

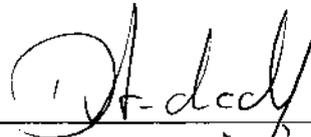
DALL'AGNOL

ALGUNS ASPECTOS DA ANÁLISE EM ESTUDOS
LONGITUDINAIS COM RESPOSTAS CATEGORIZADAS

Este exemplar corresponde a redação final da tese devidamente corrigida e defendida pelo Sr. Ivo Dall'Agnol e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 16 de março de 1990.

Prof. Dr.



Dalton Francisco de Andrade

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Estatística.

Aos meus pais

Arlindo (*in memoria*) e Verônica,
dedico.

Agradecimentos:

A Dalton Francisco de Andrade pelo apoio e dedicação dispensados e pela forma amigável e simples que norteou nosso contato;

Aos professores Dr. Armando Infante e Dr. Júlio da Motta Singer pelas sugestões e críticas desde o início do trabalho que auxiliaram tanto no meu desenvolvimento acadêmico quanto na conclusão deste.

À Iara Rehder pela compreensão e estímulo durante a elaboração deste trabalho;

Aos professores e funcionários do IMECC;

Aos amigos do curso e do futebol pelo convívio e pelos momentos de descontração;

À Edna Strauss pelo fornecimento dos dados do ensaio clínico sobre a esquistossomose mansônica, por intermédio de Júlia Tizue Fukushima;

Aos trabalhadores que financiaram este trabalho através do apoio financeiro fornecido pela EMPASC SA e CAPES.

RESUMO

Este trabalho enfoca dois métodos para análise de dados em estudos longitudinais com respostas categorizadas, apresentados por Koch, *et al* (1977) e Stram, Wei & Ware (1988). Como critério de comparação dos métodos, utilizou-se o modelo de “odds” proporcionais para modelagem da distribuição marginal aplicado em três conjuntos de dados reais.

Uma limitação encontrada na análise num dos três conjuntos de dados é a falta da informação individual nas sucessivas avaliações no mesmo indivíduo, necessária para uso dos métodos acima. Para este caso os dois métodos de análise são adaptados para responder os objetivos do estudo.

Todos os cálculos existentes neste trabalho foram obtidos através de programas desenvolvidos na forma de “macros” dentro do módulo CM do SOC.

Conteúdo

1	Introdução	1
1.1	Algumas Situações que conduzem a Estudos Longitudinais	2
1.2	Conceituação Inicial	6
1.3	Estruturação dos Dados	8
1.4	Hipóteses Estatísticas para Estudos Longitudinais	10
1.5	Revisão Bibliográfica	11
1.6	Proposta de Trabalho	13
2	Análise pelo Critério de Mínimos Quadrados Ponderados	14
2.1	Sequência de Passos da Metodologia de Análise	17
2.2	Redefinindo a Estrutura Probabilística	18
2.3	Algumas Hipóteses de Interesse	20
2.4	Escores Médios para Respostas Ordinais	24
3	Modelagem da Distribuição Marginal e Estimação por Máxima Verossimi- lhança	26
3.1	Redefinindo a Estrutura dos Dados	27
3.2	Modelo de “Odds” Proporcionais para Probabilidades Marginais	28
3.3	Estimação dos Parâmetros do Modelo	30
3.4	Testes de Ajuste do Modelo e de Hipóteses de Interesse	31
3.5	Conexão entre os Métodos de Koch, <i>et al.</i> (1977) e de Stram, Wei & Ware (1988)	33
4	Aplicação das Metodologias Estudadas a Dados Reais	34
4.1	Análise dos Dados do Exemplo 1.1	34

4.1.1	Análise pelo Critério de Mínimos Quadrados Ponderados	35
4.1.2	Modelagem da Distribuição Marginal e Estimação por Máxima Verossimilhança	39
4.2	Análise dos Dados do Exemplo 1.2	41
4.3	Comparações dos Métodos de Koch, <i>et al.</i> (1977) e de Stram, Wei & Ware (1988)	44
4.4	Programas Computacionais Desenvolvidos	46
4.5	Conclusão	47
5	Análise do Conjunto de Dados do Exemplo 1.3	48
5.1	Adaptação do Método de Stram, Wei & Ware (1988) para a Análise	49
5.2	Considerações sobre a Análise Anterior	52
6	Bibliografia	54
7	Apêndice	57

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

O planejamento longitudinal caracteriza-se fundamentalmente, pela medida da característica de interesse em cada indivíduo participante do estudo, em mais de uma ocasião (condição de avaliação). As medidas feitas no mesmo indivíduo, podem ou não ser correlacionadas. Zeger (1988), discute a correlação existente num conjunto de dados com planejamento longitudinal e sua influência nas estimativas dos parâmetros de regressão. O mesmo autor demonstra que as estimativas dos parâmetros de regressão são satisfatoriamente eficientes, mesmo quando as observações no mesmo indivíduo são consideradas independentes.

Segundo Liang & Zeger (1986), quando a variável resposta é aproximadamente normal, métodos estatísticos para dados longitudinais são bem conhecidos. Uma dificuldade com a análise de dados longitudinais, exceto o caso normal, prosseguem os autores, é a falta de uma distribuição multivariada tão flexível quanto a distribuição multinormal para a distribuição conjunta das observações no mesmo indivíduo feitas nas diferentes condições de avaliação.

Uma das vantagens do planejamento longitudinal (ver Andrade & Singer (1986)), sobre os demais tipos de planejamento é a incorporação do padrão de variação individual na análise das informações. Isto é possível pois cada indivíduo participante do estudo é avaliado em todas as ocasiões planejadas. Pode-se também, com este tipo de planejamento controlar efeitos secundários que podem ter influência na resposta, através do uso de covariáveis produzindo estimadores mais eficientes dos parâmetros associados às medidas do padrão de

variação individual.

1.1 Algumas Situações que Conduzem a Estudos Longitudinais

Estudos com planejamento longitudinal, podem ser utilizados na pesquisa e/ou levantamentos amostrais nas mais diferentes áreas; por exemplo:

1. Na pesquisa agropecuária:

1. Experimentos com plantas (como cultura do pepino, do tomate...) cuja produção comercial é colhida em diversos dias durante o ciclo da cultura. A produção pode ser medida através:
 - (a) da contagem do número de frutos e sua classificação em categorias;
 - (b) do peso total da produção.
2. Experimentos com animais:
 - (a) Onde os animais, após o tratamento à parasitas ou à doenças, são avaliados em mais de uma ocasião. A resposta de interesse, por exemplo, é a classificação do animal em uma escala de medida, conforme o seu grau de infestação ou contaminação, respectivamente.
 - (b) Na avaliação do desempenho e evolução do animal (através do peso, da altura...) após o fornecimento de dietas alimentares ou de tratamentos sanitários, durante o seu período de desenvolvimento.
3. Experimentos de controle de pragas e doenças em plantas, onde a resposta dada através de uma determinada escala de medida é classificada de acordo com o grau de dano, durante o ciclo evolutivo crítico da cultura.

2. Na área médica

1. Avaliação e comparação de drogas no tratamento de doenças em sucessivas avaliações dos pacientes segundo a severidade da doença;

2. Levantamento da incidência de enfermidades, por exemplo distúrbios respiratórios em sucessivas datas, provocados em pessoas expostas continuamente aos fatores de risco, tais como: hábito de fumar, poluição... Neste caso, pode-se comparar a influência do grau de poluição em diferentes cidades nas enfermidades respiratórias da população. Pode-se também querer estudar se o comportamento das enfermidades com relação ao tempo de exposição, está aumentando ou não com a mudança no nível de poluição (ver Stram, Wei & Ware (1988)).

3. Em levantamentos sociológicos:

1. Avaliação da preferência política do eleitor aos candidatos a um cargo eletivo, durante sucessivas campanhas eleitorais;
2. Mapeamento da mobilidade social em grupos étnico-geograficamente definidos (ver Plewis (1985));
3. Avaliação do comportamento do padrão associado a fixação da informação em estratégias de "marketing", durante sucessivas campanhas publicitárias.

