múltiplas	58
2.9.5 Comparações múltiplas em modelos paramétricos gerais	59
3 METODOLOGIA	61
3.1 Métodos	61
3.1.1 Ajustes dos modelos e funções do software R	61

3.1.2 Comparações múltiplas	62
3.2 Material	63
3.2.1 Estudos de simulação	63
3.2.2 Experimento com culturas de citros e morango	65
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
4.1 Análise dos dados simulados	67
4.2 Análise dos dados reais	79
4.2.1 Ajustes dos modelos	79
4.2.2 Inferências simultâneas	84
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
REFERÊNCIAS	91
APÊNDICES	95

RESUMO

Modelos de transição de Markov: um enfoque em experimentos planejados com dados binários correlacionados

Os modelos de transição de Markov constituem uma ferramenta de grande importância para diversas áreas do conhecimento quando são desenvolvidos estudos com medidas repetidas. Eles caracterizam-se por modelar a variável resposta ao longo do tempo condicionada a uma ou mais respostas anteriores, conhecidas como a história do processo. Além disso, é possível a inclusão de outras covariáveis. No caso das respostas binárias, pode-se construir uma matriz com as probabilidades de transição de um estado para outro. Neste trabalho, quatro abordagens diferentes de modelos de transição foram comparadas para avaliar qual estima melhor o efeito causal de tratamentos em um estudo experimental em que a variável resposta é um vetor binário medido ao longo do tempo. Estudos de simulação foram realizados levando em consideração experimentos balanceados com três tratamentos de natureza categórica. Para avaliar as estimativas foram utilizados o erro padrão, viés e percentual de cobertura dos intervalos de confiança. Os resultados mostraram que os modelos de transição marginalizados são mais indicados na situação em que um experimento é desenvolvido com um reduzido número de medidas repetidas. Como complementação, apresenta-se uma forma alternativa de realizar comparações múltiplas, uma vez que os pressupostos como normalidade, independência e homocedasticidade são violados impossibilitando o uso dos métodos tradicionais. Um experimento com dados reais no qual se registrou a presença de fungos (considerada como sucesso) em cultivos de citros e morango foi analisado por meio do modelo de transição apropriado. Para as comparações múltiplas, intervalos de confiança simultâneos foram construídos para o preditor linear e os resultados foram estendidos para a resposta média que neste caso são as probabilidades de sucesso.

Palavras-chave: Medidas repetidas; Efeito causal de tratamento; Probabilidades de transição

ABSTRACT

Markov transition models: a focus on planned experiments with correlated binary data

The transition Markov models are a very important tool for several areas of knowledge when studies are developed with repeated measures. They are characterized by modeling the response variable over time conditional to the previous response which is known as the history. In addition it is possible to include other covariates. In the case of binary responses, can be constructed a matrix of transition probabilities from one state to another. In this work, four different approaches to transition models were compared in order to assess which best estimates of the causal effect of treatments in an experimental studies where the outcome is a vector of binary response measured over time. Simulation study was held taking into account a balanced experiments with three treatments of categorical nature. To assess the best estimates standard error and bias, beyond the percentage of coverage were used. The results showed that the marginalized transition models are more appropriate in situation where an experiment is developed with a reduced number of repeated measurements. As complementation is presented an alternative way to perform multiple comparisons, since the assumptions as normality, independence and homoscedasticity are violated precluding the use of traditional methods. An experiment with real data where we recorded the presence of fungi (deemed successful) in citrus and strawberry crops was analyzed through the appropriate transition model. For multiple comparisons, simultaneous confidence intervals were constructed for the linear predictor and the results have been extended to the mean response in this case are the probabilities of success.

Keywords: Repeated measures; Causal treatment effect; Transition probabilities

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Erro padrão para as estimativas dos ajustes A1 e A3 considerando o mesmo conjunto de parâmetros	68
Figura 2 - Viés(%) para as estimativas dos ajustes A1 e A3 considerando o mesmo conjunto de parâmetros	69
Figura 3 - Erro padrão para as estimativas dos ajustes A1 e A3 considerando diferentes conjuntos de parâmetros	71
Figura 4 - Erro padrão para as estimativas dos ajustes A2 e A4 considerando o mesmo conjunto de parâmetros	74
Figura 5 - Viés(%) para as estimativas dos ajustes A2 e A4 considerando o mesmo conjunto de parâmetros	75
Figura 6 - Erro padrão para as estimativas dos ajustes A2 e A4 considerando diferentes conjuntos de parâmetros	77
Figura 7 - Probabilidades de sucesso estimadas para os quatro tratamentos	82
Figura 8 - Probabilidades de sucesso estimadas para os quatro tratamentos nas medidas longitudinais	83
Figura 9 - Probabilidades de transição estimadas para os quatro tratamentos . . .	84
Figura 10 - Intervalos de confiança (95%) para os contrastes dos quatro tratamentos	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Probabilidades de transição para amostras independentes de dois grupos em um modelo de transição	52
Tabela 2 - Estrutura usual de uma tabela de contingência 2×2 para o teste de Mantel-Haenszel	53
Tabela 3 - Frequências de transições para os estados 0 e 1 considerando os dois tratamentos dado que $a \in (0, 1)$	54
Tabela 4 - Valores atribuídos aos parâmetros para os quatro ajustes considerando dois diferentes cenários	64
Tabela 5 - Percentual de cobertura das estimativas dos ajustes A1 e A3 para dez e vinte repetições considerando o mesmo conjunto de parâmetros	70
Tabela 6 - Viés para estimativas dos ajustes A1 e A3 para dez e vinte repetições considerando diferentes conjuntos de parâmetros	72
Tabela 7 - Percentual de cobertura para estimativas dos ajustes A1 e A3 para dez e vinte repetições considerando diferentes conjuntos de parâmetros	73
Tabela 8 - Percentual de cobertura para estimativas dos ajustes A2 e A4 para dez e vinte repetições considerando o mesmo conjunto de parâmetros	76
Tabela 9 - Viés para estimativas dos ajustes A2 e A4 para dez e vinte repetições considerando diferentes conjuntos de parâmetros	78
Tabela 10 - Percentual de cobertura para estimativas dos ajustes A2 e A4 com dez e vinte repetições considerando diferentes conjuntos de parâmetros	79
Tabela 11 - Total observado e percentual de ocorrência de pelo menos um tipo de fungo segundo o tipo de cultura	80
Tabela 12 - Frequência absoluta e percentual da ocorrência de pelo menos um tipo de fungo segundo a cultura ao longo dos meses de observação	80
Tabela 13 - Distribuição do número de transições e das probabilidades estimadas para a ocorrência de pelo menos um tipo de fungo	81
Tabela 14 - Frequência das três transições e probabilidades estimadas para a ocorrência de pelo menos um tipo de fungo	81
Tabela 15 - Estimativa dos parâmetros e erro padrão dos modelos de transição marginalizados sem e com efeito aleatório para o experimento com culturas de citros e morango	82

1 INTRODUÇÃO

Nos estudos de dados longitudinais, em que medidas são tomadas repetidamente sobre o mesmo indivíduo ao longo do tempo, há uma variação entre as observações registradas dentro de um indivíduo e entre indivíduos. Na análise deste tipo de dados, grande parte dos esforços empregados está relacionada com a modelagem da resposta média levando em consideração a estrutura de correlação intra-indivíduos decorrente da medição da mesma variável no mesmo indivíduo em tempos diferentes.

A metodologia da análise dos dados longitudinais cuja variável resposta é contínua, principalmente com distribuição normal, está alicerçada nos modelos lineares clássicos. Neste caso há uma relação funcional linear entre a parte aleatória e a parte sistemática do modelo. Contudo, é de fundamental importância fazer uma escolha adequada para a estrutura da matriz de variâncias e covariâncias que melhor representa os dados, uma vez que se admite a existência de uma correlação não nula e variâncias não constantes (heteroscedasticidade) em cada um dos instantes.

Quando os estudos são desenvolvidos considerando que a variável resposta não tem distribuição normal, geralmente a metodologia adequada para análise é fundamentada na teoria unificadora da modelagem estatística denominada de modelos lineares generalizados (MLGs) que foi proposta por Nelder e Wedderburn (1972).

Diggle et al. (2002) apresentam três extensões dos MLGs para dados longitudinais, incorporando a dependência entre as observações ao longo do tempo: os modelos marginais, os modelos de transição (ou condicionais) e os modelos de efeitos aleatórios. Entretanto, tanto a interpretação como os valores dos coeficientes do modelo a serem estimados são vinculados à natureza da dependência das observações repetidas (Zeger et al., 1988).

Nos modelos marginais, modela-se separadamente o efeito das variáveis explicativas no valor esperado da resposta, permitindo a incorporação de uma estrutura de correlação para a dependência das observações de cada indivíduo. O ajuste é feito por meio das equações de estimação generalizadas (Liang e Zeger, 1986; Zeger e Liang, 1986). Apesar disso, este tipo de modelagem não é suficiente para descrever toda a informação relacionada a um estudo longitudinal por não captar todos os efeitos intra-indivíduos, ou seja, não permite avaliar o comportamento das mudanças de respostas em cada ocasião (Lara, 2007).

Os modelos de efeitos aleatórios ou mistos são aqueles que incorporam efeitos fixos e aleatórios. Para dados longitudinais, este tipo de modelagem permite que os coeficientes da regressão variem entre os indivíduos. Esses modelos têm dois componentes: um intra-indivíduos (descrito pelo modelo de regressão com um intercepto e inclinação populacional) e outro entre indivíduos (variação no intercepto e inclinação individual).

Os modelos de transição, também denominados modelos dinâmicos ou modelos de Markov, são aqueles nos quais qualquer resposta numa sequência de medidas repetidas é modelada condicionalmente sob um ou mais conjuntos de medições passadas ou anteriores. Ou seja, caracterizam-se por apresentar uma relação de dependência da distribuição condicional da resposta atual sobre as respostas anteriores e as variáveis explicativas.

A estrutura dos modelos de transição, que usualmente foi definida para efeitos fixos, pode ser adaptada para considerar a inclusão de efeitos aleatórios. Diggle et al. (2002) salientam a questão da inclusão de efeitos aleatórios e da sua implicação para as transições individuais quando descrevem os procedimentos metodológicos relacionados a um modelo de transição. Partindo destas referências, Lara et al. (2009) definiram um modelo de transição misto considerando que as variáveis respostas, condicionadas à história do processo e aos efeitos aleatórios, seguem um modelo linear generalizado.

Nos estudos experimentais em que há tratamentos envolvidos, normalmente o objetivo principal é identificar qual tratamento é o mais eficiente. A análise baseia-se na construção de um modelo estatístico para descrever a relação entre a resposta observada e as variáveis explicativas. Nos estudos longitudinais em que a resposta de interesse tem natureza binária, por meio dos modelos de transição pode-se estimar uma matriz que traduz as mudanças de estados em termos das probabilidades condicionais, denominada de matriz de transição. Estas probabilidades podem ser usadas na construção de testes que auxiliem o pesquisador na tomada de decisão. Ou seja, estes modelos permitem avaliar a resposta através do seu comportamento e sua mudança de estado em cada um dos momentos registrados.

Lara et al. (2007) apresentam testes assintóticos para comparar dois tratamentos (ativo e placebo) no contexto de modelos de transição em um estudo longitudinal envolvendo doença respiratória. Estes testes são baseados na razão de chances e na diferença das probabilidades de transição.

Diante do exposto, este trabalho visa avaliar a performance da estimação do efeito causal de tratamentos de natureza categórica com mais de duas classificações, usando para isso a metodologia dos modelos de transição estacionários de primeira ordem e extensões. Em outras palavras, avaliar qual a melhor estrutura do modelo de transição estacionário de primeira ordem que estima corretamente o efeito causal de tratamentos no contexto de dados binários longitudinais, utilizando simulações de dados provenientes de experimentos planejados e balanceados. Além disso, o trabalho propõe uma alternativa para testes de comparações múltiplas em dados reais binários e correlacionados no tempo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Planejamento de experimentos

Experimento pode ser definido como o método de pesquisa explicativa em que o pesquisador intervém no processo, impondo deliberadamente os níveis de uma ou mais características explanatórias com o propósito de obter inferências referentes aos efeitos causais dessas características sobre as respostas (Silva, 2007). Pode ser considerado como método de pesquisa explicativa porque os resultados são controlados de modo a permitir que a variação resultante das respostas seja atribuível a variáveis explanatórias de interesse.

Segundo Brien (2010), os principais termos utilizados na experimentação são:

- i) Fator: variáveis explanatórias controladas ou definidas pelo pesquisador.
- ii) Níveis de um fator: valores que um fator individualmente assume.
- iii) Tratamento: uma combinação de níveis dos fatores que estabelece uma condição experimental.
- iv) Unidade observacional: resulta um valor único para a variável resposta.
- v) Unidade experimental: a unidade (o que pode ser um conjunto de unidades de observação) para a qual um tratamento único é aleatoriamente alocado. O pesquisador geralmente aplica um ou mais tratamentos a um conjunto de unidades experimentais.

Em um estágio inicial, o objetivo do experimento pode ser descobrir se intervenções feitas pelo pesquisador produzem alguma resposta mensurável, enquanto que em um estágio posterior, pode-se confirmar ou refutar certas hipóteses que tenham sido formuladas sobre as respostas aos tratamentos.

O processo de realização de um experimento compreende um conjunto ordenado de etapas que toda pesquisa científica completa deve cumprir. Estas etapas são: definição do problema, formulação da hipótese, planejamento do experimento, condução do experimento, análise e interpretação dos resultados e, por fim, a elaboração das conclusões.

Em um delineamento experimental é essencial que a relação entre a estrutura das condições experimentais e a estrutura das unidades assegure capacidade para a detecção de efeitos relevantes de fatores experimentais de modo sensível e não tendencioso. Deve-se considerar que existe uma variação entre as unidades consideradas tão similares quanto possíveis, que surge a partir de todas as pequenas diferenças que não são capazes de serem controladas. Para esta denominada “variabilidade não-controlada”, Fisher (1935) introduziu os princípios básicos da experimentação que são: repetição, casualização e controle local. Estes princípios são importantes para a derivação de inferências válidas a partir dos dados gerados pelo experimento.

De uma forma geral, a base do processo de inferência estatística em experimentos onde se deseja simplesmente comparar tratamentos é caracterizada da seguinte forma:

- i) Obtém-se uma estimativa da variabilidade proveniente das diferenças de respostas entre as unidades que receberam diferentes tratamentos, que compreende a variabilidade atribuível aos tratamentos.
- ii) Obtém-se uma estimativa da variabilidade proveniente das diferenças de respostas entre unidades que receberam o mesmo tratamento, atribuível exclusivamente a fatores não controlados.
- iii) Se a primeira estimativa de variabilidade revelar-se consideravelmente superior à segunda, de modo que a diferença entre essas duas estimativas não possa ser atribuída apenas à própria variabilidade de fatores não controlados da amostra, isso indica evidência de diferenças reais entre os tratamentos.

Para experimentos mais complexos, o processo para derivação de inferências estatísticas é basicamente uma extensão destes três itens.

A evidência fornecida pelo experimento, seja favorável ou contrária à presença de diferenças de efeitos reais dos tratamentos, poderá ser incorreta. O método estatístico permite estabelecer o grau de incerteza, em termos de probabilidade, de qualquer das duas decisões que possam ser tomadas em decorrência da evidência indicada pelo experimento.

Supondo que o experimento foi corretamente conduzido, seus resultados podem ser questionados por duas razões. A primeira é que a análise e a interpretação

estatística dos dados pode ter sido incorreta e a segunda é que o delineamento escolhido para o experimento pode ser inadequado. O delineamento do experimento e o correspondente método de análise dos resultados são relacionados inseparavelmente. Isso significa que os procedimentos de análise estatística devem ser definidos em consonância com o delineamento adotado para o experimento (Silva, 2007).

2.2 Experimentos com medidas repetidas

Em muitos experimentos, há interesse na avaliação de uma ou mais características medidas nas unidades de uma ou mais populações ao longo de uma dimensão ordenada. Como esta dimensão ordenada pode ter caráter temporal ou espacial, estas medidas sobre uma mesma unidade experimental não se originam necessariamente porque são efetuadas em tempos distintos, uma vez que podem ser tomadas em distintas seqüências de locais.

As medidas repetidas podem ser utilizadas em diversas situações, dentre elas podem ser citadas:

- i) As observações repetidas podem ser o único meio para obter as medidas necessárias.
- ii) Quando o interesse está centrado na evolução das respostas, dadas certas condições iniciais que podem estar ou não fixadas experimentalmente.
- iii) Ao comparar os efeitos da administração contínua de algum tratamento ao longo do tempo.
- iv) Ao comparar diferentes tratamentos em situações nas quais a variabilidade entre as unidades é um importante fator não controlado.
- v) Estudar os efeitos de diferentes seqüências de tratamentos.

Um estudo com medidas repetidas apresenta características peculiares tais como:

- a) A mesma característica é medida na mesma unidade experimental mais de uma vez, implicando que as respostas não são independentes como nas análises de variância e de regressão clássicas.

- b) A relação que em geral existe entre observações da mesma variável medida na mesma unidade experimental o distingue da maioria dos métodos multivariados.
- c) Há mais de uma unidade experimental envolvida e assim as respostas não formam uma simples série temporal ou geográfica.

Um dos principais propósitos em usar medidas repetidas é controlar a diferença entre as unidades de análise. Nestes casos, os efeitos dos tratamentos para uma unidade qualquer são medidos em relação à resposta média deste indivíduo para cada um dos tratamentos e assim, a variabilidade devida as diferenças entre os indivíduos é separada do erro experimental. A ideia quando se realizam ensaios com medidas repetidas é separar esta fonte de variação dos efeitos dos tratamentos e do erro a fim de aumentar a sensibilidade do experimento.

O formato básico de um conjunto de dados pode ser identificado como uma matriz de dimensão n (indivíduos) \times p (medições). Os indivíduos podem ser qualquer unidade para a qual as observações são adequadamente consideradas como um conjunto de medidas interligadas. As medidas em um indivíduo são valores registrados de uma variável feita em diferentes momentos. Se mais de uma variável é registrada em cada momento, os dados apresentarão a forma *indivíduos* \times *medições* \times *variáveis* (Crowder e Hand, 1990).

Os estudos com medidas repetidas possuem casos especiais que englobam os planejamentos do tipo *split-plot*, *cross-over* e os estudos longitudinais.

O *split-plot* surgiu na experimentação agrônômica e também é conhecido como parcelas subdivididas. Neste tipo de planejamento, cada nível de um fator primário (ou tratamento) é aplicado a uma parcela relativamente grande e todos os níveis de um segundo fator secundário são aplicados às subparcelas dessa parcela maior. Os tratamentos primários são distribuídos às parcelas de acordo com um delineamento especificado e os tratamentos secundários são distribuídos aleatoriamente às subparcelas. Este tipo de planejamento pode ser útil nas seguintes situações:

- a) Quando os atributos físicos de um fator exigem o uso de unidades experimentais maiores do que a de outros fatores.
- b) Quando se espera que as diferenças entre os níveis de certo fator sejam maiores do que entre os níveis de outro fator.

c) Quando é desejado garantir maior precisão nos níveis de um fator do que de outro.

Em estudos de medidas repetidas no tempo no esquema de parcelas subdivididas, os níveis desse tempo não podem ser aleatorizados para seus intervalos. Dessa forma, a análise de variância usual pode não ser válida, devido à falta de aleatorização e também pelo fato dos erros correspondentes às respectivas unidades experimentais não apresentarem uma estrutura adequada para a matriz de covariâncias. Fernandez (1991) salienta o problema de que quando o experimento é sistematicamente arranjado, sem aleatorização, a análise de um experimento de medidas repetidas como um delineamento de parcelas subdivididas pode inflacionar a probabilidade de erroneamente rejeitar a hipótese a ser testada.

De acordo com Milliken e Johnson (1992), as pressuposições usuais da análise de variância nem sempre são apropriadas para um delineamento de parcelas subdivididas com medidas repetidas no tempo, sendo porém, uma análise correta quando realizada sob suposições mais gerais. Essas suposições requerem certa estrutura para a matriz de covariâncias dos erros. Uma condição suficiente para que o teste F da análise de variância usual, em nível de subparcela, para o fator tempo e interação tempo \times tratamento seja válido, é que a matriz de covariâncias tenha uma forma chamada de simetria composta, a qual implica que a variável resposta seja igualmente correlacionada e tenha variâncias homogêneas, considerando as diferentes ocasiões.

Os planejamentos do tipo *cross-over* são aqueles nos quais cada uma das unidades experimentais recebe uma sequência de tratamentos e tem como objetivo estudar os efeitos de diferentes tratamentos. Para isso, os indivíduos recebem os tratamentos em diferentes sequências, atribuídas de forma aleatória, ou seja, aplica-se um tratamento a uma unidade experimental em um período específico, depois se aplica outro tratamento à mesma unidade experimental, sendo aplicados de forma sucessiva até que a unidade receba todos os tratamentos. Quando se comparam os tratamentos também se comparam os períodos, podendo tanto tratamentos como períodos contribuir para os efeitos observados.

A principal vantagem dos estudos *cross-over* está relacionada ao fato de que certos contrastes de tratamentos poderem ser estimados com maior precisão, levando em consideração as mensurações intra-unidades de análise do que entre as unidades de análise, uma vez que as mesmas unidades de análise recebem os diferentes tratamentos tornando-se seus próprios controles, reduzindo assim a variabilidade do erro experimental.

As desvantagens estão relacionadas ao tempo necessário para o ensaio e ao fato de que os períodos podem apresentar efeitos além dos períodos que são aplicados. Também outros delineamentos em associação ao *cross-over* trazem limitação ao estudo dos efeitos presentes no delineamento original, apresentando soluções específicas e complexas.

Os estudos de medidas repetidas nos quais as unidades de análise (amostrais ou experimentais) são observadas ao longo do tempo são denominados estudos longitudinais. Como as medidas são repetidas de modo sistemático, espera-se que exista uma correlação não nula entre as medidas e heteroscedasticidade nas diversas ocasiões (Singer et al., 2009).

A depender da área de interesse, o estudo longitudinal pode ter diferentes designações. Independente do termo usado, neste tipo de estudo são tomadas observações repetidas no tempo de uma ou mais variável resposta e um conjunto de variáveis explicativas para cada uma das unidades amostrais. Estas variáveis podem ter natureza qualitativa ou quantitativa e os métodos de análise são comuns a todas as áreas.

Dentre os objetivos clássicos de um estudo longitudinal, Andrade e Singer (1986) e Noleto (1991) citaram: comparar os efeitos de tratamentos e os efeitos de tempo quanto à distribuição média das respostas; verificar se há interação entre tratamento e tempo e descrever a distribuição das mudanças e dos fatores envolvidos nas respostas ao longo do tempo.

De acordo com a forma de coleta de dados, um delineamento pode ser balanceado ou desbalanceado. Ele é dito ser balanceado com relação ao tempo quando o esquema de coleta de dados determina que todas as unidades de análise sejam observadas nos mesmos instantes, equidistantes ou não. Caso contrário, se existirem diferentes conjuntos de instantes de observação dos diferentes grupos das unidades da análise ou se os dados forem coletados irregularmente ao longo do tempo, ou seja, unidades experimentais diferentes observadas em diferentes instantes, o delineamento é denominado desbalanceado com relação ao tempo. Da mesma forma, quando existirem observações omissas em delineamentos balanceados, os dados também são desbalanceados com relação ao tempo (Singer et al., 2009).

O problema estudado no presente trabalho envolve medidas repetidas e resulta de um estudo longitudinal. Mais detalhes sobre estes estudos, além dos modelos apropriados para as análises são descritos nas seções seguintes.

2.3 Análise de dados longitudinais

Nos estudos longitudinais, pelo fato das medidas serem tomadas de forma sistemática ao longo do tempo em cada unidade experimental, admite-se que uma estrutura de covariância adequada deve ser especificada. Segundo Diggle et al. (2002), a matriz de covariâncias deve incluir três fontes de variação:

1. Variação devida a efeitos aleatórios, ou seja, as unidades podem mostrar variação estocástica entre elas, em vários aspectos de seu comportamento, quando são aleatoriamente amostradas de uma população;
2. Variação devida à correlação serial, na qual se espera uma correlação mais forte entre as mensurações mais próximas do que entre as observações mais distantes;
3. Variação devida a erros de medidas que ocorrem quando as medições individuais envolvem algum tipo de amostragem dentro das unidades.

Assim, na análise de dados longitudinais, além da especificação de um modelo para as médias da variável resposta nos tratamentos em cada instante, deve-se especificar a estrutura de covariâncias mais adequada entre as medidas na mesma unidade experimental. Esta estrutura tem uma influência direta sobre a variabilidade das estimativas dos parâmetros associados às médias e, em alguns casos, pode afetar as próprias estimativas destes parâmetros (Lima, 1996).

Uma importante ferramenta descritiva para análise de dados quantitativos longitudinais é o gráfico de perfis individuais de respostas, que é utilizado quando há interesse no aspecto particular das mudanças da resposta ao longo do tempo. É essencialmente um gráfico de dispersão com os tempos no eixo das abscissas e as respostas no eixo das ordenadas, em que os pontos associados a uma mesma unidade amostral são unidos por segmentos de retas. Em geral, os perfis de respostas médias são sobrepostos aos perfis individuais. Este tipo de gráfico é utilizado para ajudar na identificação de modelos apropriados para a inferência estatística (Singer et al., 2009).

De um modo geral, as técnicas clássicas de análise de dados longitudinais são destinadas a planejamentos completos, balanceados e para os casos que a variável resposta é contínua com distribuição normal. Entretanto, nem sempre a variável resposta é contínua ou tem distribuição normal. Muitas vezes, em diferentes áreas das ciências,

desenvolvem-se experimentos com interesse em registrar a ocorrência (sucesso) ou não (fracasso) de um determinado evento. Este tipo de variável é denominada binária ou dicotômica e também pode ser criada mesmo quando a resposta original não possui apenas duas categorias ou é de natureza quantitativa (através de um agrupamento de categorias). Nos estudos com este tipo de variável, o mais comum é modelar a probabilidade de sucesso como função das variáveis explicativas envolvidas no estudo e, normalmente, faz-se o uso da regressão logística para obter uma interpretação das estimativas dos parâmetros e da razão de chances.

Nesses casos, uma metodologia adequada de análise pode envolver o uso dos MLGs propostos inicialmente por Nelder e Wedderburn (1972). Os MLGs são uma extensão dos modelos lineares clássicos que descrevem o comportamento de uma variável, independentemente de ter natureza discreta ou contínua, em função de um conjunto de variáveis explicativas como um modelo de regressão. Estes modelos são uma extensão dos modelos lineares clássicos e, de acordo com Demétrio (2002), envolvem um componente aleatório (variável resposta) com distribuição pertencente à família exponencial, um componente sistemático (variáveis explicativas) e uma ligação entre estes dois componentes feita através de uma função, denominada função de ligação.