A seguir são descritos três exemplos de situações reais para introduzir a idéia referencial do trabalho a ser desenvolvido.

Exemplo 1.1 Vamos considerar os dados provenientes do ensaio clínico, realizado em 72 pacientes para se avaliar o desempenho de um tratamento a um tipo de enfermidade de pele. Estes dados foram apresentados por Koch et al.(1986) e estão resumidos na Tabela 1.1.

Os 72 pacientes foram divididos em dois grupos iguais. Aos pacientes do grupo 1 foi aplicado o tratamento denominado ativo e aos pacientes do grupo 2 o tratamento denominado placebo.

Cada paciente, após o tratamento foi avaliado aos 3, 7, 10 e 14 dias. Em cada dia da avaliação o paciente foi classificado conforme o estado da pele em uma das quatro categorias: 1-excelente; 2-bom; 3-satisfatório e 4-ruim. Este tipo de classificação como forma de medida, caracteriza uma das maneiras de resposta categorizada. O enfoque longitudinal, neste exemplo, é caracterizado pelos 4 dias de avaliação no mesmo paciente.

A informação individual para cada paciente nos 4 dias de avaliação está na Tabela C.1 do Apêndice C. O valor para cada casela da Tabela 1.1 representa, portanto, o número de pacientes do respectivo tratamento e dia da avaliação classificados na categoria correspondente. □

Tabela 1.1 Tabela de frequência observada através da classificação de 36 pacientes de cada grupo ativo e placebo, segundo o estado da pele, em 4 dias de avaliação (Koch *et.al* (1986))

Tratamento	Estado da Pele	Dias da Avaliação			
		3	7	10	14
Ativo	1	5	13	13	20
	2	21	19	19	15
	3	10	4	4	1
	4	0	0	0	0
Placebo	1	1	4	8	11
	2	12	23	15	24
	3	21	9	13	1
	4	2	0	0	0

Exemplo 1.2 Outra situação na área médica, refere-se a um ensaio clínico com 94 pacientes portadores de esquistossomose mansônica, realizado por uma equipe médica da Fundação do Fígado(FM-USP), na cidade de São Paulo.

O ensaio clínico iniciou com o exame dos pacientes que com diagnóstico positivo, foram submetidos aleatoriamente a uma das 3 técnicas cirúrgicas: DAPE, DPS e AER. Os pacientes foram novamente avaliados após 1 e 3 anos da cirurgia.

A resposta considerada é a classificação dos pacientes de acordo com o tamanho da veia esofágica no terço médio nas categorias: 0-normal, 1-fina, 2-média e 3-grossa. As categorias 1, 2 e 3 indicam a presença de varizes que de acordo com sua gravidade conduzem a um maior diâmetro da veia.

A Tabela 1.2 apresenta a resposta para somente 48 pacientes que foram avaliados nas 3 ocasiões (0-antes da cirurgia, 1 e 3 anos após a cirurgia). A informação individual dos pacientes avaliados em todas as 3 ocasiões está na Tabela C.2 do Apêndice C. □

Tabela 1.2 Tabela de frequência observada através da classificação de 48 pacientes de acordo com o tamanho da veia esofágica no terço médio submetido a uma das técnicas cirúrgicas: DAPE, DPS e AER.

Técnica cirúrgica	Tamanho da Veia	Anos de Avaliação		
		0	1	3
DAPE	0	0	0	3
	1	2	7	3
	2	8	9	10
	3	9	3	3
DPS	0	0	4	6
	1	1	6	7
	2	11	5	2
	3	4	1	1
AER	0	0	6	6
	1	3	5	4
	2	4	1	2
	3	6	1	1

Exemplo 1.3 Uma situação que frequentemente ocorre na pesquisa agropecuária é o planejamento de experimentos com plantas cuja produção comercial é medida durante sucessivas colheitas. Um exemplo é a cultura do pepino. Neste sentido, no ano de 1984, na Estação Experimental de Itajaí/EMPASC - Empresa Catarinense de Pesquisa Agropecuária SA, foi implantado o experimento EEI-440/81, sobre o espaçamento na cultura do pepino para a indústria.

Utilizou-se o planejamento em blocos completos casualizados com 3 repetições, uma em cada bloco. Os tratamentos são formados pela combinação de 2 variedades e 7 densidades de plantio (número de sementes por unidade de área do solo). A produção para cada parcela de 9 m² foi avaliada durante o ciclo da cultura e colhida às 2^{as}, 4^{as} e 6^{as}-feiras.

Em cada colheita o número de frutos colhidos para cada parcela foi classificado nas seguintes categorias: 1-1^a classe (frutos de 6 a 9cm de comprimento); 2-2^a classe (frutos de 9 a 12cm de comprimento); 3-3^a classe (frutos maiores de 12cm de comprimento); 4-frutos tortos e 5-frutos afilados (desenvolvimento de flores não polinizadas). Os frutos menores de 6 cm não foram colhidos.

A Tabela 1.3 apresenta os dados para as três primeiras semanas de colheita para o bloco 1, considerando-se somente uma variedade e 3 densidades de plantio. Os dados referentes aos blocos 2 e 3 são apresentados respectivamente nas Tabelas C.3.II e C.3.III do Apêndice C. □

Tabela 1.3 Frequência observada do número de frutos da cultura do pepino classificados em 5 categorias para 3 densidades de plantio na primeira repetição.

Densidade de Plantio	Categoria	Semana de Colheita		
		1ª	2ª	3ª
20 000	1	95	150	94
	2	27	33	18
	3	2	2	1
	4	8	7	7
	5	16	19	7
40 000	1	97	91	81
	2	13	17	18
	3	1	2	0
	4	13	20	18
	5	52	30	38
80 000	1	175	196	132
	2	46	34	28
	3	7	2	0
	4	11	21	24
	5	55	71	63

1.2 Conceituação Inicial

Seguindo a estrutura geral estabelecida em planejamento de experimentos com medidas repetidas, convém distinguir inicialmente as unidades de investigação e as unidades de observação. As unidades de investigação são os indivíduos participantes do estudo. O termo indivíduo aqui está sendo usado para representar a unidade do experimento que se deseja avaliar. As unidades de investigação podem ser classificadas segundo um ou mais fatores,

formando assim os grupos ou sub-populações, também chamados de tratamentos (ao longo deste trabalho será usada a denominação de grupo). As unidades de observação são constituídas pelas condições de avaliação nas quais são feitas as observações da variável resposta de interesse. Neste contexto, segundo Andrade e Singer (1986), as unidades de investigação constituem as unidades naturais para a análise e as unidades de observação correspondentes podem ser essencialmente encaradas como perfis multivariados de respostas associados às mesmas. O planejamento longitudinal é um caso particular do planejamento com medidas repetidas, onde as condições de avaliação estão associadas às unidades de investigação de forma sistemática, por exemplo: ao longo do tempo, distância de uma certa origem, dosagem de uma substância qualquer... Tomando a situação (i)2.a da seção 1.1, temos que os animais equivalem às unidades de investigação, o tempo forma as diversas condições de avaliação, as dietas alimentares ou tratamentos sanitários formam os grupos e a medida de interesse é o ganho de peso ou a altura.

As variáveis respostas ou medidas de interesse apresentadas na forma de categorias podem ser segundo a escala de medida ordinal, intervalar e nominal. Segundo Agresti (1984), uma variável aleatória categórica é definida ordinal em vez de por intervalos, quando há uma ordenação natural das categorias, mas a distância absoluta entre as categorias é desconhecida. Por exemplo, a variável escolaridade é dita ordinal se considerarmos as categorias: primeiro grau, segundo grau, graduação e pós-graduação, e é considerada intervalar se adotarmos os números 0, 1, 2, 3,..., como representação do número de anos de escolaridade. Neste segundo caso, fica estabelecida a distância entre as categorias, expressa em anos. Muitas vezes a variável anos de escolaridade é agrupada nas categorias: 0-8, 9-11, 12-17 e 17 ou mais. Esta nova apresentação da variável é considerada como ordinal. Para os casos ordinal e intervalar, a variável é quantitativa, no sentido que cada nível das categorias informa a magnitude da característica medida. No caso de variável nominal ou qualitativa, não existe ordenação nas categorias. Qualquer permutação das categorias, pode ser eleita para apresentar a variável de interesse. Exemplos disto, são sexo, cor, naturalidade...