Neste contexto, tem-se o trabalho de Wedderburn (1974) em que apresentou a teoria de quase-verossimilhança como uma extensão dos MLGs. Também Zeger e Liang (1986) e Liang e Zeger (1986) desenvolveram as equações de estimação generalizadas (EEG ou *GEE-Generalized Estimating Equations*) que possibilitam a análise de dados correlacionados, inclusive com distribuição diferente da normal.

Segundo Diggle et al. (2002), existem três estratégias com alicerces em MLGs para analisar dados longitudinais: modelo marginal, modelo de efeitos aleatórios e modelo de transição ou condicional. Estes três tipos de modelagem são considerados extensões dos MLGs para análise de dados longitudinais, pois incorporam a dependência entre as observações ao longo do tempo. A escolha do procedimento a ser utilizado depende do objetivo do estudo, do tipo de experimento, da natureza das variáveis bem como da escolha da estrutura de covariância/correlação.

2.4 Modelos para análise de dados longitudinais

Para as estratégias de modelagem de dados binários longitudinais descritas a seguir, considere que Y_{it} representa uma variável resposta e \mathbf{x}_{it} um vetor de variáveis explanatórias com comprimento p observado no tempo t . Assim, y_{it} representa uma observação de Y_{it} correspondente à i -ésima unidade de análise no tempo t , com $i = 1, 2, \dots, m$ e $t = 1, 2, \dots, n_i$. Além disso, $\mathbf{X}_i = (\mathbf{x}_{i1}, \mathbf{x}_{i2}, \dots, \mathbf{x}_{in_i})$ representa a matriz $n_i \times p$ de covariáveis cujas linhas são os vetores $\mathbf{x}_{it} = (x_{it1}, x_{it2}, \dots, x_{itp})'$ de dimensões $p \times 1$. De maneira equivalente, pode-se definir para cada unidade de análise um vetor $\mathbf{Y}_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{in_i})'$ com média $\mathbf{E}(\mathbf{Y}_i) = \boldsymbol{\mu}_i$ e matriz de covariância $\text{Var}(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{V}_i$, sendo que $\text{Cov}(Y_{ij}, Y_{ik}) = v_{ijk}$ representa a covariância entre Y_{ij} e Y_{ik} . A matriz de correlação $n_i \times n_i$ de \mathbf{Y}_i será representada por \mathbf{R}_i . As respostas para todas as unidades de análise são denotadas por $\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}_1, \mathbf{Y}_2, \dots, \mathbf{Y}_m)$ que possui dimensão \mathbf{N} sendo que $\mathbf{N} = \sum_{i=1}^m n_i$. A forma matricial da equação de regressão é dada por

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon}_i,$$

sendo $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)'$ e $\boldsymbol{\epsilon}_i = (\epsilon_{i1}, \epsilon_{i2}, \dots, \epsilon_{in_i})'$.

2.4.1 Modelos marginais

Por meio dos modelos marginais pode-se estudar separadamente o efeito das variáveis explicativas sob a esperança da variável resposta. O seu uso permite comparar, quanto ao padrão da distribuição das respostas ao longo do tempo, se há efeito dos tratamentos e, quanto às distribuições médias das respostas, se há efeito do fator tempo e também efeito de tratamento. Neste tipo de modelagem tem-se que

$$\mathbf{E}(Y_{it}) = \mu_{it}, \quad \text{Var}(Y_{it}) = v(\mu_{it})\phi \quad \text{e} \quad \text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik}) = \rho(\mu_{ij}, \mu_{ik}; \alpha).$$

A esperança marginal da resposta ($\mathbf{E}(Y_{it})$) depende das variáveis explanatórias por meio de uma função de ligação $g(\cdot)$, de modo que $g(\mu_{it}) = \mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta}$. Para o caso da variável resposta ser binária, esta função pode ser a *logit*, *probit* ou complemento *log-log*. A variância marginal ($\text{Var}(Y_{it})$) depende da média marginal, de uma função de variância conhecida v e de um parâmetro de escala ϕ que pode ser necessário estimar. A correlação entre Y_{ij} e

Y_{ik} ($\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik})$), sendo j e k dois tempos quaisquer com $j \neq k$, é uma função conhecida (ρ) das médias marginais e possivelmente de parâmetros adicionais α . Os coeficientes de regressão marginal, representados pelo vetor β , tem a mesma interpretação no caso de estudos de coorte transversal. No caso particular de um modelo marginal logístico, tem-se que

$$\text{logit}(\mu_{it}) = \log\left(\frac{\mu_{it}}{1 - \mu_{it}}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{it}, \quad \text{Var}(Y_{it}) = \mu_{it}(1 - \mu_{it}) \quad \text{e} \quad \text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik}) = \alpha.$$

Liang e Zeger (1986) apresentaram um procedimento unificado para respostas contínuas e discretas baseando-se nas EEG's para estimação dos parâmetros de regressão sem a especificação da verossimilhança completa e sim com a suposições do comportamento dos parâmetros de interesse (Fiaccone, 1998). Esta metodologia é uma extensão multivariada da quase-verossimilhança.

Nesta abordagem, o procedimento para estimar β pode ser feito resolvendo a EEG

$$S_{\beta}(\beta, \alpha) = \sum_{i=1}^m \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \beta} \right)' \text{Var}(\mathbf{Y}_i)^{-1} (\mathbf{Y}_i - \mu_i) = 0,$$

que pode ser vista com uma versão multivariada da primeira função quase-score proposta por Wedderburn (1974), apenas incluindo o parâmetro α , de modo que $\text{Var}(Y_{it}) = \text{Var}(\mathbf{Y}_i; \beta, \alpha)$. Seguindo Prentice (1988), pode-se adicionar um segundo conjunto de equações de estimação $S_{\alpha}(\beta, \alpha) = 0$ e simultaneamente as equações expandidas para $\hat{\beta}$ e $\hat{\alpha}$. Diggle et al., 2002 mostraram que as equações em α assumem a forma

$$S_{\alpha}(\beta, \alpha) = \sum_{i=1}^m \left(\frac{\partial \eta_i}{\partial \alpha} \right)' \mathbf{H}_i^{-1} (\mathbf{W}_i - \eta_i) = 0,$$

sendo que

$$\mathbf{W}_i = (R_{i1}R_{i2}, R_{i1}R_{i3}, \dots, R_{i(n_i-1)}R_{in_i}),$$

$$\mathbf{H}_i = \text{diag} \{ \text{Var}(R_{i1}R_{i2}), \dots, \text{Var}(R_{i(n_i-1)}R_{in_i}) \},$$

$$R_{it} = \{Y_{it} - \mu_{it}\} / \{\mu_{it}(1 - \mu_{it})\}^{1/2}$$

e

$$\eta_i = \mathbf{E}(\mathbf{W}_i).$$

A dependência das observações de cada indivíduo é modelada por meio de uma matriz de covariância da resposta, dada por

$$\text{Cov}(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{V}_i = \mathbf{A}_i^{1/2} \mathbf{R}_i(\boldsymbol{\alpha}) \mathbf{A}_i^{1/2},$$

sendo $\mathbf{A}_i = \text{diag}(v(\mu_{i1}), v(\mu_{i2}), \dots, v(\mu_{it}))$ e $\mathbf{R}_i(\boldsymbol{\alpha})$ que é denominada matriz de correlação de “trabalho”. Esta matriz permite incorporar aos modelos marginais diferentes estruturas de correlação que podem ser encontradas em Liang e Zeger (1986).

2.4.2 Modelos mistos

Um modelo misto é aquele que incorpora efeitos fixos e aleatórios. O efeito de um fator é denominado de fixo quando o mesmo tem um número relativamente pequeno de níveis, que são escolhidos especificamente para avaliar o efeito do fator sobre a variável resposta e constituem toda a população de níveis de interesse. Já um efeito é dito ser aleatório quando o fator tem um número relativamente grande de níveis, que forma uma amostra aleatória de uma população de níveis. O processo de aleatorização assegura que os níveis utilizados no estudo são representativos dos níveis da população (Collett, 2002). Neste tipo de modelagem, enquanto que no caso de efeitos fixos o interesse reside na estimação do efeito particular de cada nível, para os efeitos aleatórios o interesse maior reside na variação induzida por estes níveis.

Dessa forma, quando se considera que um determinado indivíduo apresenta uma propensão para desenvolver uma determinada característica por meio, por exemplo, de predisposições genéticas e influências não mensuráveis de fatores ambientais, pode-se admitir o uso de um modelo misto. A resposta neste tipo de modelagem é assumida como sendo uma função de variáveis explicativas com coeficientes de regressão que variam de um indivíduo para o outro.

No caso de um modelo linear generalizado misto (MLGM) a distribuição condicional das respostas, dado um coeficiente individual, é representada por variáveis aleatórias condicionalmente independentes seguindo um MLG. A correlação entre observações de um mesmo indivíduo surge de variáveis não observáveis (\mathbf{d}_i) denominadas de efeitos aleatórios (Diggle et al., 2002). De um modo geral, tem-se

$$f(y_{it} | \mathbf{d}_i) = \exp \{ [(y_{it} \theta_{it} - b(\theta_{it})) / \phi + c(y_{it}, \phi)] \}$$

com os momentos condicionais

$$\mu_{it} = E(Y_{it}|\mathbf{d}_i) = b'(\theta_{it}) \quad \text{e} \quad v_{it} = \text{Var}(Y_{it}|\mathbf{d}_i) = b''(\theta_{it})\phi,$$

satisfazendo

$$g(\mu_{it}) = \mathbf{x}'_{it}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{z}'_{it}\mathbf{d}_i \quad \text{e} \quad v_{it} = v(\mu_{it})\phi,$$

sendo que g e v são funções de ligação e de variância, respectivamente, supostas conhecidas e \mathbf{z}_{it} é um subconjunto de \mathbf{x}_{it} . Os efeitos aleatórios (\mathbf{d}_i) são mutuamente independentes e, de um modo geral, assume-se que são normalmente distribuídos com média $\mathbf{0}$ e matriz de covariância \mathbf{G} . Para um modelo logístico com apenas uma variável explicativa assumindo duas atribuições, designadas por A e B, assume-se que cada indivíduo tem uma própria propensão de apresentar, caracterizar ou desenvolver um sucesso na variável resposta, mas que o efeito da covariável nesta probabilidade é a mesma para todos os indivíduos. O modelo tem a forma

$$\text{logit Pr}(\mathbf{Y}_i = 1|\mathbf{d}_i) = (\beta_0 + \mathbf{d}_i) + \beta_1\mathbf{x}_{it},$$

sendo que, por exemplo, \mathbf{x}_{it} é igual a 1 se o indivíduo i apresenta a característica A no tempo t . Neste caso, β_0 é o logaritmo da chance de sucesso para um indivíduo com efeito aleatório igual a zero. β_1 é o logaritmo da razão de chances para sucesso no caso do indivíduo possuir a característica A com relação ao caso dele não a possuir (ou seja, possuir a B). A variância do efeito aleatório representa o grau de heterogeneidade entre os indivíduos na propensão a ter sucesso sem a influência da covariável.

A estimação dos parâmetros pode ser realizada usando métodos de máxima verossimilhança. Assim, tem-se

$$L(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\alpha}; \mathbf{y}) = \prod_{i=1}^m \int \prod_{t=1}^{n_i} f(y_{it}|\mathbf{d}_i)f(\mathbf{d}_i; \boldsymbol{\alpha})d(\mathbf{d}_i),$$

sendo que $\boldsymbol{\alpha}$ representa os parâmetros da distribuição dos efeitos aleatórios.

Para dados normalmente distribuídos, a integral tem uma forma fechada e existem métodos relativamente simples para maximizar a verossimilhança, seja ela restrita ou não. Para dados não normais, como o caso dos binários, técnicas de integração numérica são necessárias. Lara (2007) apresenta uma descrição dos métodos de apro-

ximações numéricas que em geral podem ser utilizados.

2.4.3 Modelos de transição

Quando o interesse é modelar as mudanças ou transições entre os tempos de observação, ou seja, avaliar o comportamento das mudanças de respostas ao longo do tempo recomenda-se o uso dos modelos de transição. Considerando o caso específico de dados binários longitudinais, os modelos de transição tem como vantagem, em relação aos modelos marginais, a possibilidade de modelar as mudanças individuais no tempo e avaliar como estas mudanças são influenciadas pelas variáveis explicativas consideradas. Além disso, é possível estimar as probabilidades de transição, isto é, as probabilidades de passar de uma categoria para a outra em ocasiões sucessivas. Neste caso, matrizes de probabilidades de transição podem caracterizar as mudanças das observações ao longo do tempo.

Os modelos de transição e suas extensões serão descritos com mais detalhes nas seções 2.6, 2.7 e 2.8. Para um melhor entendimento destes modelos, a seção seguinte descreve brevemente alguns conceitos importantes de processos estocásticos.

2.5 Considerações sobre processos estocásticos

Seja τ um subconjunto não vazio dos reais ($\tau \subseteq R$). Um processo estocástico pode ser definido como uma coleção de variáveis aleatórias $X(t), t \in \tau$, definidas em um mesmo espaço de probabilidade (Ω, A, P) . Quando τ assume um número finito ou enumerável de valores, diz-se que o processo é de parâmetro discreto.

O valor assumido pela variável aleatória $X(t)$ é denominado estado do processo em t . O conjunto de todos os possíveis valores dessas variáveis aleatórias é denominado espaço de estados e normalmente é denotado por S . No contexto do presente trabalho, τ refere-se ao tempo e S é um espaço discreto de estados.

Uma cadeia de Markov é caracterizada pelo fato de que a probabilidade de ocorrência de um evento futuro, condicionada ao passado e ao presente do processo, independe dos estados passados e depende somente do estado presente do processo. Estas probabilidades condicionais são conhecidas como probabilidades de transição, pois descrevem as mudanças dos estados do processo no tempo.

Com relação aos estados de uma cadeia de Markov, serão considerados aque-

les em que o tempo de retorno a um determinado estado seja finito, ou seja, a classificação de uma cadeia recorrente positiva.

No caso de um estudo longitudinal em que a variável resposta é binária, tem-se que $S = \{0; 1\}$ e o tempo t que pode ser considerado discreto. Assim, pode-se adotar a seguinte notação para as probabilidades de transição considerando a propriedade de Markov para cadeias de primeira ordem

$$\pi_{ab}(t) = P(Y_t = b | Y_{(t-1)} = a),$$

sendo Y uma variável resposta binária com a e $b \in S$.

A descrição das mudanças ou transições das observações entre uma ocasião e outra é caracterizada estocasticamente por matrizes de probabilidades de transição de dimensões 2×2

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} \pi_{00} & \pi_{01} \\ \pi_{10} & \pi_{11} \end{bmatrix} \quad \text{ou} \quad \mathbf{P}(t) = \begin{bmatrix} \pi_{00}(t) & \pi_{01}(t) \\ \pi_{10}(t) & \pi_{11}(t) \end{bmatrix},$$

em que a matriz \mathbf{P} é a matriz associada a um processo estacionário ou homogêneo no tempo e o índice t denota a dependência em relação ao tempo.

Considerando uma cadeia de ordem 1, a condição de estacionariedade do processo pode ser colocada em um teste de hipótese onde $H_0 : \pi_{ab}(t) = \pi_{ab}$ ou $H_0 : \mathbf{P} = \mathbf{P}(t)$. Como citado em Lara (2007), um dos critérios proposto por Good (1955) e Anderson e Goodman (1957) para testar se um processo é estacionário é a seguinte estatística com distribuição qui-quadrado com $2(T - 1)$ graus de liberdade

$$\chi^2 = \sum_t \sum_a \sum_b \frac{n_a(t-1) [\hat{\pi}_{ab}(t) - \hat{\pi}_{ab}]^2}{\hat{\pi}_{ab}}, \quad (1)$$

sendo que $n_a(t-1) = \sum_b n_{ab}(t)$ e $n_{ab}(t)$ são as frequências de transições observadas, $\hat{\pi}_{ab}$ e $\hat{\pi}_{ab}(t)$ são os estimadores das probabilidades de transição, sob as hipóteses nula e alternativa, respectivamente, e T o número de transições. Para o caso de não rejeição da hipótese de estacionariedade, as matrizes de transição são consideradas estocasticamente iguais e, portanto, tem-se uma única matriz de probabilidades.

O número de estados prévios necessários para se estimarem as probabilidades de transição, também denominado de alcance da cadeia, pode assumir valores maiores que um. Por exemplo, quando a caracterização completa do estado do sistema em um

determinado tempo t necessitar das informações dos estados nos dois tempos precedentes, tem-se uma cadeia de Markov de ordem dois. Pode-se então escrever da seguinte forma:

$$\pi_{abc}(t) = P(Y_t = c | Y_{(t-1)} = b, Y_{(t-2)} = a), \quad (a, b \text{ e } c \in S).$$

Assim, as matrizes de probabilidade de transição terão dimensão 4×2 e podem ser representadas da seguinte forma

$$\mathbf{P}(t) = \begin{bmatrix} \pi_{000}(t) & \pi_{001}(t) \\ \pi_{010}(t) & \pi_{011}(t) \\ \pi_{100}(t) & \pi_{101}(t) \\ \pi_{110}(t) & \pi_{111}(t) \end{bmatrix}.$$

2.6 Modelo de transição usual

2.6.1 Definição geral

A ideia dos MLGs pode ser usada para formular os modelos de transição para variáveis respostas mais gerais. Decompondo a variável resposta como $Y_{it} = \mu_{it}^C + \epsilon_{it}$, o primeiro e segundo momentos de um MLG podem ser escritos respectivamente como

$$\mu_{it}^C = E(Y_{it} | \mathbf{h}_{it})$$

e

$$\phi v^C = \text{Var}(Y_{it} | \mathbf{h}_{it}),$$

sendo que $\mathbf{h}_{it} = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{i(t-1)})$ é o vetor de respostas anteriores, v^C é a função de variância escrita em função da média e ϕ é o parâmetro de dispersão. Observa-se que a única diferença de um MLG convencional é a inclusão da história \mathbf{h}_{it} (Ramroop, 2008).

De acordo com a lei da probabilidade total, a contribuição para Y_{it} dada a história \mathbf{h}_{it} conduz a função de densidade

$$f(y_{i1}, \dots, y_{in_i}) = f(y_{i1}) \cdot f(y_{i2} | y_{i1}) \cdot f(y_{i3} | y_{i1}, y_{i2}) \cdot f(y_{in_i} | y_{i1}, \dots, y_{in_{(i-1)}})$$

que pode ser escrita como

$$f(y_{i1}, \dots, y_{in_i}) = f(y_{i1}) \prod_{t=2}^{n_i} f(y_{it} | \mathbf{h}_{it}) = f(y_{i1}, \dots, y_{iq}) \prod_{t=q+1}^{n_i} f(y_{it} | \mathbf{h}_{it})$$

Este resultado é relevante quando o \mathbf{h}_{it} contém as q medições imediatamente anteriores. Pelo fato de se produzir $n_i - q$ contribuições univariadas independentes de um MLG, pode ser necessário um modelo separado para descrever as primeiras q medições.

Os modelos de transição são baseados na teoria dos processos estocásticos sendo que, dentre os vários tipos de processos estocásticos que podem ser considerados, a cadeia de Markov é o mais frequentemente adotado.

A ordem de um modelo de transição pode ser definida como o número de medições anteriores que influenciam a medição atual. Considerando que a distribuição condicional de Y_{it} dado \mathbf{h}_{it} depende somente das q respostas anteriores, então q representa a ordem do modelo. A história para o indivíduo i na ocasião t pode também ser denotada por $\mathbf{h}_{it} = y_{ik}$, sendo $k = 1, 2, \dots, (t - 1)$.

Segundo Diggle et al. (2002), a função de densidade de probabilidade de Y_{it} pode ser escrita na forma da família exponencial

$$f(y_{it} | \mathbf{h}_{it}) = \exp \{ [y_{it} \theta_{it} - b(\theta_{it})] / \phi + c(y_{it}, \phi) \}, \quad (2)$$

sendo que \mathbf{h}_{it} é o vetor de dimensão q das respostas prévias, ϕ um parâmetro de dispersão supostamente conhecido, θ_{it} o parâmetro canônico, $b(\theta_{it})$ e $c(y_{it}, \phi)$ funções conhecidas. Pode ser demonstrado que a média e a variância condicionais do vetor das respostas prévias são dadas respectivamente por

$$\mu_{it}^C = E(Y_{it} | \mathbf{h}_{it}) = b'(\theta_{it}) \quad \text{e} \quad v_{it}^C = \text{Var}(Y_{it} | \mathbf{h}_{it}) = b''(\theta_{it}) \phi,$$

Considera-se um modelo de transição em que esta média e variância satisfazem as equações

$$g(\mu_{it}^C) = \eta_{it} = \mathbf{x}_{it}' \boldsymbol{\beta} + \sum_{r=1}^s f_r(\mathbf{h}_{it}; \boldsymbol{\alpha}),$$

sendo $f_r(\cdot)$ funções do vetor \mathbf{h} que podem conter interações apropriadas e convenientes, e

$$v_{it}^C = v(\mu_{it}^C)\phi,$$

em que $g(\cdot)$ é uma função de ligação conhecida, $g(\mu_{it}^C)$ o preditor linear e $v(\cdot)$ a função de variância do modelo. Além disso, o vetor de parâmetros $\boldsymbol{\beta}$ está associado às covariáveis e $\boldsymbol{\alpha}$ às respostas prévias ou funções destas. Conseqüentemente um modelo de transição expressa a média condicional como uma função das covariáveis \mathbf{x}_{it} e das respostas anteriores $Y_{i(t-1)}, Y_{i(t-2)}, \dots, Y_{i(t-q)}$, onde o passado afeta o presente por meio da soma dos s termos que podem depender dos q valores anteriores. Um modelo de transição é denominado de estacionário se a forma funcional da dependência não tem relação com o tempo real em que ocorre.

2.6.2 Modelo para resposta binária

No caso da variável resposta ser binária, os modelos de transição caracterizam-se pelas probabilidades condicionais de resposta em um determinado tempo, dada a história passada da unidade amostral ou experimental. Como já mencionado, de acordo com estes modelos, a correlação entre as respostas atuais existe porque as respostas passadas influenciam explicitamente a observação presente e, dessa forma, são tratadas como variáveis explicativas adicionais.

Neste caso, um dos interesses é estimar as probabilidades de transição, ou seja, as probabilidades de passar de uma categoria para a outra em ocasiões sucessivas. Isto ocorre porque estes modelos são baseados na teoria dos processos estocásticos. Assim, por meio das cadeias de Markov, matrizes 2×2 de probabilidades de transição podem caracterizar as mudanças das observações entre as ocasiões.

Considerando o caso de um modelo de regressão logística para dados binários que compreende uma cadeia de Markov de primeira ordem (Zeger et al., 1985), tem-se que o preditor linear é dado por

$$g(\mu_{it}^C) = \eta_{it} = \text{logit} \{P(Y_{it} = 1 | \mathbf{h}_{it})\} = \mathbf{x}'_{it}\boldsymbol{\beta} + \alpha y_{i(t-1)}, \quad (3)$$

sendo que $g(\mu_{it}^C) = \text{logit} \{\mu_{it}^C\} = \log \left(\frac{\mu_{it}^C}{1 - \mu_{it}^C} \right)$ é a função de ligação, $v(\mu_{it}^C) = \mu_{it}^C(1 - \mu_{it}^C)$ é a função de variância e $f_r(\mathbf{h}_{it}, \boldsymbol{\alpha}) = \alpha_r y_{i(t-r)}$, sendo que $s = q = 1$. Para cadeias de Markov com ordem superior a um, este resultado pode ser generalizado para a seguinte

expressão

$$\text{logit} \{P(Y_{it} = 1 | \mathbf{h}_{it})\} = \mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta}_q + \sum_{r=1}^q \boldsymbol{\alpha}_r y_{i(t-r)}.$$

O fato do $\boldsymbol{\beta}$ estar indexado com o q , indica que o valor e a interpretação deste coeficiente muda de acordo com a ordem da cadeia. Utilizando a definição $\pi_{ab} = P(Y_{it} = b | Y_{i(t-1)} = a)$ com a, b assumindo os valores 0 ou 1, a matriz 2×2 de probabilidades de transição pode então ser obtida da seguinte forma

$$P(t) = \begin{bmatrix} \pi_{00} & \pi_{01} \\ \pi_{10} & \pi_{11} \end{bmatrix},$$

sendo

$$\pi_{00} = \frac{1}{1 + \exp(\mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta})}, \pi_{01} = \frac{\exp(\mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta})}{1 + \exp(\mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta})}, \pi_{10} = \frac{1}{1 + \exp(\mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\alpha})} \text{ e } \pi_{11} = \frac{\exp(\mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\alpha})}{1 + \exp(\mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\alpha})}.$$

Também, pode-se utilizar as probabilidades complementares, ou seja, $\pi_{00} = 1 - \pi_{01}(t)$ e $\pi_{10} = 1 - \pi_{11}(t)$.

Um modelo mais geral usa uma regressão logística separada para π_{ab} assumindo que

$$\text{logit} \{\pi_{01}\} = \mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta}_0$$

e

$$\text{logit} \{\pi_{11}\} = \mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta}_1,$$

sendo que $\boldsymbol{\beta}_0$ e $\boldsymbol{\beta}_1$ podem ser diferentes. Este modelo assume que os efeitos das variáveis explanatórias diferirão dependendo das respostas anteriores. Diggle et al. (2002) propôs uma forma concisa para este modelo:

$$\text{logit} \{\pi_{a1}\} = \text{logit} \{P(Y_{it} = 1 | Y_{i(t-1)} = a)\} = \mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta}_0 + a \mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\alpha},$$

sendo que $a = y_{i(t-1)}$ (que pode ser 0 ou 1) e de modo que $\boldsymbol{\beta}_1 = \boldsymbol{\beta}_0 + \boldsymbol{\alpha}$. Esta equação inclui como preditores as respostas anteriores bem como suas interações com as variáveis explanatórias. Outras funções de ligação, tais como *probit* e complemento *log-log*, podem ser utilizadas caso a função de ligação *logit* não seja a adequada.