Existem no entanto, variáveis respostas consideradas contínuas, como listado nos itens (i).1.b e (i).2.b, da seção 1.2. Estas porém, não serão abordadas neste trabalho. Para detalhes na análise de estudos longitudinais com a variável resposta contínua, bem como a relação deste tipo de planejamento com outros dentro da classe de medidas repetidas, ver Andrade & Singer (1986).

Neste trabalho serão consideradas as variáveis com respostas na escala ordinal. Mais especificamente, a medida de interesse será a classificação das unidades de investigação em uma das possíveis categorias estabelecidas, em cada unidade de investigação. O número de categorias considerado será maior que dois, para excluir os casos com respostas binárias, também chamados de dicotômicos. Para este caso especificamente, existe um grande número

de referências bibliográficas, ver por exemplo: Cox (1970), Stiratelli, Laird & Ware (1984).

1.3 Estruturação dos Dados

A Tabela 1.4, fornece a estrutura básica dos dados em estudos longitudinais com respostas categorizadas.

A observação Y_{gitj} representa a variável resposta da i -ésima ($i = 1, \dots, n_g$) unidade de investigação, dentro do g -ésimo ($g = 1, \dots, G$) grupo, avaliada na t -ésima ($t = 1, \dots, T$) condição de avaliação e classificada na j -ésima ($j = 1, \dots, J$) categoria.

Neste sentido, temos que a variável resposta é uma função indicadora da categoria na qual a unidade de investigação foi classificada, ou seja

$$Y_{gitj} = \begin{cases} 1 & \text{se a } i\text{-ésima unidade de investigação do } g\text{-ésimo} \\ & \text{grupo é classificada na categoria } j \text{ na condição} \\ & \text{de avaliação } t. \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

Da estrutura definida, os seguintes resultados são obtidos.

$$\sum_{j=1}^J Y_{gitj} = 1, \text{ para todo } g, i, t$$

e

$$\sum_{g=1}^G n_g = N$$

onde N representa o total de unidades de investigação.

Tabela 1.4 Estrutura básica dos dados em estudos longitudinais com respostas categorizadas

Grupo	Indivíduo	Condição de Avaliação						
		1		...		T		
		Categorias			Categorias			
		1	...	J		1	...	J
1	1	Y_{1111}		Y_{111J}		Y_{11T1}		Y_{11TJ}
	2							
	\vdots							
	n_1							
2	1							(Y_{gitj})
	2							
	\vdots							
	n_2							
\vdots								
G	1							
	\vdots							
	n_G	Y_{Gn_G11}		Y_{Gn_G1J}		Y_{Gn_GT1}		Y_{Gn_GTJ}

Nós assumimos portanto, que há G grupos de elementos para os quais uma amostra aleatória de tamanho fixado n_1, \dots, n_G é selecionada. As respostas das n_g ($g = 1, \dots, G$) unidades de investigação são classificadas em J categorias; desta maneira, a Tabela 1.4 pode ser condensada, conforme a Tabela 1.1 apresentada anteriormente. Neste caso, a notação será da forma $Y_{g,tj} = \sum_{i=1}^{n_g} Y_{gitj}$. Há algumas implicações nesta redução. Nesta situação a informação de cada indivíduo ao longo das condições de avaliação é perdida, impossibilitando algumas análises do padrão de variação individual, precisamente aquelas análises onde é necessário o padrão temporal. Este assunto será abordado nos capítulos 4 e 5, que tratam da aplicação dos métodos de análise a dados reais.

Exemplo 1.4 (Continuado) Para o Exemplo 1.1 a estrutura dos dados definida anteriormente é:

- $G = 2$ (Grupos de tratamentos: ativo e placebo).
 $n_1 = 36$ (pacientes do tratamento ativo).
 $n_2 = 36$ (pacientes do tratamento placebo).
 $T = 4$ (Dias de avaliação: 3, 7, 10 e 14).
 $J = 4$ (Estado da pele: 1-excelente, 2-bom, 3-satisfatório e 4-ruim). \square

1.4 Hipóteses Estatísticas para Estudos Longitudinais

De acordo com o interesse específico de cada estudo, o planejamento longitudinal permite atingir alguns objetivos. Segundo Koch, *et al* (1986) os seguintes objetivos podem ser de interesse:

- (i) comparação dos G grupos;
- (ii) comparação das condições de avaliação;
- (iii) comparação da mudança do comportamento dos grupos na variável resposta nas diversas condições de avaliação;
- (iv) Descrição do padrão de variação da distribuição de transição dos grupos e condições de avaliação.

Os três primeiros objetivos são análogos às hipóteses no caso de planejamento de experimentos em parcelas divididas como descrito em Koch & Reinfurt (1971) e correspondem respectivamente, ao efeito do fator em parcelas, ao efeito do fator em sub-parcelas e o efeito da interação entre o efeito dos fatores alocados nas parcelas e nas sub-parcelas. A descrição destes objetivos foi feita no Exemplo 1.1. O objetivo (iv) é estudado acompanhando o comportamento da mudança de categoria da unidade de investigação, nas subseqüentes unidades de observação. Mais especificamente, a probabilidade conjunta de uma unidade de investigação ser classificada na categoria j na t -ésima condição de avaliação e ser classificada na categoria j' na t' -ésima condição de avaliação, para $j, j' = 1, \dots, J$ e $t < t' = 1, \dots, T$, informa a sua distribuição de transição nas diferentes categorias.

Os objetivos acima podem ser formulados no contexto dos exemplos apresentados na seção 1.1. Para o Exemplo 1.1 o objetivo(i) envolve a comparação dos tratamentos ativo e placebo. Esta comparação é feita através de uma medida que resume a distribuição global (usando todos os dias de avaliação) dos pacientes que receberam o tratamento ativo e se apresentaram, ou não, melhoria no estado de pele, com relação ao tratamento placebo. O objetivo(ii) refere-se a comparação dos dias de avaliação. O objetivo aqui é saber se a distribuição global(usando os dois tratamentos) dos pacientes nas categorias difere ou não nos 4 dias de avaliação. O objetivo(iii) verifica se a distribuição dos pacientes em cada dia de avaliação é a mesma para os tratamentos: ativo e placebo.

Para o Exemplo 1.2 o interesse do pesquisador é a comparação das 3 técnicas cirúrgicas(objetivo(i)) para o tratamento da esquistossomose mansônica. E, também, verificar se houve mudança no tamanho da veia esofágica dos pacientes nas duas avaliações feitas após a cirurgia(objetivo(ii)).

Para o Exemplo 1.3 o pesquisador deseja saber se a proporção de frutos comercializáveis é a mesma para as diferentes densidades de plantio utilizadas(objetivo(i)). Um outro objetivo é verificar se em cada colheita, a proporção de frutos comercializáveis e não comercializáveis(tortos e afilados) permanece a mesma(objetivo(iii)).

1.5 Revisão Bibliográfica

A preocupação com a análise de estudos longitudinais, tem sido largamente explorada em diversos trabalhos existentes na literatura. O trabalho de Andrade & Singer (1986), fornece descreve alguns métodos de análise para o caso de respostas contínuas. Os trabalhos de Kowalski & Guire (1974) e Cook & Ware (1983), fornecem um levantamento bibliográfico, dos métodos desenvolvidos para análise de estudos longitudinais. Os métodos utilizados em respostas categorizadas, são mais recentes.