2.6.3 Estimação dos parâmetros

Considerando um processo estacionário, os modelos de transição podem ser ajustados usando métodos de estimação por máxima verossimilhança. De acordo com Diggle et al. (2002), dada as respostas Y_{i1}, \dots, Y_{in_i} , a distribuição conjunta destas variáveis pode ser escrita na forma

$$f(y_{i1}, \dots, y_{in_i}) = f(y_{in_i} | y_{i(n_i-1)}, \dots, y_{i1}) f(y_{i(n_i-1)} | y_{i(n_i-2)}, \dots, y_{i1}) \dots f(y_{i2} | y_{i1}) f(y_{i1})$$

Em um modelo de Markov de ordem q tem-se que a distribuição condicional de Y_{it} é dada por

$$f(y_{it} | \mathbf{h}_{it}) = f(y_{it} | y_{i(t-1)}, y_{i(t-2)}, \dots, y_{i(t-q)})$$

e sua verossimilhança para o i -ésimo indivíduo é dada por

$$f(y_{i1}, \dots, y_{iq}) \prod_{t=q+1}^{n_i} f(y_{it} | f_{i(t-1)}, f_{i(t-2)}, \dots, y_{i(t-q)}).$$

Como caso particular, para um modelo de transição de primeira ordem, a contribuição da verossimilhança para o indivíduo i é expressa por

$$L_i(y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i}) = f(y_{i1}) \prod_{t=2}^{n_i} f(y_{it} | \mathbf{h}_{it}).$$

Um procedimento de estimação de máxima verossimilhança completa pode ser usada se Y_{it} dado \mathbf{h}_{it} segue uma distribuição normal. Isto porque, se $Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{iq}$ seguem uma normal multivariada e a estrutura de covariância para Y_{it} é fracamente estacionária, a distribuição marginal $f(y_{it}, \dots, y_{iq})$ pode ser completamente determinada do modelo condicional sem parâmetros desconhecidos adicionais. Como o modelo (2) define apenas a distribuição condicional e a verossimilhança das q primeiras observações não é especificada diretamente, nos casos dos modelos logístico e log-linear por exemplo, a função de verossimilhança total não pode ser especificada. Como alternativa, uma proposta é estimar β e α maximizando a verossimilhança condicional

$$\prod_{i=1}^m f(y_{i(q+1)}, \dots, y_{in_i} | y_{i1}, \dots, y_{iq}) = \prod_{i=1}^m \prod_{t=q+1}^{n_i} f(y_{it} | \mathbf{h}_{it}),$$

em que no processo de maximização desta verossimilhança condicional, Diggle et al. (2002) consideram duas situações para este procedimento. A primeira ao definir

$$f_r(\mathbf{h}_{it}; \boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\beta}) = \alpha_r f_r(\mathbf{h}_{it})$$

de modo que

$$g(\mu_{it}^C) = \mathbf{x}'_{it} \boldsymbol{\beta} + \sum_{r=1}^s \alpha_r f_r(\mathbf{h}_{it}).$$

Dessa forma, o processo de estimação desenvolve-se como um MLG para dados independentes se $g(\mu_{it}^C)$ é uma função linear de $\boldsymbol{\beta}$ e $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_s)$. Assim, faz-se uma regressão de Y_{it} contra $(p + s)$ variáveis explicativas $(\mathbf{x}_{it}, f_1(\mathbf{h}_{it}), f_2(\mathbf{h}_{it}), \dots, f_s(\mathbf{h}_{it}))$.

A outra situação ocorre, no caso dos modelos linear e log-linear, quando funções das respostas anteriores incluem ambos parâmetros $\boldsymbol{\beta}$ e $\boldsymbol{\alpha}$. Pode-se formular o método de estimação destes parâmetros como se fosse o método de mínimos quadrados ponderados iterativamente. Definindo $\boldsymbol{\delta} = (\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\alpha})$, a derivada do logaritmo da função da verossimilhança condicional ou função escore condicional tem a forma

$$S^C(\boldsymbol{\delta}) = \sum_{i=1}^m \sum_{t=q+1}^{n_i} \frac{\partial \mu_{it}^C}{\partial \boldsymbol{\delta}} v_{it}^{c-1} (y_{it} - \mu_{it}^C) = 0. \quad (4)$$

De modo análogo ao procedimento dos mínimos quadrados ponderados iterativos, considere:

- i) \mathbf{Y}_i o vetor $(n_i - q)$ de respostas,
- ii) μ_{it}^C a esperança de \mathbf{Y}_i condicional a \mathbf{h}_{it} para $t = q + 1, q + 2, \dots, n_i$,
- iii) \mathbf{X}_i^* uma matriz $(n_i - q) \times (p + s)$ com a k -ésima linha dada por $\frac{\partial \mu_{i(q+k)}}{\partial \boldsymbol{\delta}}$,
- iv) $\mathbf{W}_i = \text{diag} \left(\frac{1}{v_{i(k+q)}^C} \right)$ uma matriz $(n_i - q) \times (n_i - q)$ diagonal de pesos sendo $k = 1, \dots, n_{(i-q)}$ e
- v) $\mathbf{Z}_i = \mathbf{X}_i^* \hat{\boldsymbol{\delta}} + (\mathbf{Y}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_i^C)$.

Assim pode-se obter um $\hat{\boldsymbol{\delta}}$ atualizado de forma iterativa fazendo uma regressão de \mathbf{Z} em \mathbf{X}_i^* usando a matriz de pesos \mathbf{W} . A solução $\hat{\boldsymbol{\delta}}$ da função escore condicional (4) segue assintoticamente uma distribuição normal, $m \rightarrow \infty$, com média igual ao verdadeiro valor,

$\boldsymbol{\delta}$, e matriz de variância

$$\mathbf{V}_{\boldsymbol{\delta}} = \left(\sum_{i=1}^m \mathbf{X}_i^{*'} \mathbf{W}_i \mathbf{X}_i^{**} \right)^{-1} \quad (5)$$

com dimensão $(p + s) \times (p + s)$. Este resultado é válido quando se assume corretamente o modelo para a média e variância condicional. Uma estimativa consistente para (5) é obtida substituindo $\boldsymbol{\alpha}$ e $\boldsymbol{\beta}$ pelos seus estimadores $\hat{\boldsymbol{\alpha}}$ e $\hat{\boldsymbol{\beta}}$. Entretanto, para os casos em que não se especifica corretamente a média condicional e variância, ainda pode-se obter uma inferência consistente sobre $\boldsymbol{\delta}$ usando a variância que tem a forma

$$\mathbf{V}_{\mathbf{R}} = \left(\sum_{i=1}^m \mathbf{X}_i^{*'} \mathbf{W}_i \mathbf{X}_i^* \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^m \mathbf{X}_i^{*'} \mathbf{W}_i \mathbf{V}_i \mathbf{W}_i \mathbf{X}_i^* \right) \left(\sum_{i=1}^m \mathbf{X}_i^{*'} \mathbf{W}_i \mathbf{X}_i^* \right)^{-1}.$$

Substituindo $\mathbf{V}_i = \text{Var}(\mathbf{Y}_i | \mathbf{h}_{it})$ pela sua estimativa $(\mathbf{Y}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_i^C)(\mathbf{Y}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_i^C)'$ obtém-se uma estimativa consistente $\hat{\mathbf{V}}_{\mathbf{R}}$. Diggle et al. (2002) ressaltam que, mesmo quando a suposição de Markov for violada, a variância robusta vai proporcionar um intervalo de confiança consistente para $\hat{\boldsymbol{\delta}}$, porém sua interpretação é questionável um vez que $\mu_{it}^C(\hat{\boldsymbol{\delta}})$ não é a média condicional de Y_{it} dado \mathbf{h}_{it} .

2.7 Modelos de transição com efeito aleatório

Os modelos de transição caracterizam as probabilidades condicionais do sucesso dado a história da unidade experimental, ou seja, probabilidades de transição que descrevem as mudanças dos estados no processo no tempo. Segundo Diggle et al. (2002) pode haver interesse em incluir efeitos aleatórios no modelo de transição uma vez que cada indivíduo, por exemplo, tem uma propensão para desenvolver determinada característica refletindo suas predisposições genéticas e influências não mensuráveis de fatores ambientais.

Apesar dos modelos de transição serem usualmente definidos para efeitos fixos, os trabalhos de Korn e Whittemore (1979) e Stiratelli et al. (1984) que utilizaram as ideias de modelos mistos sob o enfoque de séries temporais se aproximaram muito da linha metodológica dos modelos lineares generalizados mistos. Esses dois trabalhos mostraram como a estrutura dos modelos de transição pode ser adaptada para considerar a inclusão de efeitos aleatórios. Diggle et al. (2002) salientam a questão da inclusão de efeitos aleatórios e da sua implicação para as transições individuais quando descrevem

os procedimentos metodológicos relacionados a um modelo de transição. Partindo destas referências, Lara et al. (2009) definiram um modelo de transição misto considerando que a variável resposta, condicionada à história do processo e aos efeitos aleatórios, seguem um modelo linear generalizado. A parte sistemática é formada pelas respostas prévias como efeitos fixos, variáveis explicativas associadas exclusivamente aos efeitos aleatórios ou a efeitos fixos e aleatórios; já o intercepto pode ser fixo ou aleatório.

Em um modelo de transição misto, as variáveis aleatórias \mathbf{Y}_i condicionadas à história do processo (\mathbf{h}_i) e aos efeitos aleatórios (\mathbf{d}_i) seguem um modelo linear generalizado. De um modelo geral, para uma cadeia de alcance q , tem-se como preditor linear

$$g(\mu_{it}^{C*}) = \eta_{it} = \mathbf{x}'_{it}\boldsymbol{\beta} + \sum_{r=1}^s f_r(\mathbf{h}_{it}; \boldsymbol{\alpha}) + \mathbf{z}'_{it}\mathbf{d}_i,$$

sendo que $\boldsymbol{\beta}$ e $\boldsymbol{\alpha}$ estão associados aos efeitos fixos, \mathbf{z}_{it} é a i -ésima linha da matriz do modelo associada ao vetor de efeitos aleatórios \mathbf{d}_i de dimensão $(k \times 1)$. Usualmente $\mathbf{d}_i \sim N_k(0, \mathbf{G})$, sendo \mathbf{G} matriz de covariâncias. Considerando $\boldsymbol{\delta}$ o vetor de parâmetros de efeitos fixos incluindo $\boldsymbol{\beta}$ e $\boldsymbol{\alpha}$ e \mathbf{x}_{it}^* a i -ésima linha da matriz de planejamento associada a estes efeitos, tem-se o preditor linear da forma

$$g(\mu_{it}^{C*}) = \eta_{it} = \mathbf{x}_{it}^{*\prime}\boldsymbol{\delta} + \mathbf{z}'_{it}\mathbf{d}_i.$$

Para o caso de dependência de ordem 1, tem-se a seguinte estrutura funcional para o preditor

$$\eta_{it} = (\beta_0 + \mathbf{d}_{i0}) + \mathbf{x}'_{it}\boldsymbol{\beta} + \alpha y_{i(t-1)}. \quad (6)$$

Considerando o caso estacionário, para estimar os parâmetros do modelo, Lara (2007) escreveu a função de verossimilhança para $\boldsymbol{\delta}$ e \mathbf{G} através da seguinte relação de proporcionalidade

$$L(\boldsymbol{\delta}, \mathbf{G}; \mathbf{y}) \propto \prod_{i=1}^n \int \prod_{t=2}^{n_i} [\mu_{it}(\boldsymbol{\delta}, \mathbf{G})]^{y_{it}} [1 - \mu_{it}(\boldsymbol{\delta}, \mathbf{G})]^{(1-y_{it})} f(\mathbf{d}_i; \mathbf{G}) d(\mathbf{d}_i),$$

sendo que $\mu_{it}(\boldsymbol{\delta}, \mathbf{d}_i) = E(Y_{it}|\mathbf{d}_i; \boldsymbol{\delta})$ e $f(\mathbf{d}_i; \mathbf{G})$ é a função de densidade dos efeitos aleatórios \mathbf{d}_i . A expressão para a função de verossimilhança apresentada possui a mesma forma da função de verossimilhança estabelecida para os modelos mistos, exceto pelo fato de que o produtório da integral não envolve a primeira observação, uma vez que se admite uma

cadeia de Markov. Diante disso, supondo função de ligação canônica (*logit* no caso de resposta binária) e distribuição normal para os \mathbf{d}_i , esta expressão tem uma forma reduzida

$$L(\boldsymbol{\delta}, \mathbf{G}; \mathbf{y}) = \prod_{i=1}^n \int \exp \left[\delta' \sum_{t=2}^{n_i} \mathbf{x}_{it}^* y_{it} + \mathbf{d}_i' \sum_{t=2}^{n_i} \mathbf{z}_{it} y_{it} - \sum_{t=2}^{n_i} \ln \{ 1 + \exp(\mathbf{x}_{it}^* \boldsymbol{\delta} + \mathbf{z}_{it}' \mathbf{d}_i) \} \right] (2\pi)^{-1} |\mathbf{G}|^{-1/2} \exp \left(\frac{-\mathbf{d}_i' \mathbf{G}^{-1} \mathbf{d}_i}{2} \right) d(\mathbf{d}_i).$$

Lara et al. (2009) optaram pelo uso da técnica baseada na aproximação dos integrandos, ou aproximação de Laplace, uma vez que pelo fato de não ser possível maximizá-la analiticamente por conta da presença das n integrais sob os efeitos aleatórios. A lógica do método é resolver integrais na forma

$$I = \int \exp Q(\gamma) d\gamma,$$

sendo que $Q(\gamma)$, por ser uma função conhecida e unimodal de uma variável q -dimensional, pode ser substituída por uma forma aproximada obtida através de uma expansão de segunda ordem em série de Taylor dessa função a redor de sua moda, aqui representada por $\hat{\gamma}$. Mais detalhes sobre esta técnica e de demais procedimentos podem ser encontrados em Molemberghs e Verbeke (2005).

2.8 Modelo de transição marginalizado

2.8.1 Uma primeira proposta

Baseado nos modelos de cadeia de Markov de Azzalini (1994), Heagerty (2002) propôs um modelo alternativo através da combinação de um modelo de regressão marginal utilizado para caracterizar a dependência da resposta nas covariáveis e um modelo de regressão condicional, ou modelo de transição, usado para capturar a dependência de série no processo de resposta e identificação de uma função de verossimilhança.

Considere o vetor de respostas binárias $\mathbf{Y}_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{in_i})$ observadas nos indivíduos $i = 1, \dots, m$ nos tempos $t = 1, \dots, n_i$ e as p covariáveis $\mathbf{x}_{it} = (x_{it1}, x_{it2}, \dots, x_{itp})$ registradas para cada indivíduo em cada tempo. Assume-se que o modelo de regressão especifica a média condicional nas covariáveis e que um modelo linear generalizado marginal especifica

$$g(\mu_{it}^M) = \mathbf{x}_{it}'\boldsymbol{\beta},$$

sendo $g(\cdot)$ uma função de ligação, $\mu_{it}^M = E(Y_{it}|\mathbf{x}_{it})$ e $\boldsymbol{\beta}$ o vetor que mede a influência das covariáveis na resposta média.

Um modelo de Markov de primeira ordem assume que a variável resposta atual é dependente da história da resposta imediatamente anterior, $E(Y_{it}|Y_{i(t-1)})$. As probabilidades de transição, π_{01} e π_{10} , aqui representadas respectivamente por $\pi_{it,0} = E(Y_{it}|Y_{i(t-1)} = 0)$ e $\pi_{it,1} = E(Y_{it}|Y_{i(t-1)} = 1)$, definem o processo de Markov mas não parametrizam diretamente a média marginal.

Inicialmente, Heagerty e Zeger (2000) propuseram um modelo de transição marginalizado para dados binários longitudinais, baseando-se em procedimentos de verossimilhança, para descrever a associação entre a resposta média e um conjunto de variáveis explicativas, bem como um modelo de regressão condicional para caracterizar a estrutura de dependência serial via modelo de Markov. Segundo Diggle et. al. (2002), o modelo de transição marginalizado de primeira ordem, que pode ser representado por MTM(1), é especificado por primeiro assumir uma estrutura de regressão para a média marginal, $E(Y_{it}|\mathbf{x}_{it})$, usando um modelo linear generalizado, $g(\mu_{it}^M) = \mathbf{x}_{it}'\boldsymbol{\beta}$. Em seguida, a dependência serial é especificada assumindo uma estrutura de Markov ou equivalentemente assumindo um modelo de regressão para quão fortemente $Y_{i(t-1)}$ prevê Y_{it} . Heagerty e Zeger (2000) descrevem a dependência do modelo usando

$$\mu_{it}^C = E(Y_{it}|\mathbf{x}_{it}, Y_{ij} = y_{ij}, j < t)$$

e

$$\text{logit} \{ \mu_{it}^C \} = \Delta_{it} + \gamma_{it,1}y_{i(t-1)},$$

sendo que $\gamma_{it,1} = \log \left(\frac{\pi_{it,1}/(1-\pi_{it,1})}{\pi_{it,0}/(1-\pi_{it,0})} \right)$. O logaritmo da razão de chances, $\gamma_{it,1}$, é simplesmente um coeficiente da regressão logística no modelo condicionado em \mathbf{x}_{it} e $Y_{i(t-1)}$. O parâmetro Δ_{it} é igual ao $\text{logit} \{ \pi_{it,0} \}$ e é determinado implicitamente por $\boldsymbol{\beta}$ e $\gamma_{it,1}$. Além disso, um modelo de regressão geral pode ser especificado para $\gamma_{it,1}$ na forma

$$\gamma_{it,1} = \mathbf{w}_{it,1}\boldsymbol{\alpha}_1,$$

sendo que $\boldsymbol{\alpha}_1$ determina como a dependência de Y_{it} em $Y_{i(t-1)}$ varia como uma função das

covariáveis $\mathbf{w}_{it,1}$.

Em resumo, o modelo de transição marginalizado separa a especificação da dependência de Y_{it} em \mathbf{x}_{it} (regressão) e a dependência de Y_{it} na história $Y_{i(t-1)}, Y_{i(t-2)}, \dots, Y_{i1}$ (autocorrelação) para obter um modelo paramétrico especificado completamente para dados binários longitudinais. Um modelo de primeira ordem assume que Y_{it} é condicionalmente independente de $Y_{i(t-2)}, \dots, Y_{i1}$ dado $Y_{i(t-1)}$. O intercepto do modelo de transição, Δ_{it} , é determinado de tal modo que tanto a estrutura da média marginal e a estrutura de dependência de Markov são simultaneamente satisfeitas.

O modelo de primeira ordem pode naturalmente ser estendido para modelos de ordem superior. Assume-se que Y_{it} depende da história somente através das q respostas prévias, $Y_{i(t-1)}, \dots, Y_{i(t-q)}$. Um modelo com dependência de ordem q , ou MTM(q), combina o modelo de média marginal com

$$\mu_{it}^C = E(Y_{it} | \mathbf{x}_{it}, Y_{ij} = y_{ij}, j < t)$$

$$\text{logit} \{ \mu_{it}^C \} = \Delta_{it} + \gamma_{it,1} y_{i(t-1)},$$

$$\gamma_{it,j} = \mathbf{w}_{it,j} \boldsymbol{\alpha}_j, j = 1, \dots, q.$$

Ao fazer uso de uma função de ligação logística no modelo condicional, não há restrições para os parâmetros α_j . O parâmetro do intercepto (Δ_{it}) é restrito completamente e deve produzir uma esperança marginal apropriada μ_{it}^M quando μ_{it}^C é a média ao longo da história para quaisquer $\boldsymbol{\beta}$ e α_j . No caso de valores finitos para α_j , $\mu_{it}^M \in [0, 1]$ uma vez que Δ_{it} varia de $-\infty$ a ∞ . Portanto, pode ser identificado um único Δ_{it} que satisfaz tanto os pressupostos do modelo de transição quanto da média marginal.

O fato de haver separação do modelo marginal e de dependência já diferencia os modelos de transição marginalizados dos modelos de transição clássicos. Isto é um dos motivos que torna o modelo de transição marginalizado para dados categóricos longitudinais com características desejáveis semelhantes aos do modelo normal multivariado para dados de resposta contínuas. Também o modelo de transição marginalizado pode ser usado com dados onde os indivíduos têm acompanhamentos de tamanhos variados, permitindo uma análise de verossimilhança em situações onde os dados podem ser perdidos ao acaso (Laird, 1988).

De acordo com Heagerty (2002), a estimação por máxima verossimi-

lhança dos parâmetros do $\text{MTM}(q)$ procede-se através da multiplicação das primeiras q variáveis respostas com as subsequentes contribuições de probabilidade de Bernoulli com parâmetros μ_{it}^C para $t = (q + 1), (q + 2), \dots, n_i$. Usando suposições dos modelo de transição marginalizado de ordem inferior, o algoritmo de maximização começa com um modelo para $P(Y_{i1}, \dots, Y_{iq})$. A chave para avaliar a verossimilhança é que as probabilidades de transição, μ_{it}^C , podem ser sequencialmente recuperadas como uma função dos parâmetros β e $\alpha_1, \dots, \alpha_q$. Os parâmetros de dependência entram na μ_{it}^C diretamente, mas o intercepto Δ_{it} é uma função implícita de β e $\alpha_1, \dots, \alpha_q$. Obtém-se Δ_{it} resolvendo a equação de restrição marginal,

$$\mu_{it}^M = \sum_{y_{i(t-1)}, \dots, y_{i(t-q)}} P(Y_{it} = 1 | Y_{i(t-1)} = y_{i(t-1)}, \dots, Y_{i(t-q)} = y_{i(t-q)}) \times P(Y_{i(t-1)} = y_{i(t-1)}, \dots, Y_{i(t-q)} = y_{i(t-q)}).$$

Para obter uma solução, é necessário um estado inicial da probabilidade $P(Y_{i1} = y_{i1}, \dots, Y_{iq} = y_{iq})$ da qual todas as probabilidades q -dimensionais subsequentes podem ser obtidas multiplicando $P(Y_{it} = y_{it}, \dots, Y_{i(t+q-1)} = y_{i(t+q-1)})$ por $\mu_{i(t+q)}$ e então somando em y_{it} .

Mais detalhes sobre este enfoque dos modelos de transição marginalizados, bem como comparações de sua eficiência com outros modelos encontra-se em Heagerty(2002).

2.8.2 Uma segunda proposta

Gonçalves e Azzalini (2008) apresentaram uma proposta para análise de dados binários longitudinais e demonstraram algebricamente uma equivalência desta abordagem com a anterior, proposta por Heagerty (2002), podendo assim também ser denominada de modelo de transição marginalizado.

Azzalini (1994) estabelece que, na análise de dados binários longitudinais, a probabilidade de sucesso em cada momento é formulada por meio de uma regressão logística, entretanto a estrutura para regular a dependência serial entre observações sucessivas pode ser feita pelo parâmetro de autocorrelação de ordem um ou pela razão de chances. Gonçalves e Azzalini (2008) propuseram o uso de cadeias de Markov de até segunda ordem na modelagem marginal de dados desta natureza utilizando a razão de chances como parâmetro que estabelece a dependência.

Na abordagem proposta por Gonçalves e Azzalini (2008), descrita nesta seção, inicialmente introduz-se um modelo de regressão logística que relaciona as covariáveis com a distribuição de probabilidade da resposta

$$\text{logit}(\theta_{it}) = \mathbf{x}'_{it}\boldsymbol{\beta}, \quad (7)$$

sendo $\theta_{it} = P\{Y_{it} = 1\}$. Em uma cadeia de Markov de primeira ordem, a distribuição conjunta da resposta é especificada pela distribuição de \mathbf{Y}_1 (pode-se omitir o índice i , uma vez que se considera os indivíduos independentes uns dos outros) e de um conjunto de probabilidades condicionais

$$\pi_{1j} = P(Y_t = 1 | Y_{(t-1)} = j), \quad (t = 1, 2, \dots, T), \quad j = (0, 1),$$

sendo T uma representação do número de observações no tempo. Para simplificar a notação escreve-se $\pi_{1j} = \pi_j$. Considerando $(Y_{(t-1)}, Y_t)$ um par de variáveis sucessivas e que a distribuição de $Y_{(t-1)}$ é dada, escolhe-se as π_j 's de modo que $\theta_t = E(Y_t)$ tem um valor pré-definido, normalmente especificado através de (7). Neste caso permite-se selecionar outro componente da distribuição conjunta para regular a dependência. No caso de dados binários, a razão de chances (OR) é considerada a medida mais conveniente

$$OR(Y_t, Y_{(t-1)}) = \frac{P(Y_{(t-1)} = Y_t = 1) P(Y_{(t-1)} = Y_t = 0)}{P(Y_{(t-1)} = 0, Y_t = 1) P(Y_{(t-1)} = 1, Y_t = 0)},$$

que pode ser representada por

$$\psi_1 = \frac{\pi_1/(1 - \pi_1)}{\pi_0/(1 - \pi_0)}. \quad (8)$$

Rescrevendo a média na forma

$$\theta_t = \theta_{(t-1)}\pi_1 + (1 - \theta_{(t-1)})\pi_0$$

e resolvendo esta expressão conjuntamente com a (8) em função de π_0 e π_1 , tem-se a solução encontrada em Azzalini (1994). Rearrmando esta solução, encontra-se a seguinte forma para as probabilidades de transição

$$\pi_j = \frac{(2j - 1)[1 - \delta_0 + (\psi_1 - 1)\theta_{t-1}] + (\psi_1 - 1)\theta_t}{2(\psi_1 - 1)[1 - j + (2j - 1)\theta_{(t-1)}]}, \quad \text{com } j = 0, 1,$$

sendo que $\delta_0^2 = 1 + (\psi_1 - 1)\psi_1(\theta_t - \theta_{(t-1)})^2 - (\theta_t + \theta_{(t-1)})^2 + 2(\theta_t + \theta_{(t-1)})$. Quando $\psi_1 = 1$, as variáveis são independentes e $\pi_j = \theta_t$.

De forma análoga, para cadeias de Markov de segunda ordem considera-se a distribuição conjunta de três componentes no tempo, representadas por $(Y_{(t-2)}, Y_{(t-1)}, Y_t)$ e impõem-se as restrições

$$OR(Y_{(t-1)}, Y_{(t-2)}) = \psi_1 = OR(Y_{(t-1)}, Y_t)$$

e

$$OR(Y_{(t-2)}, Y_t | Y_{(t-1)} = 0) = \psi_2 = OR(Y_{(t-2)}, Y_t | Y_{(t-1)} = 1),$$

sendo que ψ_1 e ψ_2 são dois valores positivos pré-definidos. No contexto de dados binários, estas condições fornecem uma parametrização cuja interpretação é similar ao coeficiente de auto-correlação parcial de um processo Gaussiano, transferido para a escala de razão de chances. Mais detalhes sobre a estrutura de segunda ordem encontra-se em Gonçalves e Azzalini (2008).

Na formulação adotada, o interesse reside na probabilidade marginal de sucesso, e isto está relacionado com as covariáveis por meio do modelo de regressão logística dado em (6). A dependência serial é regulado por $\boldsymbol{\lambda} = (\lambda_1, \lambda_2) = (\log \psi_1, \log \psi_2)$, a qual assume-se ser uma constante ao longo do tempo e dos indivíduos.

Para a estimação dos parâmetros, a função de verossimilhança baseia-se em uma amostra de n perfis individuais, assumidos serem independentes um do outro. O logaritmo da função de verossimilhança para os parâmetros $(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\lambda})$ é dada por (Gonçalves et al., 2012)

$$\begin{aligned} \ell^F(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\lambda}) &= [y_1 \text{logit}(\theta_1) + \log(1 - \theta_1)] + [y_2 \text{logit}(\pi_{y_1}) + \log(1 - \pi_{y_1})] \\ &+ \sum_{t=3}^T \left[y_t \text{logit}(\pi_{y_{(t-2)}, y_{(t-1)}}) + \log(1 - \pi_{y_{(t-2)}, y_{(t-1)}}) \right], \end{aligned} \quad (9)$$

sendo que $\pi_j = P(Y_t = 1 | Y_{(t-1)} = j)$. O logaritmo da função de verossimilhança completa é obtido com a soma das n contribuições individuais de (9), cuja maximização deve ser realizada por métodos numéricos.

Esta abordagem também permite que sejam incorporados efeitos aleatórios

ao preditor linear (7), gerando um modelo logístico com intercepto aleatório

$$\text{logit} \{P(Y_{it} = 1|\mathbf{d}_i)\} = \mathbf{x}'_{it}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{d}_i, \quad (10)$$

sendo \mathbf{d}_i 's os efeitos aleatórios independentes e normalmente distribuídos com média 0 e variância σ^2 . Para a maximização da função de verossimilhança, torna-se necessário substituir β_0 por $\beta_0 + \mathbf{d}_i$ no vetor $\boldsymbol{\beta}$, criando $\boldsymbol{\beta}(\mathbf{d}_i)$, além de reparametrizar $\omega = \log \sigma^2$ com o intuito de melhorar a precisão das aproximações assintóticas das estimativas. Assim, tem-se

$$L_i^R(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\lambda}, \omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{\mathbf{R}} L_i^F(\boldsymbol{\beta}(\mathbf{d}_i), \boldsymbol{\lambda}|\mathbf{d}_i) \exp\left(-\frac{\mathbf{d}_i^2}{2\sigma^2}\right) d(\mathbf{d}_i),$$

sendo que as integrais são calculadas usando uma adaptação da quadratura Gaussiana e

$$L_i^F(\boldsymbol{\beta}(\mathbf{d}_i), \boldsymbol{\lambda}|\mathbf{d}_i) = \exp\left\{\ell_i^F(\boldsymbol{\beta}(\mathbf{d}_i), \boldsymbol{\lambda})\right\}$$

é calculada a partir de (8). Então, o logaritmo da função de verossimilhança para a totalidade da amostra é dada por

$$\ell^R(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\lambda}, \omega) = \sum_{i=1}^n \log L_i^R(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\lambda}, \omega).$$

Apesar desta segunda proposta para modelos de transição marginalizados permitir estrutura de dependência de até ordem dois e apresentar uma expressão complexa para as probabilidades de transição, a mesma apresenta uma forma mais elegante de interpretar os resultados pelo fato da estrutura de dependência ser baseada na razão de chances. Outro ponto positivo é que está implementada computacionalmente no *software* livre R, cujos detalhes são apresentados na capítulo referente a metodologia. Por estas razões, esta é a abordagem utilizada no desenvolvimento deste trabalho no que diz respeito a modelos de transição marginalizados.

2.9 Testes para comparar tratamentos

2.9.1 Modelos de transição com dois tratamentos

A breve metodologia descrita nesta seção, relacionada ao fato de se ter interesse em comparar dois tratamentos através dos modelos de transição, foi desenvolvida

por Lara et al. (2007). O método, proposto sob a ótica de estatísticas de teste para razão de chances e para diferença de probabilidades de transição, difere da abordagem proposta neste trabalho, que é fundamentada em intervalos de confiança para comparar mais de dois tratamentos.

Uma vez determinada uma matriz de transição, as probabilidades de transição podem ser usadas na construção de testes que auxiliem na comparação de dois tratamentos. Para efeito de ilustração, considere a Tabela 1 na qual são representados dois tratamentos e uma variável resposta binária que assume 0 para “fracasso” e 1 para “sucesso”. As probabilidades de transição representadas por π são definidas admitindo que a resposta assume um estado prévio a que obviamente pode ser 0 ou 1.

Tabela 1 – Probabilidades de transição para amostras independentes de dois grupos em um modelo de transição

Tratamento	Variável resposta	
	0 (fracasso)	1 (sucesso)
A	$\pi_{a0}(A)$	$\pi_{a1}(A)$
B	$\pi_{a0}(B)$	$\pi_{a1}(B)$

No caso de admitir que a resposta assume valor 0 no estado prévio, as probabilidades de transição caracterizam a permanência no estado 0 ou mudança para estado 1. Dessa forma, considerando o tratamento A como um controle e B um tratamento do qual se deseja verificar sua eficácia, as hipóteses de interesse podem ser formuladas da seguinte forma:

$$H_0 : \pi_{01}(B) - \pi_{01}(A) = 0$$

$$H_a : \pi_{01}(B) - \pi_{01}(A) > 0.$$

Pode surgir um outro interesse em fazer inferência em relação à razão de chances, por se tratar de uma variável resposta binária e principalmente se o estudo é retrospectivo. Considerando que a resposta no tempo anterior assume o valor a , a razão de chances pode ser definida como

$$\psi_{Y_{(t-1)=a}} = \frac{\pi_{a0}(A) \times \pi_{a1}(B)}{\pi_{a0}(B) \times \pi_{a1}(A)}$$

Os indivíduos do tratamento controle (A) estarão mais propensos à transição para o estado 0 do que os indivíduos do tratamento B ($\pi_{a0}(A) > \pi_{a0}(B)$) quando $\psi > 1$. Da mesma

maneira, os indivíduos do B estarão mais propensos à transição para o estado 1 do que os do A ($\pi_{a1}(B) > \pi_{a1}(A)$).

Para o desenvolvimento deste teste, parte-se da estatística de Mantel e Haenszel (1959) utilizada na análise de dados categorizados. A mesma é definida a partir dos elementos representados na Tabela 2.

Tabela 2 – Estrutura usual de uma tabela de contingência 2×2 para o teste de Mantel-Haenszel

Estratos	Resposta		Total marginal
	1	2	
A	y_1	$n_1 - y_1$	n_1
B	y_2	$n_2 - y_2$	n_2
Total marginal	m	$n - m$	n

Uma vez que a distribuição condicional de y_1 dado m e $\psi = 1$ é dada por uma hipergeométrica central com função de probabilidade

$$f(y_1|m, \psi = 1) = \frac{\binom{n_1}{y_1} \binom{n_2}{n - y_1}}{\binom{n_1 + n_2}{m}},$$

cuja média e variância são dadas respectivamente por

$$E(\mathbf{Y}_1|m, \psi = 1) = \frac{mn_1}{n} \quad \text{e} \quad \text{Var}(\mathbf{Y}_1|m, \psi = 1) = \frac{n_1 n_2 m (n - m)}{n^2 (n - 1)},$$

a estatística

$$Z = \frac{y_1 - \frac{mn_1}{n}}{\sqrt{\frac{n_1 n_2 m (n - m)}{n^3}}} \sim N(0, 1),$$

definida quando as quantidades n_1 , n_2 , m e $n - m$ apresentarem tamanhos suficientemente grandes, é a estatística adequada para testar a hipótese de que $\psi = 1$.

Para a situação em que os modelos de transição são apropriados, deve-se verificar se há homogeneidade da razão de chances em relação à história do processo para então adaptar a estatística de Mantel e Haenszel. Para uma cadeia de ordem 1, a hipótese

de homogeneidade é dada por

$$H_0 : \psi_{Y_{(t-1)=0}} = \psi_{Y_{(t-1)=1}}.$$

A razão de chances associada às respostas prévias pode ser obtida em termos dos coeficientes do modelo

$$\boldsymbol{\eta} = \ln \left(\frac{\pi_{ab}}{1 - \pi_{ab}} \right) = \beta_0 + \beta_1 \text{tratamento} + \boldsymbol{\alpha} y_{(t-1)} + \boldsymbol{\gamma} (y_{(t-1)}) * \text{tratamento}.$$

Testar a hipótese de que o parâmetro de interação $\boldsymbol{\gamma}$ é igual a zero equivale a testar a hipótese de homogeneidade da razão de chances. Para o caso de uma cadeia de Markov com alcance maior que 1, $\boldsymbol{\gamma}$ representará o vetor de parâmetros de todas as interações do tratamento com as respostas prévias.

Uma vez admitido que há homogeneidade da razão de chances em relação à história do processo, para o caso estacionário de primeira ordem é possível escrever as frequências de transições através da Tabela 3. Usando o resultado do teste de Mantel-
Tabela 3 – Frequências de transições para os estados 0 e 1 considerando os dois tratamentos dado que $a \in (0, 1)$

Tratamento	Y_t		Total marginal
	0	1	
A	$n_{a0(j)}^*(A)$	$n_{a1(j)}^*(A)$	$n_{a.(j)}^*(A)$
B	$n_{a0(j)}^*(B)$	$n_{a1(j)}^*(B)$	$n_{a.(j)}^*(B)$
Total marginal	$n_{.0j}^*$	$n_{.1j}^*$	$n_{..j}$

Haenszel, tem-se assintoticamente a seguinte estatística de teste

$$Z_{MH} = \frac{\sum_{j=1}^2 n_{a0(j)}^*(A) - \sum_{j=1}^2 (E)_j}{\sqrt{\sum_{j=1}^2 (Var)_j}} \sim N(0, 1),$$

sendo que $(E)_j = \frac{n_{.0(j)}^* n_{a.(j)}^*(A)}{n_{..(j)}}$ e $(Var)_j = \frac{n_{a.(j)}^*(A) n_{a.(j)}^*(B) n_{.0(j)}^* (n_{..(j)} - n_{.0(j)}^*)}{(n_{..(j)})^3}$. As quantidades $n_{a0(j)}^*(\cdot)$ e $n_{a1(j)}^*(\cdot)$ representam as frequências totais de transições do estado a para os estados 0 e 1, respectivamente, e o índice (j) é inserido para diferenciar as frequências de transições em relação à história da cadeia. Desta forma, pode-se obter o nível descritivo

para $H_a : \psi > 1$ através de

$$p^* = P(Z > Z_{MH}).$$

Para cadeias de Markov com alcance maior do que 1, o teste descrito se aplica naturalmente.

Seguindo neste mesmo contexto, o teste para diferença das probabilidades de transição foi desenvolvido baseando-se no fato destas probabilidades satisfazerem a equação de Chapman-Kolmogorov. Isto permite que, no caso de probabilidades de transição estacionárias, possam ser reescritas em termos de funções de transição em $r = (s + v)$ passos

$$\pi_{01}^{(r)} = \sum_{k \in S} \pi_{0k}^{(s)} \pi_{k1}^{(v)}.$$

Neste caso, o interesse está nas mudanças do estado 0 para 1 e as hipóteses são

$$H_0 : \pi_{01}^{(r)}(B) - \pi_{01}^{(r)}(A) = 0$$

$$H_a : \pi_{01}^{(r)}(B) - \pi_{01}^{(r)}(A) > 0.$$

De acordo com Anderson e Goodman (1957), quando $n \rightarrow \infty$

$$\sqrt{n\varsigma_a}(\hat{\pi}_{ab} - \pi_{ab}) \rightarrow N(0, \pi_{ab}(1 - \pi_{ab})),$$

sendo que $\varsigma_a = \sum_{j=1}^k \sum_{t=1}^T \frac{n_j(0)}{n} \pi_{ja}^{[t-1]}$. A partir deste resultado, encontra-se a distribuição amostral do estimador de máxima verossimilhança das probabilidades de transição considerando os dois tratamentos em questão

$$\hat{\pi}_{01}^{(r)}(B) \sim N \left[\pi_{01}^{(r)}(B), \frac{\pi_{01}^{(r)}(B)[1 - \pi_{01}^{(r)}(B)]}{n(B)\varsigma_a(B)} \right]$$

e

$$\hat{\pi}_{01}^{(r)}(A) \sim N \left[\pi_{01}^{(r)}(A), \frac{\pi_{01}^{(r)}(A)[1 - \pi_{01}^{(r)}(A)]}{n(A)\varsigma_a(A)} \right].$$

Para encontrar a estatística de teste apropriada, parte-se da suposição de que há independência entre os tratamentos e com isso, quando $n(B) \rightarrow \infty$ e $n(A) \rightarrow \infty$, tem-se que

$$\hat{\pi}_{01}^{(r)}(B) - \hat{\pi}_{01}^{(r)}(A) \sim N(\pi_D, \sigma_D^2),$$

sendo que $\pi_D = \pi_{01}^{(r)}(B) - \pi_{01}^{(r)}(A)$ e $\sigma_D^2 = \frac{\pi_{01}^{(r)}(B)[1-\pi_{01}^{(r)}(B)]}{n(B)s_a(B)} + \frac{\pi_{01}^{(r)}(A)[1-\pi_{01}^{(r)}(A)]}{n(A)s_a(A)}$.

Para finalizar, encontra-se o valor de p admitindo que a hipótese nula é verdadeira fazendo

$$p^* = P\left(Z > \frac{\hat{\pi}_D}{\hat{\sigma}_D}\right).$$

2.9.2 Modelos com mais de dois tratamentos

Em diversas áreas da ciência, um problema comum é comparar o efeito de mais de dois tratamentos e verificar quais destes produzem resultados médios diferentes entre si. O caminho mais usual para tratar este problema é por meio do teste F da análise de variância que testa a hipótese de igualdade de médias de todos os tratamentos. Ao rejeitar essa hipótese a um nível α de significância e tendo o fator com mais de dois níveis e de natureza qualitativa, análises complementares como testes de comparações múltiplas de médias são adequadas para identificar especificamente quais tratamentos diferem entre si (Girard et al., 2009).

Testes de comparações múltiplas são aqueles em que são testadas mais que uma hipótese simultaneamente. Os métodos desenvolvidos para este tipo de teste são normalmente designados para controlar a denominada “taxa de erro experimental” que é a probabilidade de incorretamente rejeitar no mínimo uma hipótese nula em uma dada família de testes (Hochberg e Tamhane, 1987).

Dentre os vários tipos de testes de comparações múltiplas para as médias, os mais comuns são aqueles que consideram um modelo linear geral onde há independência entre as observações, uma variável resposta contínua e com distribuição normal, além de variâncias homogêneas. Podem-se citar os testes t , Tukey, Duncan, Bonferroni, Dunnet e Scheffé. Todos eles tem suas características e peculiaridades sendo que diferem fundamentalmente na filosofia de controle da taxa de erro experimental. Por exemplo, Scheffé é recomendado para testar contrastes com mais de duas médias; Dunnet é geralmente utilizado para comparar tratamentos com grupo controle e não são facilmente aplicados a tamanhos de amostras desiguais (Holm, 1979); Bonferroni é considerado conservador porque não leva em consideração a dependência entre os testes (Westfall, 1997). Novas propostas de testes surgiram, a partir de Bonferroni, para casos mais gerais como variáveis repostas dependentes e com distribuição diferente da Normal.

2.9.3 Propriedades e características dos testes de comparações múltiplas

Considere $H_{o1}, H_{o2}, \dots, H_{ok}$ as hipóteses nulas a serem testadas e as regiões críticas C_1, C_2, \dots, C_k para as quais estas hipóteses são rejeitadas. Então, pode-se afirmar que um teste de comparação múltipla é dito ter um múltiplo nível de significância α se o supremo da probabilidade $P(\bigcup C_j)$, para todo $j \in \{1, 2, \dots, k\}$ quando as H_{oj} 's são verdadeiras, é menor ou igual a α (Holm, 1979). Geralmente, os testes de comparações múltiplas são definidos em termos de regiões críticas, porém, o uso de valores de p ajustados faz com que as comparações fiquem mais uniformes.

Como definido por Hochberg e Tamhane (1987), uma propriedade desejável destes procedimentos é que controlem a taxa de erro experimental no *sentido forte*, ou seja, a probabilidade de rejeitar no mínimo uma hipótese H_{oj} dado que as demais sejam verdadeiras (qualquer que seja a configuração destas demais) deve ser menor ou igual ao nível nominal α .

Os testes de comparações múltiplas que tem como característica rejeitar as hipóteses uma de cada vez de acordo com uma regra determinada são denominados “testes que rejeitam sequencialmente”. Eles são baseados na desigualdade de Boole, válida para eventos enumeráveis, definida como

$$P\left(\bigcup_j A_j\right) \leq \sum_j P(A_j),$$

sendo que A_1, A_2, \dots, A_k é uma família finita de eventos. Desta desigualdade segue que a probabilidade de rejeitar qualquer hipótese nula verdadeira é menor ou igual a α .

Os testes de comparações múltiplas podem ser divididos em duas categorias: *single step* ou *stepwise*. O primeiro é aquele realizado em uma única etapa sem influenciar outras inferências; já o segundo, as comparações são feitas em uma série de etapas, havendo possibilidade da etapa atual influenciar nas demais.

A categoria *stepwise* é dividida em testes *step-down* e *step-up*. Os procedimentos *step-down* são caracterizados por testar inicialmente a hipótese nula global e, em caso de rejeição da mesma, verificam-se etapas seguintes para subconjuntos de hipóteses nulas. No caso dos procedimentos *step-up*, testam-se as hipóteses duas a duas e, a depender dos resultados encontrados, envolve-se um número maior de médias.

2.9.4 Visão geral dos principais testes de comparações múltiplas

Considere X_1, X_2, \dots, X_k estatísticas de teste que tendem a assumir valores “grandes” quando a hipótese nula correspondente não é verdadeira. O nível crítico $\hat{\alpha}_j(x)$ para um resultado x da estatística X_j é então igual ao definido por

$$R_j = \hat{\alpha}_j(X_j) = \sup P(X_j \geq x | H_{o_j} \text{ é verdadeira}).$$

O teste clássico de Bonferroni compara todos os níveis R_1, \dots, R_k com α/k .

Da mesma maneira, considerando p_1, p_2, \dots, p_k os valores de p de k testes de hipóteses nulas $H_{o1}, H_{o2}, \dots, H_{ok}$, então rejeita-se H_{oj} se $p_j \leq \alpha/k$ ou rejeita-se H_{oj} se $\tilde{p}_j \leq \alpha$, sendo que $\tilde{p}_j = kp_j$ (Westfall, 1997).

O teste clássico de Bonferroni foi modificado por Holm (1979) no sentido de aumentar o poder do teste mantendo todas as demais propriedades. O procedimento é iniciado ordenando os valores de p , $p_{(1)} \leq p_{(2)} \dots \leq p_{(k)}$, das correspondentes hipóteses $H_{o(1)}, H_{o(2)}, \dots, H_{o(k)}$. Os valores de p ajustados são assumidos serem

$$\tilde{p}_{(j)} = (k - j + 1)p_{(j)}.$$

Dessa forma, rejeita-se $H_{o(j)}$ ao nível de significância α se $\tilde{p}_{(j)} \leq \alpha$. Este procedimento tem maior probabilidade de rejeitar hipóteses falsas quando comparado com o teste de Bonferroni clássico.

Ao propor uma modificação no procedimento de Holm (1979), Shaffer (1986) incorporou restrições lógicas com o intuito de torná-lo mais poderoso. O desenvolvimento é no sentido de que no estágio j , em vez de rejeitar $H_{o(j)}$ se $X_{(j)} \leq \alpha/(k - j + 1)$, rejeitar $H_{o(j)}$ se $X_{(j)} \leq \alpha/t_j$, sendo t_j igual ao número máximo de possíveis hipóteses verdadeiras, dado que no mínimo $(j - 1)$ hipóteses são falsas. Dessa forma, t_j será sempre menor que $(k - j + 1)$ o que implica que nunca será menos poderoso que o procedimento proposto por Holm.

O procedimento de Shaffer (1986) inicia-se definindo $\tilde{p}_{(1)} = kp_{(1)}$. Se $H_{o(1)}$ é rejeitada, então considera-se um conjunto maior cujas hipóteses podem possivelmente ser verdadeiras. Na maioria das vezes é pouco provável que $H_{o(2)}, \dots, H_{o(k)}$ sejam todas verdadeiras se $H_{o(1)}$ é falsa; em vez disso, apenas alguns subconjuntos de hipóteses podem possivelmente serem verdadeiros, e o multiplicador de Bonferroni no segundo passo é a cardinalidade de um subconjunto apropriado (Westfall, 1997).

Holland e Copenhaver (1987) aperfeiçoaram o método de Shaffer usando a desigualdade de Sidak (1967), em vez da desigualdade de Bonferroni, tornando-o menos conservador.

A taxa de erro experimental pode também ser controlada através dos procedimentos *step-up*. Estes diferem dos procedimentos *step-down* de modo que os valores de p ajustados são ordenados no sentido inverso (menor para o maior). Hochberg (1988), admitindo independência dos testes, propôs valores de p ajustados tornando, no mínimo, uniformemente tão poderoso quanto o de Holm.

Dunnet e Tamhane (1992, 1995) desenvolveram métodos *step-up* que incorporam correlações entre as estatísticas de testes que são frequentemente mais poderosos quando comparados com os métodos *step-down* correspondentes.

Westfall (1997) explorou restrições lógicas, bem como dependências, obtendo novas melhorias no poder dos testes múltiplos aplicados a um conjunto geral de contrastes lineares. Por conta disso, este método é superior aos concorrentes que controlam a taxa de erro experimental, considerando o modelo homocedástico normal e também apresentando soluções aproximadas baseadas em amostragem no modelo não-normal com possível heteroscedasticidade.

2.9.5 Comparações múltiplas em modelos paramétricos gerais

A metodologia descrita nesta seção foi desenvolvida por Torsten et al. (2008) e servirá como base para a aplicação na análise de dados binários através dos modelos de transição.

Descreve-se aqui um procedimento unificado de inferência simultânea em modelos paramétricos cuja estrutura se estende a outros procedimentos de comparações múltiplas. Neste caso, cada hipótese individual é especificada através de uma combinação linear dos parâmetros do modelo permitindo que todas as hipóteses nulas sejam testadas simultaneamente, independente do número de parâmetros. Assim, pressupostos dos modelos de regressão usuais como normalidade e homoscedasticidade não são exigidos, permitindo a inferência em casos mais gerais. Também pelo fato de se utilizar funções lineares dos parâmetros, o procedimento vai além dos contrastes de médias da análise de variância e covariância.

Considerando que se tem interesse em testar k hipóteses nulas em um nível

nominal α , o desenvolvimento do procedimento considera um conjunto de n observações de um modelo estatístico semi-paramétrico, no qual contém parâmetros fixos e desconhecidos $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^p$ além de outros parâmetros que podem ser aleatórios ou de perturbação. O interesse está nas funções lineares descritas na forma $\boldsymbol{\vartheta} = \mathbf{K}\boldsymbol{\theta}$, sendo que $\mathbf{K} \in \mathbb{R}^{k,p}$ é uma matriz de constantes.

Denominando por $\hat{\boldsymbol{\theta}}_n \in \mathbb{R}^p$ uma estimativa de $\boldsymbol{\theta}$ e $\mathbf{S}_n \in \mathbb{R}^{p,p}$ uma estimativa da $\text{Cov}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_n)$, pode-se afirmar, por meio de convergências em distribuição e do teorema do limite central multivariado, que $\hat{\boldsymbol{\theta}}_n \stackrel{a}{\sim} N_p(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{S}_n)$. Com isso, de acordo com Serfling (1980), o conjunto de funções lineares $\hat{\boldsymbol{\vartheta}}_n$ segue aproximadamente uma distribuição normal multivariada

$$\hat{\boldsymbol{\vartheta}}_n = \mathbf{K}\hat{\boldsymbol{\theta}}_n \stackrel{a}{\sim} N_k(\boldsymbol{\vartheta}, \mathbf{S}_n^*),$$

sendo que $\mathbf{S}_n^* = \mathbf{K}\mathbf{S}_n\mathbf{K}^T$ é a matriz de covariâncias para qualquer matriz fixa \mathbf{K} . Então, a estatística de teste padronizado é definida como

$$\mathbf{T}_n = \mathbf{D}_n^{-1/2}(\hat{\boldsymbol{\vartheta}}_n - \boldsymbol{\vartheta}) \stackrel{a}{\sim} N_k(\mathbf{0}, \mathbf{R}_n),$$

sendo que $\mathbf{D}_n = \text{diag}(\mathbf{S}_n^*)$ e $\mathbf{R}_n = \mathbf{D}_n^{-1/2}\mathbf{S}_n^*\mathbf{D}_n^{-1/2} \in \mathbb{R}^{k,k}$. Esta distribuição aproximada é a distribuição de referência para a construção dos procedimentos de inferência. A hipótese nula linear geral é formulada em termos dos parâmetros de interesse $H_0: \boldsymbol{\vartheta} = \mathbf{K}\boldsymbol{\theta} = \mathbf{m}$, o que implica que a hipótese nula individual pode ser escrita na forma $H_{0j}: \boldsymbol{\vartheta}_j = \mathbf{m}_j$, com $j = 1, 2, \dots, k$. Pode-se observar que as estimativas de $\hat{\boldsymbol{\theta}}_n$ e \mathbf{S}_n são essencialmente as duas únicas quantidades que são necessários para o desenvolvimento das inferências.

Uma vez que as estimativas dos parâmetros são assumidas assintoticamente com distribuição normal com uma estimativa consistente da matriz de covariância associada, o procedimento proposto por Torsten et al. (2008) cobre uma grande classe de modelos estatísticos, incluindo regressão linear e modelos de ANOVA, modelos lineares generalizados, modelos lineares de efeitos mistos, modelo de Cox, etc. Isto implica que esta abordagem pode ser adequada a modelagem de dados binários longitudinais.

3 METODOLOGIA

3.1 Métodos

3.1.1 Ajustes dos modelos e funções do software R

Como descrito nas seções 2.6, 2.7 e 2.8, quatro tipos de propostas para modelos de transição para resposta binária foram apresentadas com os seus respectivos preditores lineares: o modelo de transição usual em (3), o modelo de transição com efeito aleatório em (6), o modelo de transição marginalizado em (7) e o modelo de transição marginalizado com efeito aleatório em (10). Para o ajuste destes modelos, foi utilizado o *software* livre R (R Core Team, 2013), cujas funções e respectivos pacotes foram os seguintes:

- i) *geeglm* do pacote *geepack* (Hojsgaard, 2006): esta função ajusta equações de estimação generalizada cuja sintaxe fundamenta-se na teoria dos MLGs onde é possível acrescentar a resposta anterior como covariável e o procedimento de estimação é o método de quase-verossimilhança;
- ii) *glmmML* do pacote *glmmML* (Brostrom, 2013): esta função ajusta modelos com intercepto aleatório, sendo que as integrais múltiplas podem ser expandidas em várias integrais unidimensionais. A maximização da função de verossimilhança fundamenta-se na integração numérica por meio das aproximações de Laplace ou Gauss-Hermite.
- iii) *bild* do pacote *bild* (Gonçalves et al., 2012): ajusta um modelo de regressão logística para dados binários longitudinais, permitindo a dependência serial entre as observações de um determinado indivíduo representada através da razão de chances. Permite também a introdução de um efeito aleatório no intercepto. A maximização do logaritmo da função de verossimilhança é realizada por meio de métodos numéricos.