Conforme o interesse do estudo, Ware, Lipsitz & Speizer (1988), discutem os métodos estatísticos apropriados para análise de dados obtidos em estudos longitudinais, com respostas categorizadas como modelos de dois tipos. Àqueles referentes à representação marginal da distribuição de resposta em cada ocasião e àqueles que dizem respeito à representação da probabilidade de transição em diferentes estados(categorias) em ocasiões de avaliação sucessivas. Os primeiros são adequados para acessar os objetivos (i), (ii) e (iii) e descrevem a distribuição da variável resposta e a sua dependência das características do indivíduo e de outras variáveis

independentes. Enquanto que o segundo tipo de modelo diz respeito mais especificamente ao objetivo (iv) e refere-se ao estudo das mudanças das características individuais no tempo ou do efeito dos fatores na mudança das características do indivíduo.

Em Koch, *et al.* (1977) a metodologia proposta por Grizzle, Starmer & Koch (1969) é estendida para estudos longitudinais, mantendo a idéia de tabela de contingência e o uso de modelos lineares. Em Koch, *et al.* (1986) são listados vários modelos que podem ser ajustados usando mínimos quadrados ponderados, aplicando-os a dados reais. Landis *et al.* (1988), demonstram o poder destes procedimentos.

Com a proposta de modelos lineares generalizados, apresentada por McCullagh & Nelder (1983), Liang & Zeger (1986) apresentam uma extensão destes modelos, introduzindo o conceito de equações de estimação generalizadas para análise de estudos longitudinais, para variáveis com distribuição de probabilidade dentro da família exponencial com um parâmetro desconhecido. Estes critérios são adaptados para respostas discretas em Wei & Stram (1988), para o caso univariado. Um caso multivariado foi estudado por Stram, Wei & Ware (1988). O trabalho de Stram, Wei & Ware (1988) é particularizado para dados longitudinais com respostas categorizadas ordinais. O modelo sugerido por estes autores para análise da distribuição marginal é de "odds" proporcionais apresentado por McCullagh (1980).

Cox (1970), propôs o uso da regressão logística para respostas com duas categorias (binárias). Esta mesma metodologia é aplicada por Korn & Whittemore (1979) que propõem um modelo de curva de crescimento logístico, com coeficientes aleatórios normalmente distribuídos. Esta classe de modelos aleatórios é generalizada em Stiratelli, Laird & Ware (1984), considerando o proposto por Korn & Whittemore (1979) como um caso particular. A inferência proposta por estes autores, nesta classe de modelos, está baseada nas estimativas de máxima verossimilhança para efeitos fixos e componentes de variância, e na estimativa de Bayes empírica para efeitos aleatórios. A implementação deste método é feita por meio do algoritmo EM (ver Dempster, Laird & Rubin (1977)).

Pela forma de se obter a resposta das unidades de investigação durante um estudo longitudinal, é fácil imaginar que respostas sucessivas sejam dependentes de seus valores anteriormente medidos. Neste sentido Ware, Lipsitz & Speizer (1988), sugerem colocar no modelo de regressão a categoria anteriormente ocupada pela unidade de investigação. Esta idéia está baseada na suposição de Markov de primeira ordem. As probabilidades de transição no modelo de Markov dependem do passado somente através do estado ocupado por um número limitado de prévias ocasiões. O número dos prévios estados determinam a ordem do modelo. No caso do modelo de primeira ordem, as probabilidades de transição dependem do passado somente através do último estado ocupado. Os autores também classificam os modelos para transição em dois grupos: àqueles que consideram a mudança de estado nas ocasiões de avaliação em tempos discretos e àqueles usando tempo contínuo, para detalhes destas definições ver Karlin & Taylor (1974). A suposição de Markov também está presente nos trabalhos de

Korn & Whittemore (1979) implicitamente e em Stiratelli, Laird & Ware (1984) explicitamente. Kalbfleisch & Lawless (1985) também usam a suposição de Markov supondo que as transições para estados diferentes pelo mesmo indivíduo ocorrem aleatoriamente em tempos contínuos e derivam, a partir disso, um critério de análise.

1.6 Proposta de Trabalho

A proposta para este trabalho é:

- (i) descrever os métodos propostos por Koch, *et al.* (1977) e Stram, Wei & Ware (1988).
- (ii) Desenvolver programas computacionais para o ajuste do modelo de “odds” proporcionais para os dois métodos citados no item(i).
- (iii) aplicar (i) e (ii) a dados reais;
- (iv) discutir os resultados e praticabilidade dos métodos estudados.

No capítulo 2 a metodologia proposta por Koch, *et al* (1977) é descrita, enfocando o seu uso para estudos longitudinais. Também são formuladas algumas hipóteses estatísticas para endereçar os objetivos listados na seção 1.4. No final deste capítulo é detalhado o caso particular onde a resposta é considerada ordinal.

O capítulo 3 está fundamentalmente baseado no trabalho apresentado por Stram, Wei and Ware (1988). No final deste capítulo é apresentado á relação deste trabalho com a proposta de Koch, *et al.* (1977).

A aplicação destas metodologias a dados reais é feita nos Capítulos 4 e 5, utilizando-se os programas desenvolvidos para tal fim. Algumas dificuldades encontradas durante esta atividade também são abordadas. A discussão dos resultados, bem como a adequabilidade das técnicas também é enfocada, juntamente com as conclusões.

Para facilitar a compreensão do texto apresentado é sugerido a leitura dos capítulos na sequência 1, 4, 2, 3 e 5.

Capítulo 2

ANÁLISE PELO CRITÉRIO DE MÍNIMOS QUADRADOS PONDERADOS

Os modelos lineares tem recebido a atenção em muitos trabalhos teóricos e práticos na análise estatística. Nestes modelos por definição, segundo Searle (1971), o valor esperado da variável aleatória mensurada é linearmente dependente dos fatores expostos para cada unidade de investigação. A extensão deste conceito pode ser feita para funções do valor esperado. Esta proposta de estimação e testes estatísticos de hipóteses, em tabelas de contingência, é apresentada em Grizzle, Starmer & Koch (1969). Em Koch, *et al* (1977), a metodologia é adaptada para o caso longitudinal.

Neste capítulo, os passos de análise do método apresentados por Koch *et al.* (1977) são brevemente descritos na seção 2.2. Na seção 2.3, é redefinida a estrutura probabilística da tabela de contingência definida na seção 1.3 para o caso longitudinal. Algumas hipóteses estatísticas na seção 2.4 são formuladas para acessar os objetivos listados na seção 1.4 e na última seção as hipóteses são formuladas através de escores médios.

Canton (1980) apresenta a metodologia proposta por Grizzle, Starmer & Koch (1969). Para referenciar a metodologia vamos considerar o seguinte exemplo.

Exemplo 2.1 Considere os dados fornecidos na Tabela 1.1 para somente o 3^o dia de ava-

liação. Este conjunto parcial dos dados, apresentados na Tabela 2.1, não considera a informação nas condições de avaliação, pois é restrito ao 3º dia de avaliação.

Tabela 2.1 Tabela de frequência observada através da classificação de 36 pacientes para cada um dos grupos ativo e placebo, segundo o estado de sua pele, para o 3º dia de avaliação. (Koch, *et al.* (1986)).

Tratamento	Estado da Pele (Categorias)				Total
	1	2	3	4	
Ativo	5	21	10	0	36
Placebo	1	12	21	2	36

A primeira linha da Tabela 2.1 representa uma amostra de 36 pacientes sorteados dentre 72 pacientes para formarem o grupo ativo. Para cada grupo, temos um vetor de respostas que representa o número de indivíduos classificados em cada categoria, conforme o seu estado de pele(1-excelente; 2-bom; 3-satisfatório e 4-ruim).

Assim, para o grupo ativo, temos o vetor aleatório

$$Y_{1.1} = (Y_{1.11} Y_{1.12} Y_{1.13} Y_{1.14})'$$

para o qual as frequências observadas são

$$y_{1.1} = (5 \ 21 \ 10 \ 0)'$$

Por exemplo, a frequência 5 ($= y_{1.11}$) representa o número de pacientes do grupo 1 (ativo) com estado de pele excelente no 3º dia de avaliação.