Considerando um experimento planejado e balanceado com três diferentes tratamentos, em que as mensurações da variável resposta são binárias e repetidas no tempo, o interesse consiste em avaliar qual das diferentes abordagens de modelos de transição de Markov estima melhor o efeito causal dos tratamentos via estudos de simulação. Com o intuito de facilitar as comparações entre os modelos propostos e melhorar

a visualização dos gráficos e tabelas, a representação dos ajustes foi adotada através da seguinte notação:

- Ajuste 1 (A1): modelo de transição usual ajustado pela função *geeglm*;
- Ajuste 2 (A2): modelo de transição com efeito aleatório ajustado pela função *glmmML*;
- Ajuste 3 (A3): modelo de transição marginalizado ajustado pela função *bird*;
- Ajuste 4 (A4): modelo de transição marginalizado com efeito aleatório ajustado pela função *bird*.

Os ajustes dos modelos para as quatro abordagens apresentadas foram comparados dois a dois. O A1 foi comparado com A3 e A2 com A4, por meio do erro padrão e viés (em porcentagem) das estimativas dos parâmetros, além do percentual de cobertura dos intervalos de confiança. A média das estimativas foi calculada de modo que um por cento das observações maiores e menores foram retiradas (média “aparada”). Os programas computacionais que serviram de base para cada um dos ajustes encontram-se nos Apêndices A, B, C e D, respectivamente.

3.1.2 Comparações múltiplas

O enfoque de comparações múltiplas de médias tem recebido atenção de vários autores como apresentado na Seção 2.9.4, incluindo os casos de dados não normais, correlacionados e heterocedásticos. O intuito desta seção é simplesmente oferecer uma alternativa para comparações múltiplas no caso de ajustes de modelos de transição para dados binários longitudinais em experimentos planejados e balanceados, onde se deseja avaliar o efeito causal de mais de dois tratamentos, tema que não tem sido abordado em estudos com estas características.

O procedimento consiste em construir intervalos de confiança simultâneos para o preditor linear dos modelos de transição. Uma vez desenvolvido para o preditor linear, os resultados podem ser estendidos para a resposta média que neste caso são as probabilidades de sucesso.

Para este fim, baseando-se no trabalho de Torsten et al. (2008), cada hipótese individual é especificada através de uma combinação linear dos parâmetros do

modelo permitindo que todas as hipóteses nulas sejam testadas simultaneamente, independente do número de parâmetros.

Utilizando o pacote *BSagri* (Schaarschmidt, 2013) foi desenvolvido um programa no software R (Apêndice F) no qual são extraídas do modelo as estimativas dos coeficientes, a matriz de variâncias e covariâncias, o número de repetições de cada tratamento, o número de graus de liberdade dos resíduos e são construídos intervalos de confiança simultâneos de modo a avaliar as diferenças significativas entre os pares de tratamentos.

3.2 Material

3.2.1 Estudos de simulação

Os estudos de simulação foram desenvolvidos com o intuito de avaliar qual das abordagens dos modelos de transição apresentadas estima melhor o efeito causal das estimativas de diferentes tratamentos ao considerar um experimento planejado e balanceado com resposta binária e mensurada ao longo do tempo.

Para os diferentes cenários propostos, o suporte da computação de alto desempenho dos servidores do Laboratório de Ciências Exatas(LCE) da ESALQ e do Centro Nacional de Supercomputação (CESUP) da UFRGS foi fundamental no sentido de reduzir consideravelmente o tempo de processamento.

No *software* livre R, foram gerados 2000 conjuntos de dados provenientes de um delineamento experimental com três tratamentos, repetidos dez e vinte vezes, produzindo trinta e sessenta unidades de observação por tempo, respectivamente, e considerando os casos de se ter de quatro a onze medidas longitudinais em cada uma das unidades. A matriz modelo do delineamento experimental foi estruturada de modo que as colunas contenham os efeitos do tratamento e tempo.

O comportamento médio longitudinal foi definido por meio de um modelo logístico de transição estacionário de primeira ordem

$$\text{logit} \{P(Y_{it} = 1|Y_{ik})\} = \mathbf{x}'_{it}\boldsymbol{\beta} + \alpha y_{i(t-1)},$$

com Y_{it} representando a i -ésima unidade de observação medida no tempo t , sendo $i = 1, 2, \dots, m$, com $m = 30$ (dez repetições por tratamento) e $m = 60$ (vinte repetições por

tratamento), $t = 1, 2, \dots, 11$ e $k = 1, 2, \dots, 10$ conforme notação apresentada na Seção 2.4. Como há interesse em verificar a relação de dependência da distribuição condicional da resposta atual no tempo t sobre as respostas no tempo $(t - 1)$ anteriores e as variáveis explicativas (neste caso os tratamentos), a primeira observação do vetor de respostas binárias repetidas foi gerada pelo mecanismo probabilístico

$$P(Y_{i1} = 1) = 1 / [1 + \exp(-x_{i1}\boldsymbol{\beta})],$$

e para gerar as demais observações do vetor, considerou-se a suposição de estacionariedade de primeira ordem de modo a adotar o mecanismo probabilístico

$$P(Y_{it} = 1) = 1 / \{1 + \exp [(-x_{it}\boldsymbol{\beta} - \alpha y_{i(t-1)})]\},$$

com $t = 2, 3, \dots, 11$, sendo que α representa o parâmetro da covariável “resposta no tempo anterior” e $\boldsymbol{\beta}$ representa o vetor de parâmetros para os tratamentos e tempo.

De forma equivalente, o mesmo mecanismo probabilístico foi adotado para a geração do vetor de respostas admitindo as demais abordagens dos modelos de transição: com efeito aleatório no intercepto, marginalizado e marginalizado com efeito aleatório no intercepto. Admitiu-se distribuição normal para este efeito aleatório com média 0 e variância 0,5.

No processo da simulação foram considerados duas situações com relação aos valores atribuídos aos parâmetros. Primeiramente um mesmo conjunto de parâmetros foi adotado para todos os ajustes e, uma segunda situação, diferentes conjuntos para cada um dos ajustes conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores atribuídos aos parâmetros para os quatro ajustes considerando dois diferentes cenários

Parâmetro	diferentes conjuntos				mesmo conjunto todos os ajustes
	A1	A2	A3	A4	
Intercepto	-1,052	-1,111	-2,243	-0,364	-1,702
Tratamento B	-0,832	-0,975	-0,977	-0,854	0,793
Tratamento C	1,029	1,245	0,856	1,079	1,465
Resposta anterior	0,167	0,203	0,159	0,701	1,650
Tempo	-	-	0,381	-0,225	0,133*

*somente para os ajustes A3 e A4

Os valores dos parâmetros ‘resposta anterior’ e ‘tempo’ foram atribuídos no sentido apenas de compor a estrutura de modelagem, pelo fato de não haver interesse

em avaliar suas estimativas. O trabalho restringe-se nas estimativas dos parâmetros que são extraídas de cada um dos ajustes: ‘intercepto’, que corresponde ao ‘tratamento A’, ‘tratamento B’ e ‘tratamento C’. Vale ressaltar que o efeito dos dois últimos tratamentos pode ser avaliado como o desvio de um valor médio global ou uma diferença em relação ao intercepto.

3.2.2 Experimento com culturas de citros e morango

O Laboratório de Patologia e Controle Microbiano de Insetos do Departamento de Entomologia e Acarologia, localizado na Escola Superior de Agricultura ‘Luiz de Queiroz’ - ESALQ-USP, realizou experimentos com o objetivo de registrar a quantidade de fungos entomopatogênicos em pomares que cultivam manejos convencionais e orgânicos das culturas de morango e citros. Em princípio foram contadas as quantidades de fungos entomopatogênicos dos gêneros *Beauveria*, *Isaria* e *Metharizium* em cada uma destas culturas.

No caso do morango, foram coletadas cinco amostras do solo em propriedades localizadas nas cidades de Estiva, Cambuí e Senador Amaral, todas pertencentes ao Estado de São Paulo. As coletas foram repetidas na mesma área nos períodos de Setembro de 2012, Janeiro, Abril e Agosto de 2013. Para o citros, foram coletadas também cinco amostras de solo em áreas nos pomares que fazem uso do manejo convencional nas cidades de Santa Barbara D’Oeste e Conchal. Na cidade de Itirapina, foram coletadas as cinco amostras de solo nos pomares com manejo orgânico. Todas estas áreas para a cultura de citros estão também localizadas no Estado de São Paulo. As coletas foram realizadas em Fevereiro, Abril, Junho e Agosto de 2013.

O isolamento dos fungos entomopatogênicos dos gêneros citados foi realizado diretamente do solo conforme Goettel e Inglis (1997) utilizando o meio seletivo PDAY contendo o fungicida Dodine e o antibiótico Cicloheximida.

Para efeito de aplicação das técnicas apresentadas e realização das inferências simultâneas, os dois experimentos realizados com as culturas de citros e morango foram unidos em um único conjunto de dados. Além disso, as três variáveis respostas (contagem de cada um dos tipos de fungos) foram agrupadas em apenas uma e transformada em binária.

O processo consistiu em verificar a ausência ou presença de pelo menos

um dos três tipos de fungos em cada momento avaliado. Assim, o experimento tem como objetivo avaliar a ocorrência de pelo menos um tipo de fungo entomopatogênico nos quatro “tratamentos” representados pelos tipos de culturas (morango convencional, morango orgânico, citros convencional e citros orgânico) ao longo de quatro medições no tempo.

Importante ressaltar que os dados provenientes destes dois experimentos foram unidos no sentido apenas de ter uma estrutura com mais de dois tratamentos para que fosse possível ilustrar a aplicação do método proposto, uma vez que o mesmo faz sentido quando é de interesse a realização de comparações múltiplas. Outro fato relevante é que os dois experimentos realizados pelos pesquisadores da área de Entomologia não foram desenvolvidos com o intuito de comparar as culturas de citros e morango com relação à presença destes fungos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise dos dados simulados

No processo de ajuste dos modelos, para alguns casos específicos, foram emitidas mensagens do *software* R informando a impossibilidade de completar o procedimento de estimação com todas as respostas geradas devido a problemas com limites de integração e inversão da matrizes.

Exceto para o ajuste A3, estas mensagens não foram emitidas em nenhum dos cenários propostos, ou seja, todas os 2000 conjuntos de dados foram utilizados sem ocorrer problemas no processo de estimação. O ajuste A4 foi o que apresentou maior frequência deste tipo de problema, principalmente para um número pequeno de medidas repetidas no tempo. Outra característica observada durante o procedimento de estimação dos parâmetros para o ajuste A4 foi o demorado tempo de processamento em relação aos demais ajustes.

A alternativa utilizada para solucionar a interrupção do processo devido aos problemas com a estimação dos parâmetros foi modificar os limites de integração em diversas tentativas até que um número aceitável de respostas geradas fosse concluído com êxito. Estipulou-se então que fosse alcançado um percentual mínimo de noventa por cento das 2000 respostas simuladas.

Com as perdas das respostas geradas, cujos valores não representaram mais de dez por cento do total simulado, os cálculos das médias das estimativas, das médias do erro padrão e do percentual de cobertura foram desenvolvidos com o número de observações válidas que nem sempre correspondeu ao número total de simulações.

Comparando inicialmente os ajustes A1 e A3, considerando o cenário com o mesmo conjunto de parâmetros, a Figura 1 mostra um decréscimo do erro padrão à medida que aumenta o número de medidas repetidas nos dois ajustes, independente do número de repetições.

As diferenças ocorrem nos valores referentes às estimativas dos tratamentos B e C considerando os casos de experimentos com um número reduzido de medidas repetidas. O cenário com esta característica mostra que o ajuste A3 apresenta erros padrão menores, em contrapartida, para um número maior de medidas repetidas, o ajuste A1 apresenta uma tendência de redução desta medida.

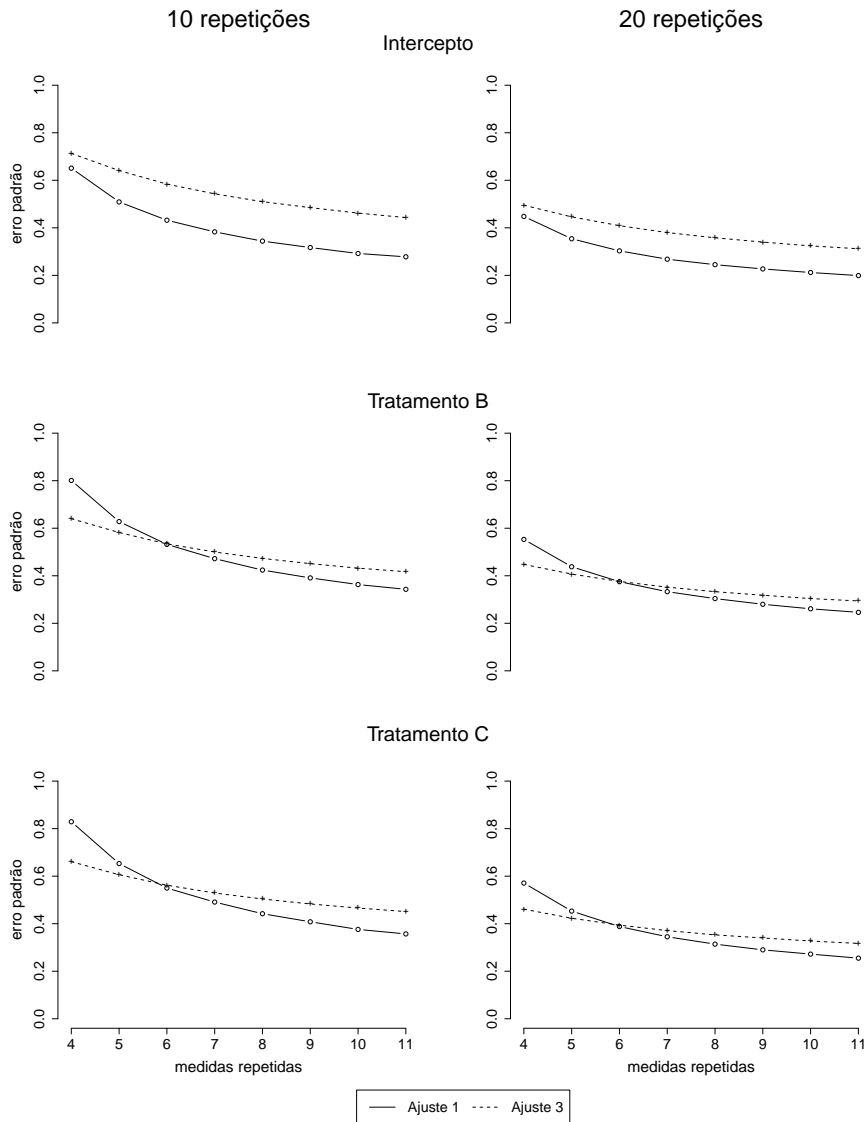


Figura 1 – Erro padrão para as estimativas dos ajustes A1 e A3 considerando o mesmo conjunto de parâmetros

No caso do intercepto, o ajuste A1 apresentou o erro padrão menor independentemente do número de medidas repetidas e do número de repetições dos tratamentos.

Na comparação do viés (Figura 2), observa-se que em todos os casos o ajuste A1 apresentou valores menores para esta medida do que quando comparado ao A3. Além disso, apresentou uma tendência de redução do viés à medida que o número de medidas repetidas aumenta.

As diferenças mais acentuadas entre os dois ajustes estão nos tratamentos B e C, onde este padrão se mantém tanto para um número menor quanto para um número maior de repetições. Com exceção do intercepto, o número de repetições por tratamento parece não interferir nesta medida para o ajuste A3, uma vez que os valores concentraram-

se em torno de 25 e 35% mantendo um padrão de leve crescimento equivalente nas duas situações. Também no intercepto, observou-se uma tendência dos ajustes A1 e A3 se equipararem com relação a esta medida para experimentos com números maiores de medidas repetidas no tempo.

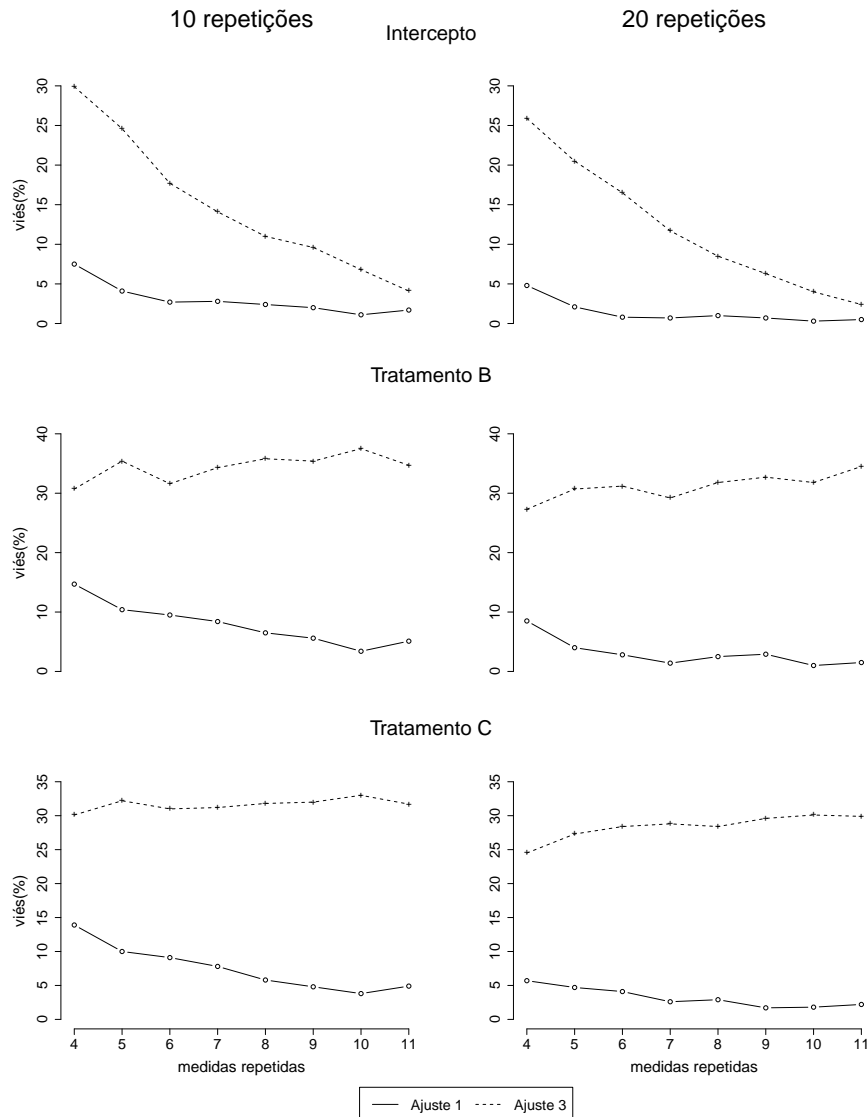


Figura 2 – Viés(%) para as estimativas dos ajustes A1 e A3 considerando o mesmo conjunto de parâmetros

Quando a comparação é feita pelo percentual de intervalos de confiança das estimativas que contém o verdadeiro valor do parâmetro (Tabela 5), observou-se uma tendência de crescimento nos valores obtidos por meio do ajuste A3 para o intercepto nos dois números de repetições considerados. No entanto, para os tratamentos B e C observou-se um padrão inverso, ou seja, um decréscimo destes valores para este ajuste, sendo mais acentuada no tratamento C com um número maior de repetições. Mesmo o ajuste A1 apresentando alguns percentuais menores do que o ajuste A3 no intercepto,

destaca-se o fato dos mesmos apresentarem pouca variação destes números cujos valores concentraram-se entre 91,6 e 95,9%.

Tabela 5 – Percentual de cobertura das estimativas dos ajustes A1 e A3 para dez e vinte repetições considerando o mesmo conjunto de parâmetros

Tempo	Repetições	Tratamentos					
		Intercepto		B		C	
		Ajuste 1	Ajuste 3	Ajuste 1	Ajuste 3	Ajuste 1	Ajuste 3
4	10	95,9	91,0	94,5	92,5	93,7	91,4
	20	95,0	87,9	93,7	91,6	93,8	89,1
5	10	94,9	91,6	94,1	91,8	93,3	87,9
	20	93,9	89,8	93,7	90,3	93,7	85,4
6	10	93,5	93,6	92,8	92,6	92,1	89,0
	20	94,3	90,3	94,6	90,2	93,8	82,1
7	10	92,7	94,0	92,0	91,0	91,5	87,5
	20	93,8	92,5	94,3	89,3	93,1	80,0
8	10	91,6	93,7	91,8	90,2	93,0	85,1
	20	93,8	92,2	93,8	88,6	93,6	79,3
9	10	92,3	93,8	92,1	90,5	92,1	85,3
	20	94,1	94,4	93,0	87,5	94,7	76,4
10	10	92,4	93,9	92,0	89,5	91,6	83,8
	20	93,9	95,2	95,1	87,9	94,1	74,3
11	10	92,4	94,5	93,0	90,1	92,5	83,3
	20	93,4	95,0	93,6	86,4	93,6	73,9

Ao se considerar um outro cenário, onde diferentes conjuntos de parâmetros foram atribuídos a cada um dos modelos, as mudanças em relação ao primeiro caso não foram muito acentuadas.

No caso do erro padrão das estimativas, como mostra a Figura 3, houve decréscimo desta medida para todos os casos considerados. Além disso, observa-se que o ajuste A3 apresentou valores menores para o tratamento B qualquer que seja o número de medidas repetidas no tempo. Para o tratamento C, o ajuste A1 se equiparou ao A3 somente quando se tem um experimento com um número maior de medidas repetidas no tempo independentemente do número de repetições adotado.

Ao se comparar o viés neste contexto (Tabela 6), de um modo geral

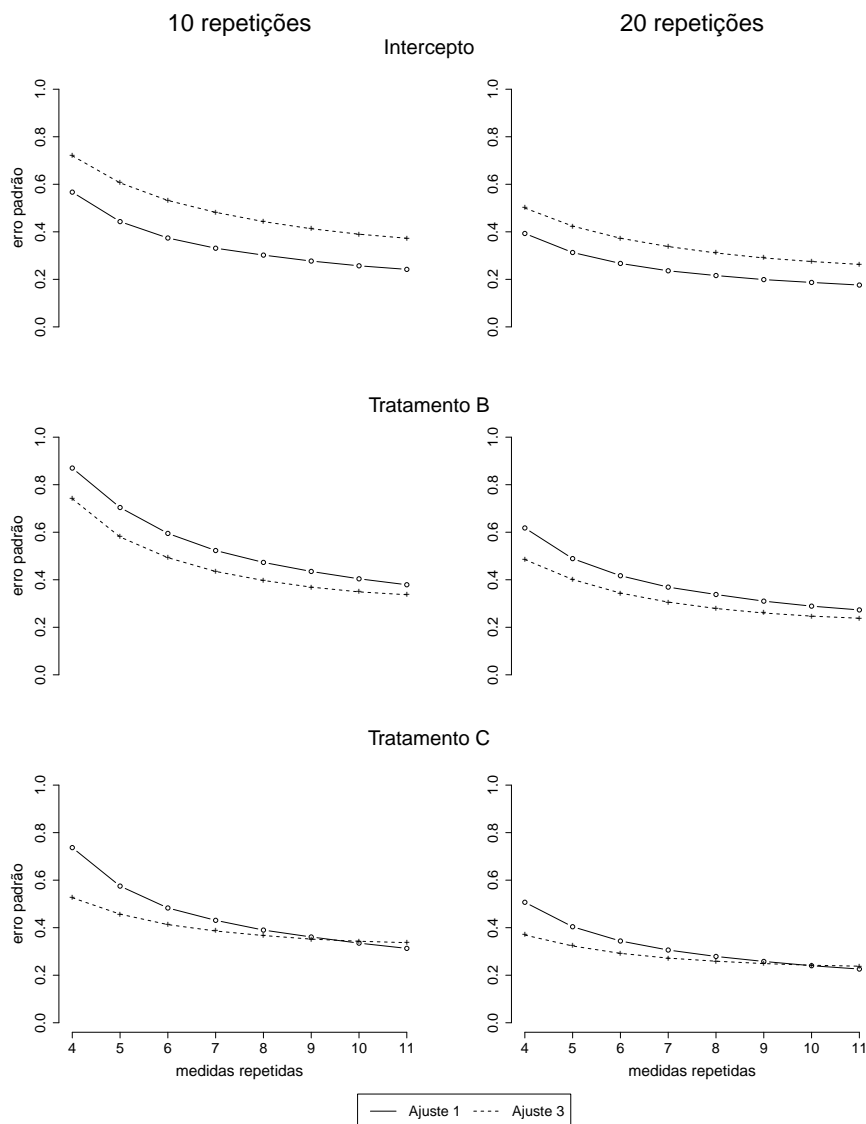


Figura 3 – Erro padrão para as estimativas dos ajustes A1 e A3 considerando diferentes conjuntos de parâmetros

observou-se um decréscimo desta medida ao longo do tempo, apesar de algumas pequenas alternâncias, para o caso de se aumentar o número de medidas repetidas. Também de uma forma geral, o ajuste A1 apresentou resultados considerados melhores quando comparados ao A3, ou seja os valores concentraram-se na maior parte em níveis menores.

Como exceção do que foi observado de forma geral para o viés, ressaltam-se os valores maiores desta medida quando se tem um número pequeno de medidas repetidas. Além disso, para o ajuste A1, constatou-se um valor discrepante para o tratamento B quando se considera um experimento com um número pequeno de repetições e também de medidas repetidas.

Em todos os cenários analisados, observa-se uma diminuição na grandeza

dos valores do viés ao aumentar o número de repetições dos tratamentos.

Tabela 6 – Viés para estimativas dos ajustes A1 e A3 para dez e vinte repetições considerando diferentes conjuntos de parâmetros

Tempo	Repetições	Tratamentos					
		Intercepto		B		C	
		Ajuste 1	Ajuste 3	Ajuste 1	Ajuste 3	Ajuste 1	Ajuste 3
4	10	5,6	6,6	248,9	13,5	14,4	9,9
	20	4,3	3,1	6,7	6,0	7,4	5,0
5	10	2,3	5,4	40,3	8,4	8,6	7,1
	20	1,6	3,1	4,8	5,7	3,0	5,1
6	10	0,8	4,4	10,1	8,1	6,5	5,2
	20	-0,4	2,7	5,0	3,6	3,7	4,2
7	10	2,1	4,5	3,8	5,3	4,8	7,7
	20	0,0	2,3	3,1	3,9	1,7	4,3
8	10	2,1	3,4	4,2	6,7	5,6	5,0
	20	0,5	1,6	2,4	4,5	2,5	3,6
9	10	1,4	2,9	4,9	6,6	3,9	4,1
	20	0,6	1,3	1,0	4,6	2,0	3,3
10	10	0,5	2,7	5,1	4,9	2,6	5,7
	20	-0,2	1,7	1,6	4,2	1,0	4,3
11	10	1,1	2,5	2,6	5,0	3,6	5,0
	20	0,1	1,1	1,9	4,3	1,7	2,8

No entanto, quando a comparação é feita utilizando o percentual de cobertura dos intervalos de confiança (Tabela 7), considerando os três tratamentos e os dois números de repetições conjuntamente, para o ajuste A3 estes percentuais variaram entre 93,9 e 98,0%, enquanto que para o ajuste A1 esta variação ficou entre 91,4 e 96,1%. De um modo geral, estes resultados foram considerados melhores neste cenário para o ajuste A3. Isto diferencia do padrão observado para o cenário de ser atribuído um mesmo conjunto de parâmetros para os modelos.

De acordo com a proposta do trabalho, a análise a seguir refere-se aos resultados encontrados para os ajustes A2 e A4, que são aqueles cuja estrutura do modelo é acrescida com efeito aleatório no intercepto.

Ao observar os resultados para os erros padrão dos ajustes considerando o

Tabela 7 – Percentual de cobertura para estimativas dos ajustes A1 e A3 para dez e vinte repetições considerando diferentes conjuntos de parâmetros

Tempo	Repetições	Tratamentos					
		Intercepto		B		C	
		Ajuste 1	Ajuste 3	Ajuste 1	Ajuste 3	Ajuste 1	Ajuste 3
4	10	95,8	95,0	91,6	98,0	94,1	94,8
	20	95,0	94,9	96,1	95,6	94,5	94,1
5	10	94,1	94,8	94,0	95,7	93,3	95,0
	20	95,0	96,2	95,2	95,3	93,6	94,2
6	10	93,7	95,2	95,0	95,1	94,9	95,1
	20	94,4	94,6	93,5	95,3	94,8	94,5
7	10	92,5	94,7	94,0	95,1	92,3	94,4
	20	94,0	94,5	94,3	95,2	94,2	95,6
8	10	92,8	95,6	93,3	95,0	92,3	94,2
	20	93,7	94,3	94,5	95,3	94,8	94,6
9	10	92,9	95,8	93,1	94,8	91,8	95,2
	20	93,8	95,5	93,5	94,7	94,2	95,0
10	10	91,4	94,6	93,8	95,0	92,9	93,9
	20	94,2	95,4	93,8	95,1	94,8	94,0
11	10	92,1	94,8	93,3	94,7	92,6	94,9
	20	94,2	94,4	93,8	95,3	93,5	95,3

mesmo conjunto de parâmetros (Figura 4), verificou-se uma grande semelhança com os resultados dos ajustes A1 e A3 uma vez que as curvas apresentaram tendências de decréscimo em todos os casos. Isto indica, em princípio, que a introdução do efeito aleatório não impactou em grandes mudanças no erro padrão das estimativas dos parâmetros dos modelos.

A diferença mais notável deste cenário ao ser comparado com o primeiro, está no fato do ajuste A2 apresentar valores maiores do que um para o erro padrão das estimativas, para os tratamentos B e C e quando se tem experimentos com um número reduzido de medidas repetidas e de repetições dos tratamentos. No caso dos modelos sem a inclusão do efeito aleatório, foram sempre constatados valores menores do que um para esta medida.

Neste mesmo cenário, as comparações dos resultados encontrados para o viés dos ajustes A2 e A4 apresentaram um padrão também bastante semelhante ao que

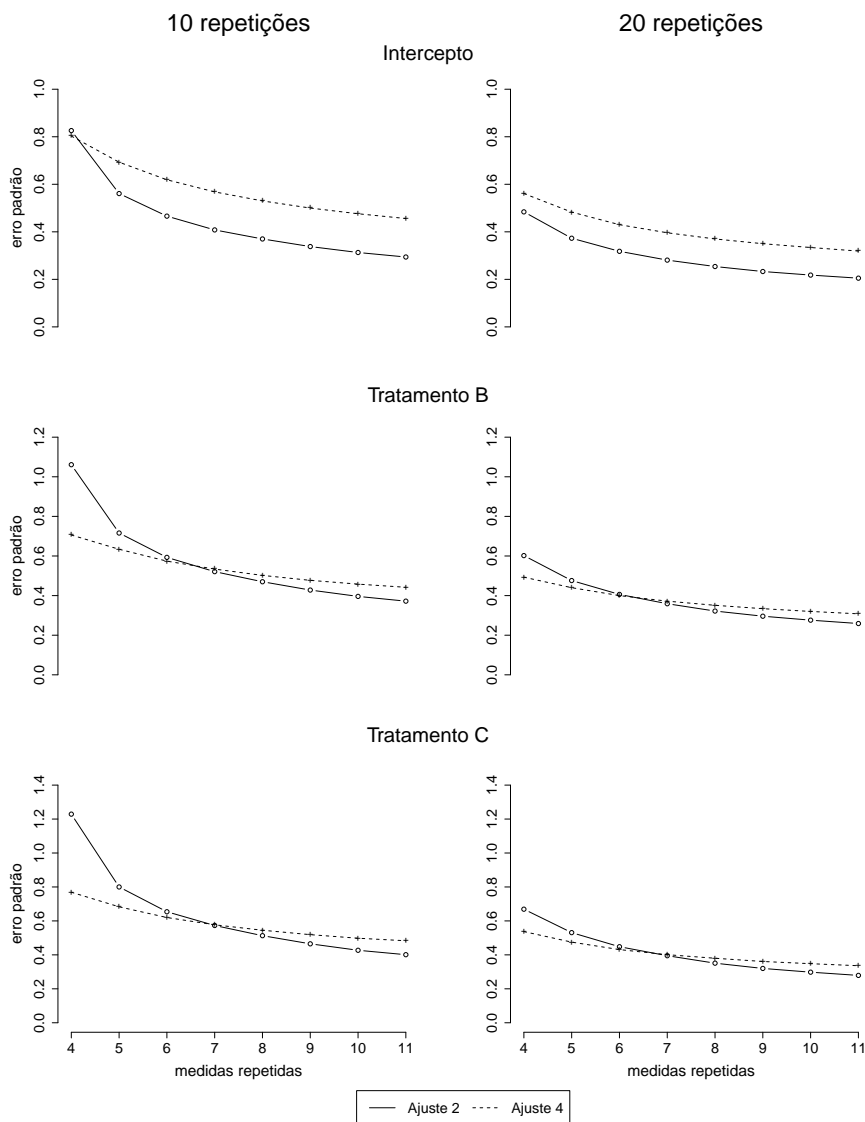


Figura 4 – Erro padrão para as estimativas dos ajustes A2 e A4 considerando o mesmo conjunto de parâmetros

foi encontrado para as diferenças entre os ajustes A1 e A3 (Figura 5).

Como destaque para este caso, tem-se os valores negativos encontrados para o ajuste A2 no intercepto, indicando que os resultados foram subestimados. Além disso, para este mesmo ajuste A2, constatou-se valores mais altos para os tratamentos B e C no caso de um número reduzido de medidas repetidas e de repetições, fato ocorrido nos outros cenários analisados.

Para os percentuais de cobertura dos intervalos de confiança das estimativas, observa-se que o ajuste A2 apresentou superioridade nestes valores para os tratamentos B e C independente do número de repetições. No intercepto, esta superioridade foi constatada porém, para alguns números de medidas repetidas isto não ocorreu (Tabela 8).

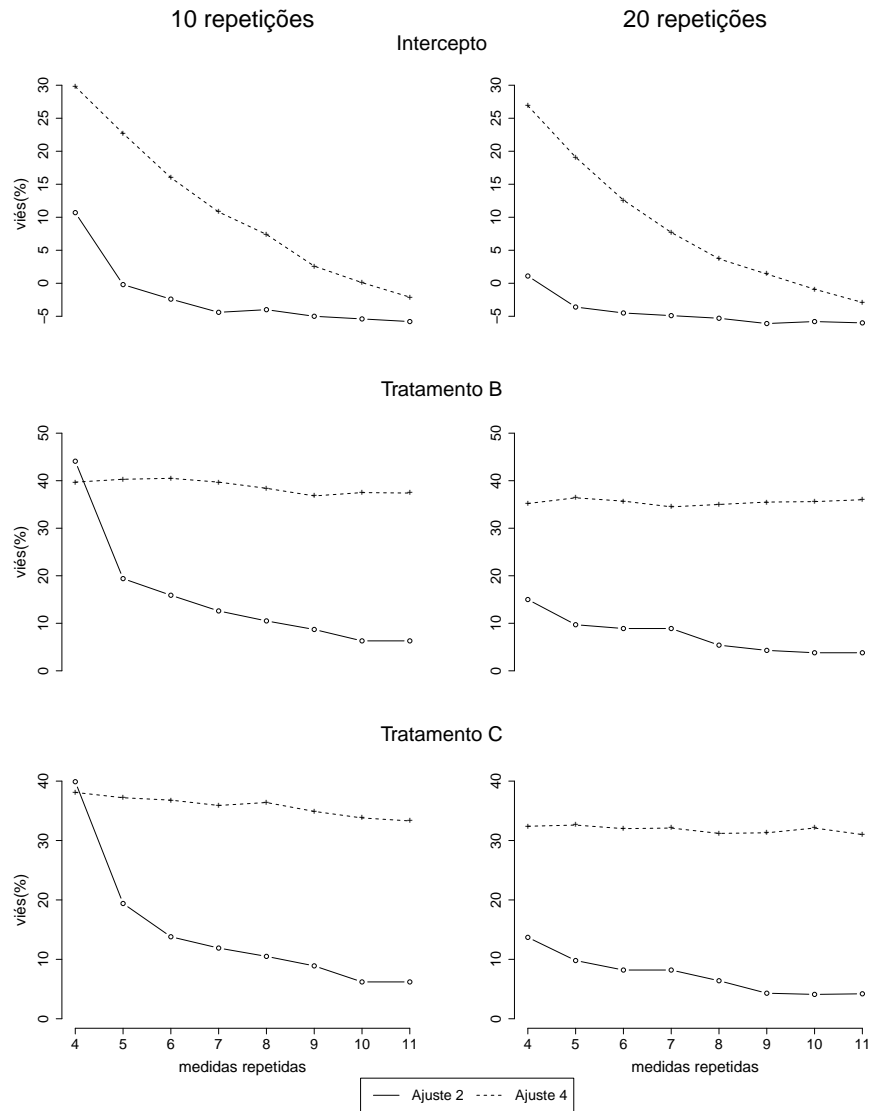


Figura 5 – Viés(%) para as estimativas dos ajustes A2 e A4 considerando o mesmo conjunto de parâmetros

Nos resultados encontrados para o ajuste A2, não se observou grandes alterações nos valores quando se modificou o número de medidas repetidas, ou seja, os valores variaram entre 94,6 e 97,0% para o tratamento B e entre 94,8 e 96,9% para o tratamento C. Já para o ajuste A4, observou-se de uma forma geral, um decréscimo acentuado nos percentuais dos tratamentos B e C, cujos valores iniciaram em 94,4% chegando a 76,0%.

Em um outro cenário, agora considerando que, para cada um dos ajustes, foram atribuídos valores diferentes aos conjuntos de parâmetros, os erros padrão das estimativas apresentaram tendência de decréscimo em todos os cenários propostos (Figura 6). O aumento no número de repetições evidencia uma maior equivalência destes valores encontrados para os dois ajustes, fato constatado pela maior proximidade das curvas que os representam.

Tabela 8 – Percentual de cobertura para estimativas dos ajustes A2 e A4 para dez e vinte repetições considerando o mesmo conjunto de parâmetros

Tempo	Repetições	Tratamentos					
		Intercepto		B		C	
		Ajuste 2	Ajuste 4	Ajuste 2	Ajuste 4	Ajuste 2	Ajuste 4
4	10	95,8	96,2	97,0	94,4	96,7	94,0
	20	94,8	92,1	95,9	94,1	96,8	90,1
5	10	94,9	95,1	96,0	93,5	96,6	91,2
	20	94,4	92,2	95,6	90,7	96,7	87,1
6	10	95,1	95,2	96,0	92,4	96,9	89,8
	20	93,9	93,1	95,6	90,4	96,7	83,6
7	10	93,9	95,9	95,8	92,1	95,7	88,0
	20	93,2	94,8	95,5	90,1	96,3	81,9
8	10	94,3	95,1	95,6	92,2	95,6	86,7
	20	92,8	94,3	95,2	87,7	95,4	79,7
9	10	94,9	94,5	95,7	91,5	96,5	86,7
	20	91,7	94,4	94,6	87,4	95,5	78,4
10	10	94,0	95,0	95,8	92,1	96,0	86,4
	20	92,2	94,6	95,5	86,3	94,9	75,8
11	10	92,7	94,0	94,5	91,2	95,1	85,3
	20	91,8	93,8	95,4	86,4	94,8	76,0

Como destaque do ajuste A2, tem-se um valor muito acima dos demais para o tratamento B, ao considerar um número pequeno de medidas repetidas e também de repetições. O ajuste A4 apresentou uma menor oscilação para todos os casos considerados e também resultados mais baixos que o ajuste A2 para os tratamentos B e C, havendo uma tendência de igualdade a partir de um número maior de medidas repetidas.

Quando a medida a ser comparada é o viés (Tabela 9), observa-se um decréscimo acentuado à medida que o número de medidas repetidas aumenta para o ajuste A4 no intercepto. Porém, como todos os valores foram negativos há indícios que a estimativa apresentou uma tendência de afastamento do valor real, de modo que os valores estimados foram menores que o valor real atribuído ao parâmetro. Para o ajuste A2, também considerando o intercepto, estes valores mantiveram-se próximos a zero mesmo aumentando o número de medidas repetidas. Este padrão não mudou ao modificar o

número de repetições.

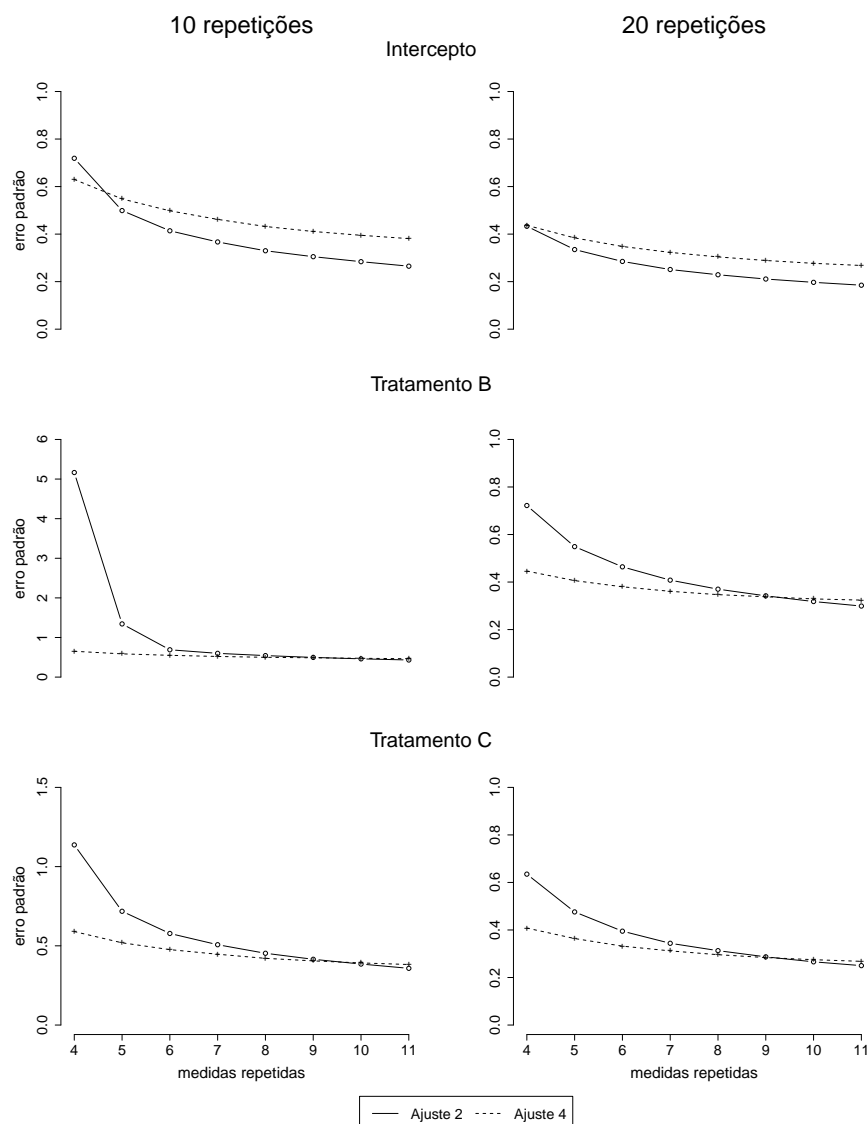


Figura 6 – Erro padrão para as estimativas dos ajustes A2 e A4 considerando diferentes conjuntos de parâmetros

Para os tratamentos B e C, ocorreu uma diminuição dos valores do viés para ajuste A2 com valores mais próximos do zero. Destacam-se mais uma vez os altos valores encontrados para os tratamentos B e C na condição de se ter um número menor de medidas repetidas e de repetições. Para estes dois últimos tratamentos, o ajuste A4 apresentou uma redução nesta medida porém com poucas oscilações.

Por fim, ao avaliar os percentuais de cobertura (Tabela 10) dos ajustes A2 e A4 considerando diferentes conjuntos de parâmetro, observa-se que em todos os casos considerados estas medidas foram superiores quando obtidas pelo ajuste A2. Apesar de não ter ocorrido uma tendência de crescimento dos percentuais encontrados para este

ajuste A2, os mesmos se mostraram com poucas oscilações e com percentuais sempre muito próximos ou superiores a 95%.

Tabela 9 – Vies para estimativas dos ajustes A2 e A4 para dez e vinte repetições considerando diferentes conjuntos de parâmetros

Tempo	Repetições	Tratamentos					
		Intercepto		B		C	
		Ajuste 2	Ajuste 4	Ajuste 2	Ajuste 4	Ajuste 2	Ajuste 4
4	10	0,2	-19,1	88,7	22,7	37,8	24,5
	20	-2,6	-11,1	15,4	14,3	16,7	19,8
5	10	15,5	-33,6	208,2	19,1	47,6	22,1
	20	-6,2	-34,4	7,5	16,2	11,1	18,5
6	10	-7,2	-47,9	12,7	18,8	13,2	22,0
	20	-8,4	-49,2	6,2	15,1	6,8	18,1
7	10	-8,0	-58,7	7,6	16,2	10,3	19,0
	20	-8,8	-63,8	4,2	14,3	5,0	16,6
8	10	-8,5	-73,3	8,5	17,1	8,9	17,6
	20	-8,2	-66,1	2,4	12,2	5,3	16,9
9	10	-8,3	-75,6	6,4	17,1	7,2	19,4
	20	-8,5	-73,0	2,6	13,1	3,9	16,4
10	10	-7,9	-79,7	4,1	16,2	6,0	18,2
	20	-9,3	-80,9	2,6	12,7	3,3	15,7
11	10	-8,6	-82,7	4,8	13,5	4,3	18,1
	20	-9,6	-82,5	2,6	11,7	2,6	15,0

De forma geral, o que pode se destacar diante dos resultados apresentados é que os ajustes A1 e A3 (modelos de transição usual e misto, respectivamente) não são indicados para experimentos delineados com um número reduzido de medidas repetidas, uma vez que, para alguns casos, apresentaram valores elevados para o viés.

Tabela 10 – Percentual de cobertura para estimativas dos ajustes A2 e A4 com dez e vinte repetições considerando diferentes conjuntos de parâmetros

Tempo	Repetições	Tratamentos					
		Intercepto		B		C	
		Ajuste 2	Ajuste 4	Ajuste 2	Ajuste 4	Ajuste 2	Ajuste 4
4	10	96,6	95,5	98,5	95,8	97,4	94,7
	20	95,4	95,2	97,2	94,9	96,2	93,4
5	10	95,2	94,5	98,0	95,2	97,1	93,8
	20	94,0	93,8	95,9	94,9	96,2	93,0
6	10	94,1	92,7	96,5	94,6	96,4	92,7
	20	93,6	92,1	96,3	94,3	96,7	92,4
7	10	93,1	92,2	96,6	95,8	94,7	94,2
	20	93,6	89,1	95,8	95,2	96,1	92,7
8	10	94,2	90,2	96,2	95,2	95,5	93,6
	20	93,3	87,5	96,1	95,2	95,6	91,7
9	10	94,3	88,7	96,3	95,2	96,0	93,1
	20	92,5	85,3	95,5	94,3	96,2	91,7
10	10	93,3	88,9	96,0	95,5	95,9	94,2
	20	91,9	81,5	95,7	95,3	95,7	93,0
11	10	93,7	87,6	95,7	95,7	95,2	93,0
	20	90,3	79,5	94,9	94,5	95,7	91,1

4.2 Análise dos dados reais

4.2.1 Ajustes dos modelos

Nos experimentos com culturas de citros e morango realizados pelo Laboratório de Patologia e Controle Microbiano de Insetos do Departamento de Entomologia e Acarologia da ESALQ-USP, foram registrados as quantidades de fungos entomopatogênicos dos gêneros *Beauveria*, *Isaria* e *Metharizium* em quatro diferentes ocasiões. Durante a execução dos mesmos, algumas medições não foram realizadas para as culturas de morango convencional e orgânica ocasionando perda no número total de observações.

Após criar a variável resposta caracterizada como ‘ocorrência de pelo menos um tipo dos três fungos estudados’ e definindo a presença como ‘sucesso’, os quatro tratamentos ficaram distribuídos de acordo com esta variável conforme apresentado na

Tabela 11.

Tabela 11 – Total observado e percentual de ocorrência de pelo menos um tipo de fungo segundo o tipo de cultura

Tratamentos	Presença			
	Sim	%	Não	%
Citros Convencional	12	30,0	28	70,0
Citros Orgânico	12	60,0	8	40,0
Morango Convencional	19	34,5	36	65,5
Morango Orgânico	18	36,0	32	64,0

A frequência de sucessos em cada um dos tratamentos para cada mês está apresentada na Tabela 12. Verificou-se um maior percentual de sucesso nos meses intermediários.

Tabela 12 – Frequência absoluta e percentual da ocorrência de pelo menos um tipo de fungo segundo a cultura ao longo dos meses de observação

Tratamentos	Medida Longitudinal							
	1		2		3		4	
	freq	%	freq	%	freq	%	freq	%
Citros Convencional	1	10,0	4	40,0	4	40,0	3	30,0
Citros Orgânico	0	0,0	5	100,0	4	80,0	3	60,0
Morango Convencional	5	33,3	6	40,0	6	40,0	2	20,0
Morango Orgânico	5	33,3	8	53,3	3	30,0	2	20,0

Um dos principais objetivos que se pode considerar em experimentos com estas características é avaliar qual destas culturas é mais susceptível a apresentar pelo menos um destes fungos ao longo de registros tomados no tempo. Neste caso, há possibilidade de verificar, por exemplo, qual das culturas apresenta maior probabilidade de detectar a presença de pelo menos um dos fungos em um determinado tempo, dado que no tempo anterior era ausente.

Como descrito na Seção 2.5, para testar se um processo é estacionário foi sugerida a estatística de teste com distribuição Qui-quadrado em (1). Para este cálculo torna-se necessário construir a tabela com a frequência da relação entre o registro da variável resposta no tempo atual e no tempo anterior (Tabela 13).

Além disso, necessário também encontrar as frequências observadas para cada uma das três transições e as probabilidades de transição estimadas (ver Tabela 14).

Com estes valores encontra-se o valor 6,3880 para esta estatística de teste com valor de p associado igual a 0,1720 (ver Apêndice E), indicando que a hipótese nula

Tabela 13 – Distribuição do número de transições e das probabilidades estimadas para a ocorrência de pelo menos um tipo de fungo

Resposta anterior	Resposta atual		Total
	0	1	
0	48	23	81
	0,6761	0,3239	
1	18	26	44
	0,4091	0,5909	

Tabela 14 – Frequência das três transições e probabilidades estimadas para a ocorrência de pelo menos um tipo de fungo

Resposta tempo anterior	Resposta atual					
	1ª transição		2ª transição		3ª transição	
	0	1	0	1	0	1
0	20	14	13	6	15	3
	0,5882	0,4118	0,6842	0,3158	0,8333	0,1667
1	2	9	10	11	6	6
	0,1818	0,8181	0,4762	0,5238	0,5000	0,5000

(o processo é estacionário) não deve ser rejeitada. Assim, pode-se concluir que as matrizes de transição são consideradas estocasticamente iguais e, como consequência, tem-se uma única matriz de transição para expressar as probabilidades.

Para a escolha do modelo apropriado, de acordo com o fato de que foram registradas quatro medidas longitudinais neste experimento e baseando-se nos resultados encontrados nas simulações, recomenda-se que os dados sejam analisados utilizando as abordagens dos modelos de transição marginalizados uma vez que para as outras abordagens constatou-se valores altos para o erro padrão e principalmente para o viés quando os cenários foram caracterizados com um número reduzido de medidas repetidas.

Os resultados para os ajustes seguindo as duas propostas de modelos de transição marginalizados abordadas nas simulações, sem e com efeito aleatório no intercepto, estão apresentadas na Tabela 15. O intercepto representa a cultura 'citros convencional'.

Observou-se que a estrutura de modelagem com efeito aleatório não apresentou significância no parâmetro que regula a dependência de primeira ordem. Assim, o modelo mais simples é suficiente para considerar a heterogeneidade proveniente da estrutura de dependência do vetor de respostas binárias repetidas. As análises seguintes foram conduzidas por meio da abordagem dos modelo de transição marginalizados sem o efeito

aleatório.

Tabela 15 – Estimativa dos parâmetros e erro padrão dos modelos de transição marginalizados sem e com efeito aleatório para o experimento com culturas de citros e morango

Tratamentos	Modelo de transição marginalizado					
	Sem efeito aleatório			Com efeito aleatório		
	Estimativa	EP	valor p	Estimativa	EP	valor p
Intercepto	-1,0618	0,5598	0,0579	-1,1341	0,6349	0,0740
Citros Orgânico	1,1470	0,6716	0,0877	1,2339	0,7740	0,1109
Morango Convencional	0,3068	0,5224	0,5570	0,3151	0,5661	0,5777
Morango Orgânico	0,2501	0,5251	0,6339	0,2719	0,5723	0,6346
Resposta anterior	0,9604	0,4051	0,0177	0,7815	0,7004	0,2645

Uma vez que os valores ajustados são referentes ao preditor linear com função de ligação *logit*, deve-se aplicar a transformação $\exp(x\beta)/(1 + \exp(x\beta))$ para encontrar as probabilidades de sucesso (presença de pelo menos um tipo de fungo) ajustadas pelo modelo. A Figura 7 mostra estas probabilidades para cada um dos quatro tratamentos. Observou-se um grande afastamento dos valores relacionados a cultura de citros orgânico em relação as demais.