Para o grupo placebo, temos

$$Y_{2.1} = (Y_{2.11} Y_{2.12} Y_{2.13} Y_{2.14})'$$

e as frequências observadas são

$$y_{2.1} = (1 \ 12 \ 21 \ 2)'$$

O vetor composto das frequências observadas para o 3º dia de avaliação

$$Y_{.1} = (Y'_{1.1} \ Y'_{2.1})'$$

é igual a

$$y_{.1} = (5 \ 21 \ 10 \ 0 \ 1 \ 12 \ 21 \ 2)'$$

Nota: Neste trabalho, a notação utilizada será de acordo como apresentado acima.

Vetor e matriz são escritos em negrito com letra minúscula e maiúscula, respectivamente. A variável aleatória e sua realização, no estilo itálico, também utilizando letras maiúsculas e minúsculas, respectivamente.

Representando por $\pi_{g.1j}$, a probabilidade de um paciente escolhido ao acaso no grupo g ser classificado na categoria j , para $t = 1$, o vetor composto das probabilidades associado ao vetor $\mathbf{Y}_{.1}$ é

$$\boldsymbol{\pi}_{.1} = (\pi_{1.11}, \pi_{1.12}, \dots, \pi_{2.14})'$$

com a restrição $\sum_{j=1}^4 \pi_{g.1j} = 1$.

Uma hipótese de interesse é, por exemplo, testar se a proporção de pacientes com estado de pele excelente (categoria 1) é igual para ambos os grupos, ou seja:

$$H_0 : \pi_{1.11} = \pi_{2.11}$$

Esta hipótese pode ser reescrita como uma função linear F das probabilidades $\pi_{g.1j}$, ou seja

$$H_0 : 1\pi_{1.11} + 0\pi_{1.12} + 0\pi_{1.13} + 0\pi_{1.14} + (-1)\pi_{2.11} + 0\pi_{2.12} + 0\pi_{2.13} + 0\pi_{2.14} = 0$$

$$: \mathbf{a}'\boldsymbol{\pi}_{.1} = 0$$

onde $\mathbf{a} = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ -1 \ 0 \ 0 \ 0]'$.

O vetor de parâmetros $\boldsymbol{\pi}_{.1}$, pode ser estimado consistentemente por

$$\mathbf{p}_{.1} = \left(\frac{\mathbf{y}'_{1.1}}{n_1} \quad \frac{\mathbf{y}'_{2.1}}{n_2} \right)'$$

que neste exemplo assume os valores

$$\mathbf{p}_{.1} = (0.1389 \ 0.5833 \ 0.2778 \ 0.0000 \ 0.0278 \ 0.3333 \ 0.5833 \ 0.0556)'$$

A função $F(\boldsymbol{\pi}_{.1}) = \pi_{1.11} - \pi_{2.11}$ pode ser estimada consistentemente substituindo-se $\boldsymbol{\pi}_{.1}$ pela sua estimativa $\mathbf{p}_{.1}$, resultando

$$F(\mathbf{p}_{.1}) = p_{1.11} - p_{2.11} = 0.1389 - 0.0278 = 0.1111$$

e uma estimativa da variância de $F(\mathbf{p}_{.1})$ é dada por

$$\begin{aligned} \text{Var}[F(\mathbf{p}_{.1})] &= \text{Var}(p_{1.11}) + \text{Var}(p_{2.11}) \\ &= \text{Var}\left(\frac{y_{1.11}}{n_1}\right) + \text{Var}\left(\frac{y_{2.11}}{n_2}\right) \\ &= \frac{1}{n_1^2} n_1 p_{1.11}(1 - p_{1.11}) + \frac{1}{n_2^2} n_2 p_{2.11}(1 - p_{2.11}) \\ &= 0.0041 \end{aligned}$$

De mão das estimativas da média e da variância da função de interesse F , pode-se testar a significância estatística da hipótese. \square

2.1 Sequência de Passos da Metodologia de Análise

Para se testar a hipótese levantada no Exemplo 2.1 alguns passos foram sequencialmente feitos. De uma forma mais geral, os passos para análise propostos por Grizzle, Starmer & Koch (1969), podem ser assim resumidos:

- (i) Definição de um modelo probabilístico;
- (ii) Definição de funções de interesse do vetor de parâmetros que de certa forma expressam os objetivos de interesse no estudo;
- (iii) Estimação das funções dos parâmetros e estabelecimento de sua distribuição de probabilidade.
- (iv) Ajuste de modelos lineares para explicar a variabilidade das funções de interesse através da estrutura dos grupos.

No exemplo, o passo (ii) está representado pela função linear dos parâmetros F . A intenção, neste passo, é definir algumas funções do vetor de parâmetros que de certa forma exprimem a distribuição dos grupos nos perfis de respostas. No caso do Exemplo 2.1, o interesse era investigar se a proporção da categoria excelente era a mesma para os dois grupos de tratamentos. Outras hipóteses podem ser levantadas de acordo com o objetivo do investigador. Por exemplo, existe diferença entre a soma das proporções das categorias referentes aos estados da pele excelente e bom, nos dois grupos estudados? Ou ainda, o estado da pele classificado como ruim, reduziu-se no grupo tratado ao longo das condições de avaliação? Para isto basta escolher adequadamente as funções de interesse F , definidas através da hipótese estatística estabelecida sobre o vetor de parâmetros.

O passo (iii) está parcialmente representado pelo valor estimado da função F . A distribuição de probabilidade da função F é geralmente estabelecida por resultados assintóticos, supondo o modelo de produto de multinomiais (passo (i)); para representação da estrutura probabilística associada à tabela de contingência.

No passo (iv), o valor esperado das funções de interesse é estudado através do ajuste de modelos lineares. E, sobre o vetor de parâmetros do modelo linear, se estabelece os critérios de verificação do ajuste do modelo, estimação e teste de hipóteses. No apêndice A.5 o método proposto por Grizzle, Starmer & Koch (1969) é descrito sucintamente. A seguir a estrutura dos dados é redefinida para o caso longitudinal.

2.2 Redefinindo a Estrutura Probabilística

A Tabela C.1 fornecida no Apêndice C possui a estrutura definida na Tabela 1.4. Os valores existentes na Tabela 2.1 podem ser obtidos a partir da Tabela C.1, agrupando os indivíduos em cada grupo que na primeira condição de avaliação foram classificados na categoria j , ($j = 1, 2, 3, 4$). A Tabela 2.2, a seguir, apresenta a estrutura dos dados da Tabela 2.1, obtida a partir da Tabela 1.4, fazendo $Y_{g,tj} = \sum_{i=1}^{n_g} Y_{gitj}$ para $g = 1, \dots, G$ e $j = 1, \dots, J$.

Tabela 2.2. Estrutura condensada dos dados a partir da Tabela 1.4, fazendo $t = 1$.

Grupo	Categorias				Total
	1	2	...	J	
1	$Y_{1.11}$	$Y_{1.12}$...	$Y_{1.1J}$	n_1
2	$Y_{2.11}$	$Y_{2.12}$...	$Y_{2.1J}$	n_2
⋮	⋮	⋮	...	⋮	⋮
G	$Y_{G.11}$	$Y_{G.12}$...	$Y_{G.1J}$	n_G

A frequência observada $y_{1.11}$ de $Y_{1.11}$, representa o número de unidades de investigação do grupo 1 classificadas na categoria 1 para $t = 1$. O vetor $\mathbf{Y}_{g.1} = (Y_{g.11}, \dots, Y_{g.1J})'$ é assumido ter distribuição multinomial com parâmetros n_g e $\pi_{g.1} = (\pi_{g.11}, \dots, \pi_{g.1J})$ para todo g ($g = 1, \dots, G$), onde n_g é o tamanho da amostra aleatória do grupo g e $\pi_{g.1j}$ ($j = 1, \dots, J$) é a probabilidade de uma unidade de investigação selecionada aleatoriamente do grupo g , ser classificada na categoria j , para $t = 1$. O modelo probabilístico

associado à Tabela 2.2 é dado pelo produto de multinomiais independentes, ou seja

$$\Phi = \prod_{g=1}^G \left\{ n_g! \prod_{j=1}^J \left[\frac{\pi_{g.1j}^{Y_{g.1j}}}{Y_{g.1j}!} \right] \right\} \quad (2.1)$$

com a restrição $\sum_{j=1}^J \pi_{g.1j} = 1$ para todo $g = 1, 2, \dots, G$.

Para o caso longitudinal, temos T tabelas semelhantes à Tabela 2.2. Estas T tabelas são combinadas numa única tabela a partir da informação individual existente ao longo das ocasiões de avaliação. Seja $l = 1, \dots, L$ o conjunto de perfis formados a partir de todas as sequências de respostas possíveis para cada unidade de investigação, durante as T condições de avaliação, L portanto é igual a J^T . Seja também Y_{gl} a frequência do l -ésimo perfil de resposta para o g -ésimo grupo. Esta estrutura é resumida na Tabela 2.3 e o Exemplo 2.2 sumariza estas definições.

Tabela 2.3. Tabela dos perfis de respostas associado à estrutura básica dos dados em estudos longitudinais com respostas categorizadas.

Grupo	Perfis de Resposta				Total
	1	2	...	L	
1	Y_{11}	Y_{12}	...	Y_{1L}	n_1
2	Y_{21}	Y_{22}	...	Y_{2L}	n_2
\vdots	\vdots	\vdots	...	\vdots	\vdots
G	Y_{G1}	Y_{G2}	...	Y_{GL}	n_G

Exemplo 2.2 Para os dados da Tabela 1.1, temos: $G = 2$, $J = 4$ e $T = 4$. Portanto $L = J^T = 4^4 = 256$ perfis de respostas possíveis.

Considere apenas que estamos interessados na proporção de pacientes com estado de pele excelente contra os demais estados da pele. Denotando por 1—excelente e 2—os demais, a Tabela 2.4, resume a estrutura definida anteriormente. Neste caso, $J = 2$, $T = 4$ e $G = 2$, assim temos que $L = J^T = 2^4 = 16$ perfis de respostas.

Cada casela da Tabela 2.4 abaixo, correspondente a cada linha associada aos grupos ativo e placebo, representa o número de pacientes que foram classificados em uma das possíveis sequências de 1's e 2's. Por exemplo, a frequência 10 na casela (1,16), representa o número de unidades de investigação (pacientes) que nunca foram classificados como excelente nos quatro dias de avaliação. \square

Tabela 2.4 Tabela demonstrativa dos possíveis perfis de resposta para 2 categorias e 4 condições de avaliação (parte superior) e da distribuição, nestes perfis, das frequências observadas fornecidas na Tabela 1.1, considerando 1-excelente e 2-os demais (parte inferior).

		Perfis de Resposta																
Dias de Avaliação	3	1	1	1	1	2	1	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2	
	7	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	2	2	2	1	2	2	
	10	1	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2	2	1	2	
	14	1	2	1	1	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	2	2	
Número do perfil		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
Grupos	Ativo	3	0	0	0	5	0	0	1	0	3	2	0	8	2	2	10	36
	Placebo	0	0	0	0	1	0	0	3	0	1	1	0	6	2	3	19	36

O vetor $\mathbf{Y}_g = (Y_{g1}, Y_{g2}, \dots, Y_{gL})'$ é assumido ter distribuição multinomial com parâmetros n_g e $\boldsymbol{\pi}_g = (\pi_{g1}, \pi_{g2}, \dots, \pi_{gL})'$, para todo o g ($g = 1, 2, \dots, G$), onde n_g é o tamanho da amostra aleatória do grupo g e π_{gl} ($l = 1, 2, \dots, L$) é a probabilidade de uma unidade de investigação selecionada aleatoriamente do grupo g ser classificada no perfil de resposta l . Desta forma o modelo probabilístico associado à Tabela 2.2 é dado pelo produto de multinomiais independentes

$$\Phi = \prod_{g=1}^G \left\{ n_g! \prod_{l=1}^L \left[\frac{\pi_{gl}^{Y_{gl}}}{Y_{gl}!} \right] \right\} \quad (2.2)$$

com a restrição $\sum_{l=1}^L \pi_{gl} = 1$ para todo $g = 1, 2, \dots, G$.

2.3 Algumas Hipóteses de Interesse

Uma das maneiras de acessar os objetivos (i) e (ii) da seção 1.4, segundo Koch et al (1977), é através da hipótese

$$H_{GL} : \pi_{1l} = \pi_{2l} = \dots = \pi_{Gl}$$

para todo $l = 1, 2, \dots, L$, para o objetivo (i) e o objetivo (ii) pela hipótese

$$H_{CL} : \pi_{gl} = \pi_{g,z(l)}$$

para todo l e $g = 1, \dots, G$, onde $z(l)$ é qualquer permutação do perfil l . Esta hipótese também é denominada hipótese de simetria total.

Exemplo 2.3 A hipótese H_{GL} para os dados da Tabela 2.4, é formulada da seguinte maneira

$$\begin{aligned} H_{GL} : \quad & \pi_{11} = \pi_{21}; \\ & \pi_{12} = \pi_{22}; \\ & \vdots \\ & \pi_{1,16} = \pi_{2,16}. \end{aligned}$$

O vetor de funções de interesse \mathbf{F} para esta hipótese, pode ser construído por:

$$\mathbf{F} = \mathbf{A}\pi$$

onde

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 & -1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & -1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 1 & 0 & 0 & \dots & -1 \end{bmatrix}$$

e $\pi = (\pi'_1, \pi'_2)'$

Para a hipótese H_{CL} é mais interessante expressá-la em função das sequências de 1's e 2's que formam o perfil l , que pode ser representado por l_1, l_2, \dots, l_T . Então temos:

$$\begin{aligned} H_{CL} : \quad & \pi_{g,2111} = \pi_{g,1211} = \pi_{g,1121} = \pi_{g,1112}; \\ & \pi_{g,2211} = \pi_{g,2121} = \pi_{g,2112} = \pi_{g,1221} = \pi_{g,1122}; \\ & \pi_{g,2221} = \pi_{g,2212} = \pi_{g,2122} = \pi_{g,1222}. \end{aligned}$$

para $g = 1, 2$. A matriz \mathbf{A} para esta hipótese, seguindo a formulação acima, pode ser contruída de maneira análoga. \square

O teste das hipóteses acima fica dificultado em tabelas com grande número de perfis de resposta. Muitas vezes a atenção pode ser restrita a distribuição marginal de primeira ordem da resposta em cada condição de avaliação.

A distribuição marginal de primeira ordem, segundo Koch, *et al.* (1986), é definida como

$$\phi_{gitj} = \Pr(Y_{git} = j) \quad (2.3)$$

onde ϕ_{gtj} representa a probabilidade da i -ésima unidade de investigação dentro do g -ésimo grupo ser classificada na categoria j na t -ésima condição de avaliação. Podemos reescrever (2.3) como

$$\phi_{gtj} = \sum_{i \text{ tal que } t_i=j} \pi_{gt_1, t_2, \dots, t_T} \quad (2.4)$$

para $g = 1, \dots, G$, $t = 1, \dots, T$, $j = 1, \dots, J$. Ou seja, a soma é feita para todos as unidades de investigação do grupo g , que apresentam a resposta j na condição de avaliação t .

As hipóteses correspondentes aos objetivos (i) e (ii) acima formuladas podem ser refeitas. Se não houver diferença entre grupos é satisfeita a hipótese

$$H_{GM} : \phi_{1tj} = \phi_{2tj} = \dots = \phi_{Gtj}$$

para $t = 1, \dots, T$, $j = 1, \dots, J$. Enquanto que, se não houver diferença entre condições de avaliação, é satisfeita a hipótese de simetria marginal de primeira ordem

$$H_{CM} : \phi_{g1j} = \phi_{g2j} = \dots = \phi_{gTj}$$

para $g = 1, \dots, G$ e $j = 1, \dots, J$. Isto é, se a hipótese H_{CM} não for rejeitada, equivale a dizer que a probabilidade de classificar um indivíduo na categoria j é a mesma para todas as condições de avaliação.