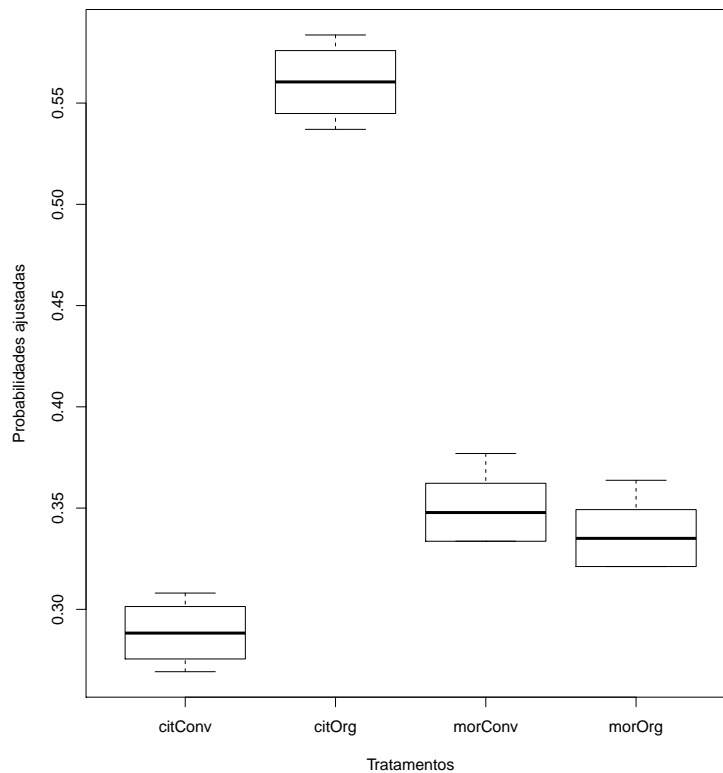


Figura 7 – Probabilidades de sucesso estimadas para os quatro tratamentos

Ao avaliar estas probabilidades ao longo do tempo (Figura 8), observa-se uma leve tendência de crescimento para todas as culturas analisadas, destacando-se os valores maiores para a citros orgânica.

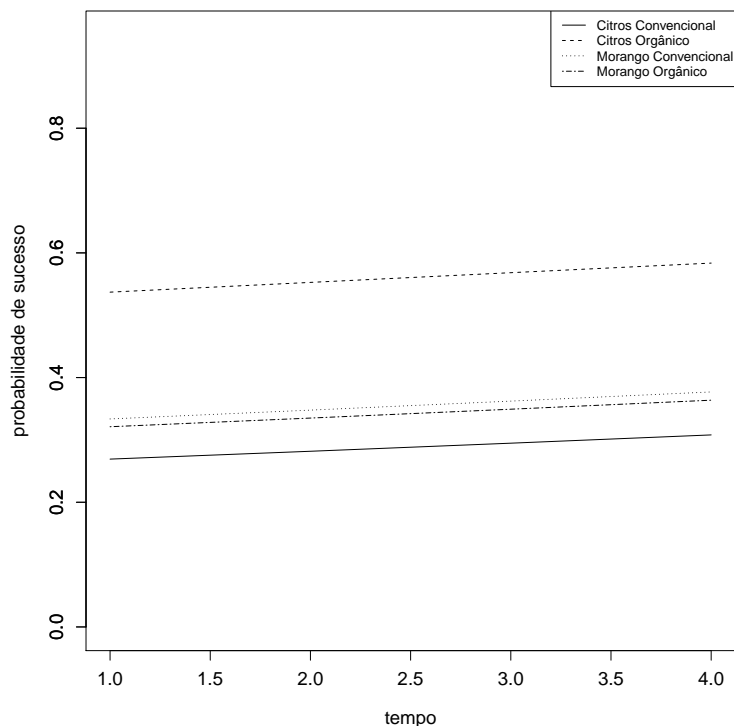


Figura 8 – Probabilidades de sucesso estimadas para os quatro tratamentos nas medidas longitudinais

Os modelos de transição permitem estimar a matriz de transição que traduz as mudanças de estados em termos das probabilidades condicionais. Assim, estes modelos permitem avaliar a resposta por meio do seu comportamento e sua mudança de estado em cada um dos momentos registrados.

Neste experimento, pode-se obter uma matriz de transição para cada uma das culturas utilizando os coeficientes estimados pelo modelo. Na Figura 9 estão todas as probabilidades de transição para as quatro culturas estudadas. Considerando que as transições 0-1 e 1-1 representam a ocorrência de pelo menos um tipo de fungo na ocasião t e a continuidade desta ocorrência, respectivamente, observou-se que a cultura citros orgânica apresentou valores maiores para estas probabilidades quando comparada com as outras culturas. Dessa forma, a citros orgânica caracterizou-se neste experimento a ter tanto maior susceptibilidade a apresentar pelo menos um dos tipos de fungos quanto de manter a presença dele no tempo posterior.

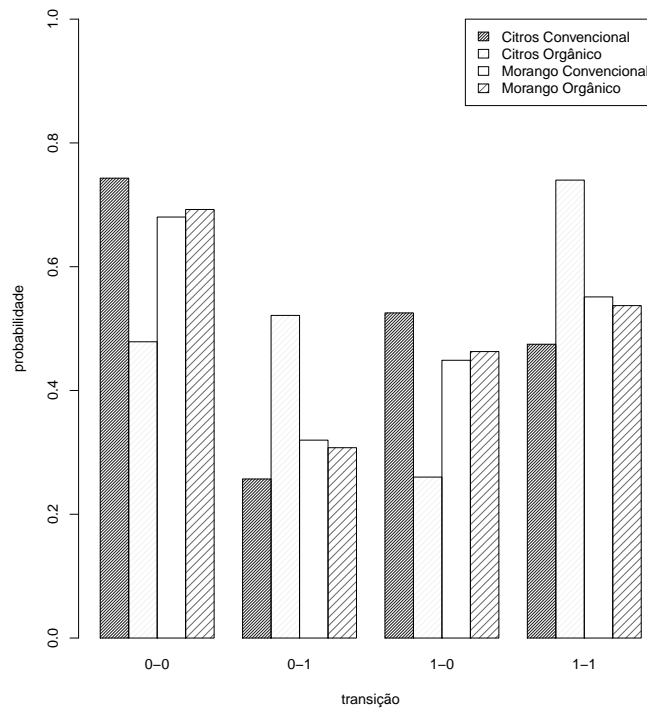


Figura 9 – Probabilidades de transição estimadas para os quatro tratamentos

4.2.2 Inferências simultâneas

Os resultados das estimativas dos quatro tratamentos provenientes do ajuste do modelo de transição marginalizado sem efeito aleatório indicaram não haver diferença significativa das culturas de citros orgânico, morango convencional e morango orgânico quando comparadas com a cultura de citros convencional (tomada como referência) para um nível de significância de 5%.

Para verificar se as culturas diferem entre si, o procedimento proposto surge como uma alternativa para a realização das comparações múltiplas através dos intervalos de confiança simultâneos.

O método envolve os seguintes elementos do modelo selecionado: vetor com os parâmetros estimados, matriz de variâncias e covariâncias, graus de liberdade dos resíduos e matriz de contrastes.

O vetor com os parâmetros estimados, representando o efeito principal dos tratamentos, pode ser obtido somando-se cada um dos valores estimados pelo modelo com o valor do tratamento tomado como referência que neste caso é o citros convencional ou ajustando novamente o modelo sem o intercepto. Assim, tem-se as seguintes estimativas para cada um dos tratamentos:

Citros Convencional	Citros Orgânico	Morango Convencional	Morango Orgânico
-1,0618	0,0852	-0,7549	-0,8117

A matriz de variâncias e covariâncias que incorpora a dependência das observações de cada unidade amostral é extraída diretamente do modelo ajustado sem intercepto e é dada por

$$\begin{bmatrix} 0,3133353 & 0,1514622 & 0,1396512 & 0,1420970 \\ 0,1514622 & 0,4406814 & 0,1373622 & 0,1424708 \\ 0,1396512 & 0,1373622 & 0,2389282 & 0,1301231 \\ 0,1420972 & 0,1424710 & 0,1301221 & 0,2465850 \end{bmatrix}.$$

Algumas opções são dadas para a construção da matriz de contrastes. Como o interesse é comparar cada um dos tratamentos simultaneamente, a alternativa mais adequada é utilizar os contrastes que comparam todos os pares de média simultaneamente.

A matriz de contrastes, com CC utilizado para representar a cultura de citros convencional, CO para citros orgânico, MC para morango convencional e MO para morango orgânico, tem então a seguinte forma:

	CC	CO	MC	MO
CO - CC	-1	1	0	0
MC - CC	-1	0	1	0
MO - CC	-1	0	0	1
MC - CO	0	-1	1	0
MO - CO	0	-1	0	1
MO - MC	0	0	-1	1

O número de graus de liberdade dos resíduos pode ser obtido subtraindo o número total de observações do experimento pelo número de parâmetros estimados pelo modelo.

Com estes elementos e utilizando a função *simplesimint* do pacote *BSagri*, obtém-se os seguintes intervalos de confiança (95%) para os contrastes:

	Estimativa	Limite inferior	Limite superior
CO - CC	1.1465	-0.5896	2.8826
MC - CC	0.3068	-1.0437	1.6573
MO - CC	0.2500	-1.1072	1.6074
MC - CO	-0.8397	-2.4845	0.8051
MO - CO	-0.8964	-2.5360	0.7431
MO - MC	-0.0567	-1.2836	1.1701

Estes intervalos estão representados na figura 10. Observa-se que não houve diferença significativa entre os tratamentos, uma vez que valor zero pertence a todos os intervalos construídos com 95% de confiança.

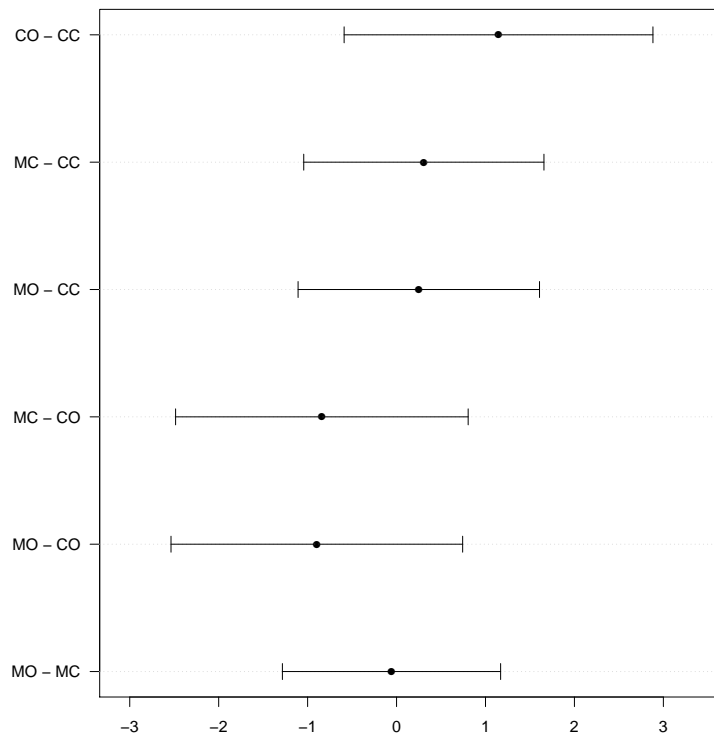


Figura 10 – Intervalos de confiança (95%) para os contrastes dos quatro tratamentos

Assim, as culturas citros convencional, citros orgânicos, morango convencional e morango orgânico não diferem significativamente entre si, considerando um nível de 5%, quando comparadas em relação à probabilidade de apresentar pelo menos um dos três tipos de fungos entomopatogênicos estudados neste experimento.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os modelos de transição de Markov caracterizam-se por modelar a variável resposta no tempo condicionado a uma ou mais respostas anteriores, além da possibilidade de inclusão de outras covariáveis. O ponto inicial a ser avaliado em qualquer estudo onde se deseja utilizar este tipo de modelagem é a dependência no tempo. A condição de estacionariedade do processo simplifica as interpretações mas nem sempre isso é constatado. Além disso a propriedade Markoviana que caracteriza a ordem do processo deve ser também considerada. No caso da resposta ser binária, a matriz com as probabilidades de transição é o diferencial destes modelos quando comparados a outros que também podem ser usados neste contexto.

Estes modelos constituem uma ferramenta de grande importância para diversas áreas de conhecimento quando são desenvolvidos estudos com medidas repetidas. Especialmente nos estudos onde há um planejamento seguindo os princípios básicos da experimentação cuja variável resposta de interesse seja binária, tomada de uma mesma unidade amostral ou experimental em diferentes ocasiões, estes modelos podem gerar resultados relevantes no sentido de avaliar efeitos de tratamentos e sua relação com o tempo.

Por exemplo, experimentos podem ser realizados com o objetivo de avaliar a eficácia de diferentes tratamentos no combate a uma determinada praga de lavoura. Nesta caso, mensurações de uma variável binária de interesse, como detectar se a praga está ativa ou não, podem ser feitas em uma mesma unidade de análise para diferentes ocasiões. É sensato admitir que o estado de uma praga em um dado momento (ativa ou não ativa), possa ter influência sob seu estado em um tempo futuro. Assim, a estratégia de análise via modelos de transição pode ser fundamentada na comparação dos tratamentos, sua interação com o tempo, com outras covariáveis de interesse e levando em consideração a informação do que ocorreu nos tempos anteriores.

Em planejamentos experimentais onde se deseja avaliar o efeito causal de dois ou mais tratamentos (ou mais de dois níveis de um mesmo fator), torna-se necessário usar procedimentos de comparações múltiplas para verificar possíveis diferenças entres estes tratamentos. E, sendo a variável resposta binária, os pressupostos como normalidade, independência e homocedasticidade são violados impossibilitando o uso dos métodos tradicionais.

Como contribuição para pesquisadores e profissionais da área de experimentação e correlatas, este trabalho propôs comparar diferentes abordagens de modelos de transição de Markov no sentido de identificar aquela que melhor estima o efeito de diferentes tratamentos em experimentos cuja variável resposta é binária e medida ao longo do tempo. Além disso, foi apresentada uma proposta para realização de comparações múltiplas para verificar se existem diferenças significativas entre os tratamentos.

Mesmo avaliando apenas o efeito principal dos tratamentos e admitindo um processo Markoviano estacionário de primeira ordem, os resultados foram bastante expressivos. Em alguns casos, não foi observada uma uniformidade das abordagens com relação ao viés, erro padrão e percentual de cobertura para os três tratamentos que compunham os cenários. Porém, os resultados revelaram que o uso dos modelos de transição marginalizados podem ser mais apropriados quando são realizados experimentos com um número reduzido de medidas repetidas no tempo, por conta da discrepância encontrada para o viés e erro padrão nos modelos de transição usual.

Para a realização das comparações múltiplas, mesmo sendo as abordagens baseada em modelos lineares generalizados com função de ligação *logit*, foi possível avaliar a existência de eventuais diferenças nos valores estimados do preditor linear para os tratamentos. Para isso, foram utilizados os resultados gerados pelo ajuste do modelo como matriz de variância e covariâncias, graus de liberdade dos resíduos e vetor dos coeficientes estimados. Como o interesse principal deste estudo é centrado nas probabilidades de sucesso estimadas, então as mesmas conclusões obtida para o preditor foram estendidas para estas probabilidades.

Apesar destas conclusões serem bastantes relevantes para o tema, ainda há outros pontos que podem ser estudados. Dentre outras sugestões podem-se considerar:

- i) avaliar o efeito da interação dos tratamentos com outras covariáveis;
- ii) estender para cadeias de Markov com ordem superiores a um;
- iii) considerar experimentos com número de tratamentos superior a três;
- iv) admitir distribuições diferentes da Normal para o efeito aleatório.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, T.W.; GOODMAN, L. A. Statistical Inference about Markov Chains. **The Annals of Mathematical Statistics**, Ann Arbor, v. 28, n. 1, p. 89-110, Mar. 1957.
- ANDRADE, D.F.; SINGER, J.M. Análise de dados longitudinais. In: SIMPÓSIO NACIONAL DE PROBABILIDADE E ESTATÍSTICA, 7., 1986, Campinas. **Anais...** Campinas: Associação Brasileira de Estatística, 1986. 106 p.
- AZZALINI, A. Logistic regression for autocorrelated data with application to repeated measures **Biometrika**, Oxford, v. 81, n. 4, p. 767-775, June 1994.
- BRIEN, C.J. **Design and randomization-based analysis of experiments in R**. Disponível em: <<http://chris.brien.name/ee2/>>. Acesso em: 18 maio 2011.
- BROSTROM, G. **glmmML: Generalized linear models with clustering**. R package version 1.0, 2013. Disponível em: <<http://CRAN.R-project.org/package=glmmML>>. Acesso em: 15 set. 2013.
- COLLETT, D. **Modelling Binary Data**, 2nd ed. Reading: Chapman & Hall/CRC. 2002. 387 p. (Text in Statistical Science Series).
- CROWDER, M.J.; HAND, D.J. **Analysis of Repeated Measures**. London: Chapman & Hall. 1990. 272 p.
- DEMÉTRIO, C.G.B. **Modelos Lineares Generalizados em Experimentação Agrônômica**. Piracicaba: USP/ESALQ. 2002. 113 p.
- DIGGLE, P.J.; HEAGERTY, P.J.; LIANG, K.Y.; ZEGER, S.L. **Analysis of longitudinal data**. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2002. 379 p.
- DUNNET, C.W.; TAMHANE, A.C. A Step-Up Multiple Test Procedure. **Journal of the Arnerican Statistical Association**, Alexandria, v. 87, p. 162-170, 1992.
- DUNNET, C.W.; TAMHANE, A.C. Step-Up Multiple Testing of Parameters With Unequally Correlated Estimates. **Biometrics**, London, v. 51, p. 217-227, 1995.
- FERNANDEZ, G.C.J. Repeated measure analysis of line-source sprinkler experiments. **HortScience**, Alexandria, v. 26, n. 4, p. 339-342, Apr. 1991.
- FIACCONE, R.L. **Métodos estatísticos para análise de dados categorizados com estruturas complexas**. 1998. 140 p. Dissertação (Mestrado em Estatística) - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 1998.
- FISHER, R.A. **The design of experiments**. Edinburgh: Oliver and Boyd. 1935. 248 p.

GIRARD, L.H.; CARGNELUTTI, L.; STORCK, A.F. Erro tipo I e poder de cinco testes de comparação múltipla de médias. **Revista Brasileira de Biometria**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 23-36, mar. 2009.

GOETTEL, M.S.; INGLIS, G.D. Fungi: Hyphomycetes. **Manuals of Technique in Insect Pathology**. New York: Lacey Academic Press. 1997. 213 p.

GONÇALVES, M.H.; AZZALINI, A. Using Markov chains for marginal modelling of binary longitudinal data in an exact likelihood approach. **METRON - International Journal of Statistics**, Roma, v. 66, n. 2, p. 157-181, 2008.

GONÇALVES, M.H.; CABRAL, M.S.; AZZALINI, A. The R Package bild for the Analysis of Binary Longitudinal Data. **Journal of Statistical Software**, Los Angeles, v. 46, n. 9, p. 1-17, 2012.

GOOD, I. J. The likelihood ratio test for Markov chains. **Biometrika**, London, v. 42, p. 531-533, 1955.

HEAGERTY, P.J. Marginalized transition models and likelihood inference for longitudinal categorical data. **Biometrics**, London, v. 58, p. 342-351, 2002.

HEAGERTY, P.J.; ZEGER, S. L. Marginalized multilevel models and likelihood inference (with discussion). **Statistical Science**, Seattle, v. 15, p. 1-26, 2000.

HOCHBERG, Y.; TAMHANE, A. **Multiple Comparison Procedures**. New York: John Wiley & Sons. 1987. 480 p.

HOCHBERG, Y. A Sharper Bonferroni Procedure for Multiple Tests of Significance. **Biometrika**, London, v. 75, p. 800-802, 1988.

HOJSGAARD, S., HALEKOH, U., YAN, J. The R Package geepack for Generalized Estimating Equations. **Journal of Statistical Software**, Los Angeles, v. 15, n. 2, p. 1-11, 2006.

HOLLAND, S.B.; COPENHAVER, M.D. An Improved Sequentially Rejective Bonferroni Test Procedure. **Biometrics**, Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 417-423, June 1987.

HOLM, S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. **Scandinavian Journal of Statistics**, Goteborg, v. 6, p. 65-70, 1979.

KORN, E. L.; WHITTEMORE, A. S. Methods for analysing panel studies of acute health effects for air pollution. **Biometrics**, Washington, v. 35, p. 715-802, 1979.

LAIRD, N. M. Missing data in longitudinal studies. **Statistics in Medicine**, Boston, v. 7, p. 305-315, Feb. 1988.

LARA, I.A.R. **Modelos de transição para dados binários**. 2007. 128 p. Tese (Doutorado em Agronomia)-Escola Superior de Agricultura 'Luiz de Queiroz', Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2007.

LARA, I.A.R., DEMÉTRIO, C.G.B., ANDRADE, D.F. e MOTA, J.M.A. Modelos de transição para dados binários: testes para comparar tratamentos. **Revista Brasileira de Biometria**, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 77-100, 2007.

LARA, I.A.R., DEMÉTRIO, C.G.B. e SHIMAKURA, S.E. Considerações sobre a inclusão de efeitos aleatórios em modelos de transição de Markov. **Revista Brasileira de Biometria**, São Paulo, v. 27, n.2, p. 269-277, 2009.

LIANG, K.Y.; ZEGER, S.L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, London, v. 73, n. 1, p. 13-22, 1986.

LIMA, C.G. **Análise de dados longitudinais provenientes de experimentos em blocos casualizados**. 1996. 126 p. Tese (Doutorado em Agronomia)-Escola Superior de Agricultura 'Luiz de Queiroz', Universidade de São Paulo, Piracicaba, 1996.

MANTEL, N.; HANSZEL, B.F. Statistical aspects of the analysis of the data from retrospective studies of disease. **Journal of the American Statistical Association**, Boston, v. 58, p. 690-700, 1959.

MILLIKEN, G.A.; JOHNSON, D.E. **Analysis of messy data: Designed Experiments**. New York: Chapman&Hall, 1992. v. 1, 473 p.

MOLENBERGHS, G; VERBEKE, G. **Models for Discrete Longitudinal Data**. New York: Springer-Verlag, 2005. 683 p.

NELDER, J.A.; WEDDERBURN, R.W. Generalized linear models. **Journal of the Royal Statistical Society**, London, v. 135, p. 370-384, 1972.

NOLETO, A.Q. **Análise de Dados Longitudinais com Respostas Categorizadas através de Processos de Markov**. 1991. 93 p. Dissertação (Mestrado em Estatística). Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. Campinas, 1991.

PRENTICE, R.L. Correlated binary regression with covariates specific to each binary observation. **Biometrics**, v. 44, p. 1033-1048, 1988.

R CORE TEAM. **R: a language and environment for statistical computing**. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2013. Disponível em: <<http://www.R-project.org>>. Acesso em 21 nov. 2013.

RAMROOP, S. **Analysis of longitudinal binary data: an application to a disease process**. Pietermaritzburg: University of KwaZulu-Natal, 2008. 443 p.

SCHAARSCHMIDT, F. **BSagri: Statistical methods for safety assessment in agricultural field trials**. R package version 0.1-8, 2013. Disponível em: <<http://CRAN.R-project.org/package=BSagri>>. Acesso em: 03 de mar. 2014.

SHAFFER, J.P. Modified Sequentially Rejective Multiple Test Procedures. **Journal of the American Statistical Association**, New York, v. 81, n. 395, p. 826-831, Sep. 1986.

SERFILING, R.J. **Approximation Theorems of Mathematical Statistics**, New York: John Wiley & Sons, 1980. 400 p.

SIDAK, Z. Rectangular confidence regions for the means of multivariate normal distributions. **Journal of the American Statistical Association**, New York, v. 62, p. 626–633, 1967.

SILVA, J.G.C. **Estatística Experimental**: planejamento de experimentos - versão preliminar. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas, 2007. 511 p.

SINGER, J.M., NOBRE, J.S.; ROCHA, F.M.M. **Análise de Dados Longitudinais** - versão preliminar. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2009. 158 p.

STIRATELLI, R.; LAIRD, N; WARE, J.H. Random-Effects Models for Serial Observations with Binary Response. **Biometrics**, Arlington, v. 40, n. 4, p. 961-971, Dec. 1984.

TORSTEN, H., BRETZ, F.; WESTFALL, P. S. Simultaneous Inference in General Parametric Models. **Biometrical Journal**, Berlin, v. 50, n. 3, p. 346-363, Apr. 2008.

WEDDERBURN, R.W.M. Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss-Newton method. **Biometrika**, London, v. 61, p. 439-447, Dec. 1974.

WESTFALL, P. Multiple testing of general contrasts using logical constraints and correlations. **Journal of the American Statistical Association**, Cambridge, v. 92, p. 299–306, 1997.

ZEGER, S.L. e LIANG, K.Y. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. **Biometrics**, Arlington, v. 42, p. 121-130, Mar. 1986.

ZEGER, S.L.; LIANG, K.Y.; ALBERT, P. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. **Biometrics**, Arlington, v. 44, p. 1049-1060, Dec. 1988.