Exemplo 2.4 Usando novamente os dados da Tabela 2.4 vamos primeiro determinar os valores da distribuição marginal de primeira ordem para $g = 1, 2$.

$$\begin{aligned} \phi_{g12} &= \pi_{g1,2111} + \pi_{g1,2211} + \pi_{g1,2121} + \pi_{g1,2112} + \\ &\quad + \pi_{g1,2221} + \pi_{g1,2212} + \pi_{g1,2122} + \pi_{g1,2222} \\ \phi_{g22} &= \pi_{g2,1211} + \pi_{g2,1221} + \pi_{g2,2211} + \pi_{g2,1212} + \\ &\quad + \pi_{g2,1222} + \pi_{g2,2221} + \pi_{g2,2212} + \pi_{g2,2222} \\ \phi_{g32} &= \pi_{g3,1121} + \pi_{g3,1122} + \pi_{g3,1221} + \pi_{g3,2121} + \\ &\quad + \pi_{g3,1222} + \pi_{g3,2221} + \pi_{g3,2121} + \pi_{g3,2222} \\ \phi_{g42} &= \pi_{g4,1112} + \pi_{g4,1122} + \pi_{g4,2112} + \pi_{g4,1212} + \\ &\quad + \pi_{g4,1222} + \pi_{g4,2122} + \pi_{g4,2212} + \pi_{g4,2222} \end{aligned}$$

A hipótese sobre a igualdade das distribuições dos grupos pode ser escrita por:

$$\begin{aligned} H_{GM} : \phi_{112} &= \phi_{212} \\ \phi_{122} &= \phi_{222} \\ \phi_{132} &= \phi_{232} \\ \phi_{142} &= \phi_{242} \end{aligned}$$

E a hipótese da igualdade das distribuições das condições de avaliação pode ser escrita por:

$$H_{GM} : \phi_{112} = \phi_{122} = \phi_{132} = \phi_{142}; \\ \phi_{212} = \phi_{222} = \phi_{232} = \phi_{242}; \quad \square$$

O objetivo (iii) que diz respeito à hipótese de interação entre condições de avaliação e grupos, pode ser formulada em termos do modelo

$$H_{IM} : \phi_{gtj} = \mu_j + \alpha_{gj} + \nu_{tj} \quad (2.5)$$

com as restrições

$$\sum_{j=1}^J \mu_j = 1 \\ \sum_{j=1}^J \alpha_{gj} = \sum_{g=1}^G \alpha_{gj} = 0 \\ \sum_{j=1}^J \nu_{tj} = \sum_{t=1}^T \nu_{tj} = 0$$

onde μ_j representa a média geral associada a j -ésima categoria de resposta e, α_{gj} é o efeito devido ao g -ésimo grupo e ν_{tj} é o efeito devido a t -ésima condição de avaliação, dentro da j -ésima categoria.

Se a hipótese sobre o ajuste do modelo (2.5) não for rejeitada, podemos formular as hipóteses H_{GM} e H_{CM} as quais implicam

$$H_{GM/IM} : \alpha_{1j} = \alpha_{2j} = \dots = \alpha_{Gj} = 0$$

para $j = 1, \dots, J$.

$$H_{CM/IM} : \nu_{1j} = \nu_{2j} = \dots = \nu_{Tj} = 0$$

para $j = 1, \dots, J$.

Caso a hipótese seja rejeitada, isto é, em pelos menos uma condição de avaliação os efeitos dos grupos não são os mesmos, as hipóteses H_{GM} e H_{CM} devem ser testadas dentro de cada condição de avaliação e de cada grupo, respectivamente.

Muitas outras funções de interesse podem ser formuladas através desta teoria. Uma delas é o modelo de "odds" proporcionais descrito por McCullagh (1980) e apresentado no capítulo 3. A adaptação deste modelo para a metodologia proposta por Grizzle,

Starmer & Koch (1969) é feita no capítulo 4. Uma outra importante função de interesse é apresentada a seguir.

2.4 Escores Médios para Respostas Ordinais

Uma situação de interesse particular são as respostas segundo uma escala ordinal. A Tabela 1.1 é um exemplo, pois a classificação segundo a severidade da doença de pele é feita do menor para o maior grau. Na grande maioria dos trabalhos práticos, a variável resposta apresenta ordenação natural. Para estes casos, segundo Koch *et al.* (1986), podemos definir escores médios das respostas e estudar sua variação entre os grupos e condições de avaliação de acordo com a metodologia anteriormente apresentada.

Definindo

$$\mu_{gt} = \sum_{j=1}^J m_j \phi_{gtj}$$

com respeito aos valores m_1, m_1, \dots, m_J , associados a cada uma das categorias, μ_{gt} representa o escore médio do g -ésimo grupo na t -ésima condição de avaliação.

As hipóteses para os objetivos estabelecidos agora são testadas em função dos escores médios μ_{gt} .

A hipótese da não existência de diferença entre o escore médio dos grupos é formulada através de

$$H_{GEM} : \mu_{1t} = \mu_{2t} = \dots = \mu_{Gt}$$

para $t = 1, \dots, T$. Para a hipótese da não existência de diferença entre o escore médio das condições de avaliação, temos

$$H_{CEM} : \mu_{g1} = \mu_{g2} = \dots = \mu_{gT}$$

para $g = 1, \dots, G$. A interação entre grupos e condições de avaliação pode ser formulada, por

$$H_{IEM} : \mu_{1t} - \mu_{1T} = \mu_{2t} - \mu_{2T} = \dots = \mu_{Gt} - \mu_{GT}$$

para $t = 1, \dots, T - 1$. Reparametrizando o modelo, esta hipótese pode ser testada a partir do modelo

$$H_{IEM}^* : \mu_{gt} = \mu + \alpha_g + \nu_t \quad (2.6)$$

com a restrição de que $\alpha_1 = 0$ e $\nu_1 = 0$ onde μ representa a média de referência do grupo 1 na condição 1 e α_g ($g = 2, \dots, G$) e ν_t ($t = 2, \dots, T$) representam respectivamente o incremento do g -ésimo grupo e da t -ésima condição de avaliação no escore médio μ_{gt} .

Quando o modelo (2.6) não é rejeitado, as hipóteses H_{GEM} e H_{CEM} são testadas verificando-se a igualdade dos $\alpha_g = 0$ ($g = 2, \dots, G$) e $\nu_t = 0$ ($t = 2, \dots, T$), respectivamente.

Capítulo 3

MODELAGEM DA DISTRIBUIÇÃO MARGINAL E ESTIMAÇÃO POR MÁXIMA VEROSSIMILHANÇA

O trabalho de Liang & Zeger (1986) apresenta um método de estimação que fornece estimativas consistentes dos parâmetros de regressão e das variâncias das estimativas sob fracas suposições sobre a forma da distribuição conjunta das observações. Este critério é a base para o desenvolvimento posterior dos critérios de Stram & Wei (1988), Ware, Lipsitz & Speizer (1988) e Stram, Wei & Ware (1988). Todos estes trabalhos propõem diferentes critérios para abordar a estrutura de correlação das observações na mesma unidade de investigação. Zeger (1988), comenta a relação entre o critério de análise proposto por Liang & Zeger (1986) com o trabalho de Stram, Wei & Ware (1988).

Este capítulo descreve o critério de análise apresentado no trabalho de Stram, Wei & Ware (1988). Na primeira seção a estrutura básica dos dados em estudos longitudinais apresentada na Tabela 1.4 é redefinida. Na seção 3.2 é descrito o modelo de “odds” proporcionais proposto por McCullagh (1980), que é utilizado para modelar a distribuição de probabilidade marginal em cada condição de avaliação. A sequência de passos para análise é brevemente citada na seção 3.3. As hipóteses para avaliar o padrão temporal e os objetivos listados na seção 1.4 são formuladas na seção 3.4. E, na última seção, é

apresentada a relação entre este método de análise com a proposta de Koch *et al.* (1977), descrito no capítulo anterior.