ZEGER, S.L.; LIANG, K.Y.; SELF, S.C. The analysis of binary longitudinal data with time-independent covariates. **Biometrika**, London, v. 72, p. 8-31, 1985.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Base do programa computacional para ajuste A1

```

library(geepack)
set.seed(99)
n.time <- 11
ns <- 2000
n.trat <- 3
n.rep <- 10
n.ind <- n.trat * n.rep
n <- n.trat * n.rep * n.time
id <- rep(1:n.ind, each = n.time)
tempo <- rep(1:n.time, times = n.ind)
trat <- rep(factor(LETTERS[0:n.trat]), each = n.rep*n.time)
interc=c(rep(1,n))
tratB=c(rep(0,n.rep*n.time),rep(1,n.rep*n.time),rep(0,n.rep*n.time))
tratC=c(rep(0,n.rep*n.time),rep(0,n.rep*n.time),rep(1,n.rep*n.time))
x1=data.frame(interc,tratB,tratC)
X1=as.matrix(x1)
resp_ant=c(rep(1,n))
x2=data.frame(resp_ant)
## valores atribuídos aos parametros
beta=c(-1.70, 0.80, 1.50)
alfa=1.65
Beta=as.matrix(beta)
X1Beta=X1%*%Beta
X2=as.matrix(x2)
X2alfa=X2%*%alfa
dados=data.frame(id,tempo,trat)
lagFun <- function(x)
  cbind(y_ant1 = c(NA, x[-length(x)]),y_ant2 = c(NA, NA, x[-(-1:0+length(x))]))
lagFunId <- function(x, id)
  do.call('rbind', tapply(x, id,lagFun))
geral <- function()
{
  z <- numeric(n)
  for(i in 1:n)
  z[i] <- ifelse(tempo[i]<2,rbinom(1,1,1/(1+exp(-X1Beta[i,]))),
  rbinom(1,1,1/(1+exp(-X1Beta[i,]-X2alfa[i,]%*%z[i-1]))))
  dat <- data.frame(dados, y=z, lagFunId(z, dados$id))
  ajuste=geeglm(y ~ trat + y_ant1, id=id,data=na.omit(dat), family=binomial)
  coefic=ajuste$coef
  erropad=sqrt(diag(ajuste$geese$vbeta))
  AInverse <- try(solve(ajuste$geese$vbeta.naiv,sparse=TRUE, tol = 1e-19))
  V.msR <- ajuste$geese$vbeta
  trace.term <- sum(diag(AInverse%*%V.msR))
  mu.R <- ajuste$fitted.values
  ys <- ajuste$y
  scale <- 1
  quasi.R <- sum(ys*log(mu.R/(1-mu.R))+log(1-mu.R))/scale

```

```

    QIC <- (-2)*quasi.R + 2*trace.term
    resultados=c(coefic,erropad,QIC)
  }
  repeat{
    repeticoes <- replicate(1, geral(), simplify = FALSE)
    rep=unlist(repeticoes)
    for(i in 2:ns)
    {
      repeticoes <- replicate(1, geral(), simplify = FALSE)
      rep=rbind(rep,unlist(repeticoes))
      rep1=na.omit(rep)
    }
    if(dim(rep1)[1]>=0.95*ns){break}
  }
  coefs=na.omit(rep1[,1:4])
  media_coef1=mean(rep1[,1],trim=0.01,na.rm = TRUE)
  media_coef2=mean(rep1[,2],trim=0.01,na.rm = TRUE)
  media_coef3=mean(rep1[,3],trim=0.01,na.rm = TRUE)
  media_coef4=mean(rep1[,4],trim=0.01,na.rm = TRUE)
  media_coefs=c(media_coef1,media_coef2,media_coef3,media_coef4)
  ep=na.omit(rep1[,5:8])
  media_ep1=mean(rep1[,5],trim=0.01,na.rm = TRUE)
  media_ep2=mean(rep1[,6],trim=0.01,na.rm = TRUE)
  media_ep3=mean(rep1[,7],trim=0.01,na.rm = TRUE)
  media_ep4=mean(rep1[,8],trim=0.01,na.rm = TRUE)
  media_ep=c(media_ep1,media_ep2,media_ep3,media_ep4)
  qic=mean(rep1[,9])

## Intervalos de confiança
li_geeglm=NULL
ls_geeglm=NULL
params=as.vector(c(beta,alfa))
conf=0.95
quantil1=qt((1-conf)/2,df=n-(length(params)-1))
quantil2=qt(1 - (1 - conf)/2,df = n-(length(params)-1))
vies=(abs((media_coefs-params)/params))*100
pert_geeglm=matrix(data = NA, nrow = ns, ncol = length(params),
byrow = FALSE,dimnames = NULL)
acerto_geeglm=NULL
acerto=NULL
for(j in 1:length(params))
{
  for(i in 1:(dim(coefs)[1]))
  {
    li_geeglm[i]=coefs[i,j]+quantil1*ep[i,j]
    ls_geeglm[i]=coefs[i,j]+quantil2*ep[i,j]
    pert_geeglm[i,j]=ifelse(params[j]>li_geeglm[i] & params[j]<ls_geeglm[i],1,0)
    soma1=sum(pert_geeglm[,j],na.rm = TRUE)
    acerto_geeglm[j]=round(soma1/dim(coefs)[1],digits=4)
    acerto[j]=(acerto_geeglm[j])*100
  }
}

```

```

}
tratament <- rep(1:4, each = 1)
trats=ifelse(tratament==1,"Intercepto",ifelse(tratament==2,"Tratamento B",
ifelse(tratament==3,"Tratamento C","Resp anterior")))
temp=rep(n.time,each = dim(coefs) [2])
num_simul=rep(ns,each = dim(coefs) [2])
observ=rep(dim(coefs) [1],each = dim(coefs) [2])
repet=rep(n.rep,each = dim(coefs) [2])
resultados=data.frame(trats,temp,repet,num_simul,observ,params,
media_coefs,media_ep,vies,acerto,qic)

```

APÊNDICE B - Base do programa computacional para ajuste A2

```

library(glmML)
set.seed(99)
n.time <- 11
ns <- 2000
n.trat <- 3
n.rep <- 10
n.ind <- n.trat * n.rep
n <- n.trat * n.rep * n.time
id <- rep(1:n.ind, each = n.time)
tempo <- rep(1:n.time, times = n.ind)
trat <- rep(factor(LETTERS[0:n.trat]), each = n.rep*n.time)
interc=c(rep(1,n))
tratB=c(rep(0,n.rep*n.time),rep(1,n.rep*n.time),rep(0,n.rep*n.time))
tratC=c(rep(0,n.rep*n.time),rep(0,n.rep*n.time),rep(1,n.rep*n.time))
x1=data.frame(interc,tratB,tratC)
X1=as.matrix(x1)
resp_ant=c(rep(1,n))
x2=data.frame(resp_ant)
## valores atribuídos aos parametros
beta=c(-1.05, -0.83, 1.03)
sigma=.5
X3=rep(rnorm(1:n.ind,0,sigma),each = n.time)
alfa=0.17
Beta=as.matrix(beta)
X1Beta=X1%*%Beta
X2=as.matrix(x2)
X2alfa=X2%*%alfa
dados=data.frame(id,tempo,trat)
lagFun <- function(x)
  cbind(y_ant1 = c(NA, x[-length(x)]),y_ant2 = c(NA, NA, x[-(-1:0+length(x))]))
lagFunId <- function(x, id)
  do.call('rbind', tapply(x, id,lagFun))
geral <- function()
{
  z <- numeric(n)
  for(i in 1:n)
    z[i] <- ifelse(tempo[i]<2,rbinom(1,1,1/(1+exp(-X1Beta[i,]-X3))),

```

```

    rbinom(1,1,1/(1+exp(-X1Beta[i,]-X2alfa[i,]*%*%z[i-1]-X3))))
  dat <- data.frame(dados, y=z, lagFunId(z, dados$id))
  ajuste=glmmML(y ~ trat + y_ant1, cluster=id,data=na.omit(dat),family=binomial)
# ajuste=glmmML(y ~ trat + y_ant1, cluster=id,data=na.omit(dat),family=binomial,
# n.points=10,method= "ghq")
  coefic=ajuste$coefficients
  erropad=ajuste$coef.sd
  aic=ajuste$aic
  resultados=c(coefic,erropad,aic)
}
repeat{
repeticoes <- replicate(1, geral(), simplify = FALSE)
rep=unlist(repeticoes)
for(i in 2:ns)
{
  repeticoes <- replicate(1, geral(), simplify = FALSE)
  rep=rbind(rep,unlist(repeticoes))
  rep1=na.omit(rep)
}
if(dim(rep1)[1]>=0.95*ns){break}
#if(dim(rep1)[1]=ns){break}
}
coefs=na.omit(rep1[,1:4])
media_coef1=mean(rep1[,1],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef2=mean(rep1[,2],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef3=mean(rep1[,3],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef4=mean(rep1[,4],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coefs=c(media_coef1,media_coef2,media_coef3,media_coef4)
ep=na.omit(rep1[,5:8])
media_ep1=mean(rep1[,5],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep2=mean(rep1[,6],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep3=mean(rep1[,7],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep4=mean(rep1[,8],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep=c(media_ep1,media_ep2,media_ep3,media_ep4)
media_aic=mean(rep1[,9])
## Intervalos de confiança
li_glmmML=NULL
ls_glmmML=NULL
params=as.vector(c(beta,alfa))
conf=0.95
quantil1=qt((1-conf)/2,df=n-(length(params)-1))
quantil2=qt(1 - (1 - conf)/2,df = n-(length(params)-1))
vies=(abs((media_coefs-params)/params))*100
pert_glmmML=matrix(data = NA, nrow = ns, ncol = length(params),
byrow = FALSE,dimnames = NULL)
acerto_glmmML=NULL
acerto=NULL
for(j in 1:length(params))
{
for(i in 1:(dim(coefs)[1]))
{

```

```

li_glmML[i]=coefs[i,j]+quantil1*ep[i,j]
ls_glmML[i]=coefs[i,j]+quantil2*ep[i,j]
pert_glmML[i,j]=ifelse(params[j]>li_glmML[i] & params[j]<ls_glmML[i],1,0)
soma1=sum(pert_glmML[,j],na.rm = TRUE)
acerto_glmML[j]=round(soma1/dim(coefs)[1],digits=4)
acerto[j]=(acerto_glmML[j])*100
}
}
tratament <- rep(1:4, each = 1)
trats=ifelse(tratament==1,"Intercepto",ifelse(tratament==2,"Tratamento B",
ifelse(tratament==3,"Tratamento C","Resp anterior")))
temp=rep(n.time,each = dim(coefs)[2])
num_simul=rep(ns,each = dim(coefs)[2])
observ=rep(dim(coefs)[1],each = dim(coefs)[2])
num_rep=rep(n.rep,each = dim(coefs)[2])
resultados=data.frame(trats,temp,num_rep,num_simul,observ,params,media_coefs,
media_ep,vies,acerto,media_aic)

```

APÊNDICE C - Base do programa computacional para ajuste A3

```

library("bild")
set.seed(99)
n.time <- 11
ns <- 2000
n.trat <- 3
n.rep <- 20
n.ind <- n.trat * n.rep
n <- n.trat * n.rep * n.time
id <- rep(1:n.ind, each = n.time)
tempo <- rep(1:n.time, times = n.ind)
trat <- rep(factor(LETTERS[0:n.trat]), each = n.rep*n.time)
interc=c(rep(1,n))
tratB=c(rep(0,n.rep*n.time),rep(1,n.rep*n.time),rep(0,n.rep*n.time))
tratC=c(rep(0,n.rep*n.time),rep(0,n.rep*n.time),rep(1,n.rep*n.time))
x1=data.frame(interc,tratB,tratC,tempo)
X1=as.matrix(x1)
resp_ant=c(rep(1,n))
x2=data.frame(resp_ant)
## valores atribuídos aos parametros
betab=c(-1.70, 0.80, 1.50,0.13)
alfa=1.65
Betab=as.matrix(betab)
X1Betab=X1%*%Betab
X2=as.matrix(x2)
X2alfa=X2%*%alfa
dados=data.frame(id,tempo,trat)
geral <- function()
{
  z <- numeric(n)

```

```

for(i in 1:n)
z[i] <- ifelse(tempo[i]<2,rbinom(1,1,1/(1+exp(-X1Betab[i,]))),
  rbinom(1,1,1/(1+exp(-X1Betab[i,]-X2alfa[i,]*%*%z[i-1])))
dat <- data.frame(dados, y=z)
# Integ <- bildIntegrate(li = -1.95, ls = 1.95,lig = -1.95, lsg = 1.95)
# Integ <- bildIntegrate(li = -3.95, ls = 3.95,lig = -3.95, lsg = 3.95)
# Integ <- bildIntegrate(li = -6.95, ls = 6.95,lig = -6.95, lsg = 6.95)
# Integ <- bildIntegrate(li = -9.95, ls = 9.95,lig = -9.95, lsg = 9.95)
# ajuste=bild(y ~ trat+tempo, data = dat, time="tempo",start=NULL,dependence="MC1",
# integrate=Integ)
ajuste=bild(y ~ trat+tempo, data = dat, time="tempo",start=NULL,dependence="MC1")
coefic=ajuste@coefficients[1:5]
erropad=ajuste@se[1:5]
AIC=ajuste@aic
resultados=c(coefic,erropad,AIC)
}
for(i in 1:ns)
{
  repeticoes <- replicate(1, geral(), simplify = FALSE)
  if (i==1) rep=unlist(repeticoes) else rep=rbind(rep,unlist(repeticoes))
}
rep1=na.omit(rep)
coefs=na.omit(rep1[,1:5])
media_coef1=mean(rep1[,1],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef2=mean(rep1[,2],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef3=mean(rep1[,3],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef4=mean(rep1[,4],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef5=mean(rep1[,5],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coefs=c(media_coef1,media_coef2,media_coef3,media_coef4,media_coef5)
ep=na.omit(rep1[,6:10])
media_ep1=mean(rep1[,6],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep2=mean(rep1[,7],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep3=mean(rep1[,8],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep4=mean(rep1[,9],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep5=mean(rep1[,10],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep=c(media_ep1,media_ep2,media_ep3,media_ep4,media_ep5)
media_aic=mean(rep1[,11])
## Intervalos de confiança
li_bild=NULL
ls_bild=NULL
params=as.vector(c(betab,alfa))
conf=0.95
quantil1=qt((1-conf)/2,df=n-(length(params)-1))
quantil2=qt(1 - (1 - conf)/2,df = n-(length(params)-1))
vies=(abs((media_coefs-params)/params))*100
pert_bild=matrix(data = NA, nrow = ns, ncol = length(params),
byrow = FALSE,dimnames = NULL)
acerto_bild1=NULL
acerto=NULL
for(j in 1:length(params))
{

```

```

for(i in 1:(dim(coefs)[1]))
{
li_bild[i]=coefs[i,j]+quantil1*ep[i,j]
ls_bild[i]=coefs[i,j]+quantil2*ep[i,j]
pert_bild[i,j]=ifelse(params[j]>li_bild[i] & params[j]<ls_bild[i],1,0)
soma1=sum(pert_bild[,j],na.rm = TRUE)
acerto_bild1[j]=round(soma1/dim(coefs)[1],digits=4)
acerto[j]=(acerto_bild1[j])*100
}
}
tratament <- rep(1:5, each = 1)
trats=ifelse(tratament==1,"Intercepto",ifelse(tratament==2,"Tratamento B",
ifelse(tratament==3,"Tratamento C",ifelse(tratament==4,"Tempo","Resp anterior"))))
temp=rep(n.time,each = dim(coefs)[2])
num_simul=rep(ns,each = dim(coefs)[2])
observ=rep(dim(coefs)[1],each = dim(coefs)[2])
repet=rep(n.rep,each = dim(coefs)[2])
resultados=data.frame(trats,temp,repet,num_simul,observ,params,media_coefs,
media_ep,vies,acerto,media_aic)

```

APÊNDICE D - Base do programa computacional para ajuste A4

```

rm(list=ls(all=T))
library("bild")
set.seed(99)
n.time <- 4
ns <- 2000
n.trat <- 3
n.rep <- 10
n.ind <- n.trat * n.rep
n <- n.trat * n.rep * n.time
id <- rep(1:n.ind, each = n.time)
tempo <- rep(1:n.time, times = n.ind)
trat <- rep(factor(LETTERS[0:n.trat]), each = n.rep*n.time)
interc=c(rep(1,n))
tratB=c(rep(0,n.rep*n.time),rep(1,n.rep*n.time),rep(0,n.rep*n.time))
tratC=c(rep(0,n.rep*n.time),rep(0,n.rep*n.time),rep(1,n.rep*n.time))
x1=data.frame(interc,tratB,tratC,tempo)
X1=as.matrix(x1)
resp_ant=c(rep(1,n))
x2=data.frame(resp_ant)
## valores atribuídos aos parametros
betab=c(-1.05, -0.83, 1.03,0.13)
sigma=.5
X3=rep(rnorm(1:n.ind,0,sigma),each = n.time)
alfa=0.17
Betab=as.matrix(betab)
X1Betab=X1%*%Betab
X2=as.matrix(x2)
X2alfa=X2%*%alfa

```



```

dados=data.frame(id,tempo,trat)
geral <- function()
{
  z <- numeric(n)
  for(i in 1:n)
  z[i] <- ifelse(tempo[i]<2,rbinom(1,1,1/(1+exp(-X1Betab[i,]-X3))),
    rbinom(1,1,1/(1+exp(-X1Betab[i,]-X2alfa[i,]*%*%z[i-1]-X3))))
  dat <- data.frame(dados, y=z)
  Integ <- bildIntegrate(li = -9.95, ls = 9.95,lig = -9.95, lsg = 9.95)
# controle <- bildControl(maxit = 100, abstol = 1e-006, reltol = 1e-006),control=controle
ajuste=bild(y ~ trat+tempo, data = dat, time="tempo",start=NULL,dependence="MC1R",
  integrate=Integ)
coefic=ajuste@coefficients[1:5]
erropad=ajuste@se[1:5]
AIC=ajuste@aic
resultados=c(coefic,erropad,AIC)
}
repeat{
repeticoes <- replicate(1, geral(), simplify = FALSE)
rep=unlist(repeticoes)
for(i in 2:ns)
{
  repeticoes <- replicate(1, geral(), simplify = FALSE)
  rep=rbind(rep,unlist(repeticoes))
  rep1=na.omit(rep)
}
if(dim(rep1)[1]>=0.90*ns){break}
}
#rep1=na.omit(rep)
coefs=na.omit(rep1[,1:5])
media_coef1=mean(rep1[,1],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef2=mean(rep1[,2],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef3=mean(rep1[,3],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef4=mean(rep1[,4],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coef5=mean(rep1[,5],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_coefs=c(media_coef1,media_coef2,media_coef3,media_coef4,media_coef5)
ep=na.omit(rep1[,6:10])
media_ep1=mean(rep1[,6],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep2=mean(rep1[,7],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep3=mean(rep1[,8],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep4=mean(rep1[,9],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep5=mean(rep1[,10],trim=0.01,na.rm = TRUE)
media_ep=c(media_ep1,media_ep2,media_ep3,media_ep4,media_ep5)
media_aic=mean(rep1[,11])
## Intervalos de confiança
li_bild=NULL
ls_bild=NULL
params=as.vector(c(betab,alfa))
conf=0.95
quantil1=qt((1-conf)/2,df=n-(length(params)-1))
quantil2=qt(1 - (1 - conf)/2,df = n-(length(params)-1))

```

```

vies=(abs((media_coefs-params)/params))*100
pert_bild=matrix(data = NA, nrow = ns, ncol = length(params),
byrow = FALSE,dimnames = NULL)
acerto_bild1=NULL
acerto=NULL
for(j in 1:length(params))
{
for(i in 1:(dim(coefs)[1]))
{
li_bild[i]=coefs[i,j]+quantil1*ep[i,j]
ls_bild[i]=coefs[i,j]+quantil2*ep[i,j]
pert_bild[i,j]=ifelse(params[j]>li_bild[i] & params[j]<ls_bild[i],1,0)
soma1=sum(pert_bild[,j],na.rm = TRUE)
acerto_bild1[j]=round(soma1/dim(coefs)[1],digits=4)
acerto[j]=(acerto_bild1[j])*100
}
}
tratament <- rep(1:5, each = 1)
trats=ifelse(tratament==1,"Intercepto",ifelse(tratament==2,"Tratamento B",
ifelse(tratament==3,"Tratamento C",ifelse(tratament==4,"Tempo","Resp anterior"))))
temp=rep(n.time,each = dim(coefs)[2])
num_simul=rep(ns,each = dim(coefs)[2])
observ=rep(dim(coefs)[1],each = dim(coefs)[2])
num_rep=rep(n.rep,each = dim(coefs)[2])
resultados=data.frame(trats,temp,num_rep, num_simul,observ,params,media_coefs,
media_ep,vies,acerto,media_aic)

```

APÊNDICE E - Programa computacional para teste de estacionariedade

```

d=read.table("fungos3.txt", header=T, quote="\")
head(d)
attach(d)
d2=data.frame(id,tempo,y)
head(d2)
detach(d)
attach(d2)
d3=reshape(d2, idvar = "id", timevar = "tempo", direction = "wide")
head(d3)
detach(d2)
attach(d3)
tab_1t=table(y.1,y.2)
# identificação de cada um dos elementos da tabela
t11_1t=tab_1t[1,1]
t12_1t=tab_1t[1,2]
t21_1t=tab_1t[2,1]
t22_1t=tab_1t[2,2]
# total linha 1
tot1_1t=t11_1t+t12_1t
# total linha 2
tot2_1t=t21_1t+t22_1t

```

```

# probabilidades de transição
p11_1t=t11_1t/tot1_1t
p12_1t=t12_1t/tot1_1t
p21_1t=t21_1t/tot2_1t
p22_1t=t22_1t/tot2_1t
# Colocando na forma de matriz
linha1_1t<-matrix(rbind(p11_1t,p12_1t),1)
linha2_1t<-matrix(rbind(p21_1t,p22_1t),1)
mt_1t=matrix(rbind(linha1_1t,linha2_1t),2)
# Segunda transição (2t)
# tabela com frequencias absolutas
tab_2t=table(y.2,y.3)
# identificação de cada um dos elementos da tabela
t11_2t=tab_2t[1,1]
t12_2t=tab_2t[1,2]
t21_2t=tab_2t[2,1]
t22_2t=tab_2t[2,2]
# total linha 1
tot1_2t=t11_2t+t12_2t
# total linha 2
tot2_2t=t21_2t+t22_2t
# probabilidades de transição
p11_2t=t11_2t/tot1_2t
p12_2t=t12_2t/tot1_2t
p21_2t=t21_2t/tot2_2t
p22_2t=t22_2t/tot2_2t
# Colocando na forma de matriz
linha1_2t<-matrix(rbind(p11_2t,p12_2t),1)
linha2_2t<-matrix(rbind(p21_2t,p22_2t),1)
mt_2t=matrix(rbind(linha1_2t,linha2_2t),2)
# Terceira transição (3t)
# tabela com frequencias absolutas
tab_3t=table(y.3,y.4)
tab_3t
# identificação de cada um dos elementos da tabela
t11_3t=tab_3t[1,1]
t12_3t=tab_3t[1,2]
t21_3t=tab_3t[2,1]
t22_3t=tab_3t[2,2]
# total linha 1
tot1_3t=t11_3t+t12_3t
# total linha 2
tot2_3t=t21_3t+t22_3t
# probabilidades de transição
p11_3t=t11_3t/tot1_3t
p12_3t=t12_3t/tot1_3t
p21_3t=t21_3t/tot2_3t
p22_3t=t22_3t/tot2_3t
# Colocando na forma de matriz
linha1_3t<-matrix(rbind(p11_3t,p12_3t),1)
linha2_3t<-matrix(rbind(p21_3t,p22_3t),1)

```

```

mt_3t=matrix(rbind(linha1_3t,linha2_3t),2)
# Número de transições
linha1_nt<-matrix(rbind((t11_1t+t11_2t+t11_3t),(t12_1t+t12_2t+t12_3t)),1)
linha2_nt<-matrix(rbind((t21_1t+t21_2t+t21_3t),(t22_1t+t22_2t+t22_3t)),1)
matriz_nt=matrix(rbind(linha1_nt,linha2_nt),2)
# Uma maneira
matriz_nt
# Outra maneira
matriz_nt2=tab_1t+tab_2t+tab_3t
#Probabilidades de transição
p11_mt = (t11_1t+t11_2t+t11_3t)/(t11_1t+t11_2t+t11_3t + t12_1t+t12_2t+t12_3t)
p12_mt = (t12_1t+t12_2t+t12_3t)/(t11_1t+t11_2t+t11_3t + t12_1t+t12_2t+t12_3t)
p21_mt = (t21_1t+t21_2t+t21_3t)/(t21_1t+t21_2t+t21_3t + t22_1t+t22_2t+t22_3t)
p22_mt = (t22_1t+t22_2t+t22_3t)/(t21_1t+t21_2t+t21_3t + t22_1t+t22_2t+t22_3t)
linha1_mt<-matrix(rbind((p11_mt),(p12_mt)),1)
linha2_mt<-matrix(rbind((p21_mt),(p22_mt)),1)
mt=matrix(rbind(linha1_mt,linha2_mt),2)
#Teste para estacionariedade
#Hipotese nula: o processo é estacionário
#Somatório terá 16 elementos (e01, e02,..., e16)
e01=tot1_1t*((p11_1t-p11_mt)^2)/p11_mt
e02=tot1_1t*((p12_1t-p12_mt)^2)/p12_mt
e03=tot2_1t*((p21_1t-p21_mt)^2)/p21_mt
e04=tot2_1t*((p22_1t-p22_mt)^2)/p22_mt

e05=tot1_2t*((p11_2t-p11_mt)^2)/p11_mt
e06=tot1_2t*((p12_2t-p12_mt)^2)/p12_mt
e07=tot2_2t*((p21_2t-p21_mt)^2)/p21_mt
e08=tot2_2t*((p22_2t-p22_mt)^2)/p22_mt

e09=tot1_3t*((p11_3t-p11_mt)^2)/p11_mt
e10=tot1_3t*((p12_3t-p12_mt)^2)/p12_mt
e11=tot2_3t*((p21_3t-p21_mt)^2)/p21_mt
e12=tot2_3t*((p22_3t-p22_mt)^2)/p22_mt

#Estatística de teste
Et = e01 + e02 + e03 +e04 + e05 + e06 + e07 + e08 + e09 + e10 + e11 + e12
Et
T=3
df=2*(T-1)
p_valor=1-pchisq(Et, df)

```

APÊNDICE F - Programa computacional para comparações múltiplas

```

library(bild)
library(BSagri)
d=read.table("fungos3.txt", header=T, quote="\")
str(d)
table(d$trat,d$tempo)
table(d$trat,d$tempo,d$y)
ajuste1=bild(y ~ trat+tempo, data = d, time="tempo",start=NULL,
aggregate=trat,dependence="MC1")
ajuste2=bild(y ~ trat+tempo-1, data = d, time="tempo",start=NULL,
aggregate=trat,dependence="MC1")
summary(ajuste1)
coefs1=ajuste1@coefficients[1:4]
coefs2=ajuste2@coefficients[1:4]
coefs=c("CC"=coefs2[1],"CO"=coefs2[2],"MC"=coefs2[3],"M0"=coefs2[4])
varcov=ajuste2@covariance[1:4,1:4]
VarCov=matrix(data = NA, nrow = 4, ncol = 4,
byrow = FALSE,dimnames=NULL)
VarCov[1,1]=varcov[1,1]; VarCov[1,2]=varcov[1,2];
VarCov[1,3]=varcov[1,3]; VarCov[1,4]= varcov[1,4]
VarCov[2,1]=VarCov[1,2]; VarCov[2,2]=varcov[2,2];
VarCov[2,3]=varcov[2,3]; VarCov[2,4]= varcov[2,4]
VarCov[3,1]=VarCov[1,3]; VarCov[3,2]=VarCov[2,3];
VarCov[3,3]=varcov[3,3]; VarCov[3,4]= varcov[3,4]
VarCov[4,1]=VarCov[1,4]; VarCov[4,2]=VarCov[2,4];
VarCov[4,3]=VarCov[3,4]; VarCov[4,4]= varcov[4,4]
n<-unlist(lapply(split(d$y, f=d$trat), length))
names(n)<-names(coefs)
contrast<-contrMat(n=n, type="Tukey")
teste1<-simplsimint(coef=coefs, vcov=VarCov, df=174,cmat=contrast,
conf.level=0.95, alternative="two.sided")
plotCI(teste1)
summary(teste1)

```