3.1 Redefinindo a Estrutura dos Dados

Nesta seção é redefinida a estrutura dos dados apresentada na Tabela 1.4 da seção 1.3. Segundo Ware, Lipsitz & Speizer (1985), os dados para a i -ésima unidade de investigação, $i = 1, \dots, N$, consistem dos vetores de observações $(\mathbf{y}_{it}, \mathbf{X}_{it})$ para $t = 1, \dots, T$, onde \mathbf{y}_{it} de dimensão $J \times 1$ é a realização do vetor $\mathbf{Y}_{it} = (Y_{it1}, \dots, Y_{itJ})'$, sendo Y_{itj} ($j = 1, \dots, J$) uma variável indicadora da classificação da i -ésima unidade de investigação na categoria j e $\mathbf{X}_{it} = \mathbf{x}_{it}$ é o vetor $p \times 1$, formado por variáveis que representam a estrutura dos grupos e por covariáveis quantitativas, que podem ser dependentes no tempo (variar nas diferentes condições de avaliação). Um caso típico de variável dependente no tempo, associando ao Exemplo 1.1, é a inclusão do hábito de fumar dos pacientes avaliado pelo número de cigarros fumados por dia, da seguinte maneira: 0—nenhum; 1—menos de 20 cigarros; 2—de 20 a 30 cigarros e 3— mais de 30 cigarros. Esta variável é dependente no tempo pois o fumante pode mudar seu hábito de fumar, diminuindo ou aumentando o número de cigarros, em diferentes meses.

Seja também

$$\delta_{it} = \begin{cases} 1, & \text{se } \mathbf{Y}_{it} \text{ e } \mathbf{X}_{it} \text{ são observados} \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

A variável indicadora δ_{it} serve para representar o processo de valores perdidos (“missing”) e é assumido que dado \mathbf{X}_{it} , \mathbf{Y}_{it} e δ_{it} são independentes, isto é, os valores perdidos ocorrem aleatoriamente. Para os dados dos Exemplos 1.1 e 1.2, δ_{it} assume somente o valor 1, pois todos os pacientes foram avaliados em todas as condições de avaliação. O processo de valores perdidos pode aqui ser dependente de \mathbf{X}_{it} , mas assume-se ser independente de \mathbf{Y}_{it} . A matriz $\mathbf{X} = (\mathbf{X}'_{1t}, \dots, \mathbf{X}'_{Nt})'$ de especificação do modelo é definida de forma a possuir posto completo p ($p \leq N$).

3.2 Modelo de “odds” Proporcionais para Probabilidades Marginais

Esta seção apresenta um critério de análise para variáveis respostas na escala ordinal. Este critério envolve métodos que assumem um modelo paramétrico para alguma função das probabilidades de realização de Y_{it} .

Seja $\xi_{jt}(\mathbf{x}_{it})$ a probabilidade de realização de Y_{itj} e $\gamma_{jt}(\mathbf{x}) = \sum_{k \leq j} \xi_{kt}(\mathbf{x}_{it})$ a probabilidade acumulada quando o vetor $\mathbf{X}_{it} = (X_{1it}, \dots, X_{pit})'$ tem o valor $\mathbf{x}_{it} = (x_{it1}, \dots, x_{itp})'$. Para satisfazer a condição que $0 \leq \gamma_{jt}(\mathbf{x}) \leq 1$ é utilizado o modelo de “odds” proporcionais

$$\gamma_{jt}(\mathbf{x}_{it}) = \phi(\lambda_{jt} - \mathbf{X}_{it}'\boldsymbol{\beta}_t) \quad (3.1)$$

onde $\phi(y) = e^y / (1 + e^y)$, λ_{jt} é o parâmetro de perturbação do modelo e $\boldsymbol{\beta}_t = (\beta_{1t}, \dots, \beta_{pt})'$ é o vetor de parâmetros de interesse associados a efeitos de grupos e de covariáveis e representa o efeito do vetor \mathbf{X}_{it} na classificação do i -ésimo indivíduo na t -ésima condição de avaliação. Neste tipo de modelo, a diferença entre logits acumulativos correspondentes para diferentes grupos é independente da categoria envolvida. Para este e demais detalhes na definição e uso deste modelo ver Cox (1970), McCullagh (1980), Agresti (1984) e Koch, Singer & Amara (1985). Na notação utilizada para ξ_{jt} e γ_{jt} não está presente o índice dos grupos, mas ele está implícito no vetor \mathbf{x}_{it} . Ou seja, as probabilidades definidas são para todos os G grupos.

A função $\phi(\cdot)$ é não decrescente. Esta característica aplicada a situações com categorias ordinais e ordenadas do menor grau em direção ao maior grau, faz com que $x_{i_{jt}}(\mathbf{x}_{it})$ aumente com x_{it} para $\beta_t > 0$. Para uma melhor compreensão são apresentados dois exemplos a seguir.

Exemplo 3.1 Considere o caso hipotético onde $p = 1$ e $J = 3$ para a t -ésima condição de avaliação. Considere que X_{it} assume somente os valores zero e um. A Tabela 3.1 apresenta as probabilidades acumuladas, segundo o modelo de “odds” proporcionais (3.1) para β_{1t} assumindo os valores +1 e -1, com $\lambda_{1t} = 1$ e $\lambda_{2t} = 2$.

Tabela 3.1 Probabilidades acumuladas baseadas no modelo de “odds” proporcionais para $p = 1$ e $J = 3$ com específicos valores de β_{1t} e λ_{jt} para $j = 1, 2$.

X_{it}	Valor de β_{1t}			
	+1		-1	
	$\lambda_{1t} = 1$	$\lambda_{2t} = 2$	$\lambda_{1t} = 1$	$\lambda_{2t} = 2$
0	0.7311	0.8808	0.7311	0.8808
1	0.5000	0.7311	0.8808	0.9241

Mantida a condição das categorias serem ordinais, quando $X_{it} = 1$ a probabilidade de classificação da unidade de investigação nas categorias 2 e 3 é maior para β_{1t} positivo. Para isto basta ver que a probabilidade de classificação na categoria 2 $\xi_{1t}(x_{it}) = 0.7311 - 0.5000$ é maior do que $\xi_{1t}(x_{it}) = 0.9241 - 0.8808$. O mesmo ocorrendo para a categoria 3. \square

Exemplo 3.2 Considere os dados do Exemplo 2.1 para o 3^o dia de avaliação com a inversão da ordem das categorias, ou seja, 1-ruim + regular, 2-bom e 3 excelente. Neste caso temos $J = 3$ e $p = 1$, com X_{it} igual a um para os pacientes que receberam o tratamento ativo e zero para os pacientes que receberam o tratamento placebo. A Tabela 3.2 apresenta as probabilidades acumuladas e relativas, segundo o modelo de “odds” proporcionais(3.1), para os valores ajustados $\hat{\beta}_1 = 1.5492$, $\hat{\lambda}_1 = 0.5775$ e $\hat{\lambda}_2 = 3.4061$, através do método proposto pelos autores e descrito na seção seguinte. As probabilidades relativas na Tabela 3.2 são as diferenças das probabilidades acumuladas entre as categorias para cada grupo estimados pelo modelo de “odds” proporcionais.

Tabela 3.2. Proporções acumuladas e relativas, baseadas no modelo de “odds” proporcionais(3.1) para pacientes submetidos a um ensaio de tratamento de pele avaliados após 3 dias.

Tratamento	(X_{it})	Categoria	Probabilidade Acumulada	Probabilidade Relativa
Ativo	(1)	1	0.2745	0.2745
		2	0.8649	0.5904
		3	1.0000	0.1351
Placebo	(0)	1	0.6405	0.6405
		2	0.9679	0.3274
		3	1.0000	0.0321

O valor de β_1 para este caso é positivo, indicando que a probabilidade (relativa) de classificação aumenta para as categorias maiores (2 e 3) a medida que a variável X_{it} cresce. \square .

Os valores de λ_{jt} para $j = 1, \dots, J$, também são denominados de pontos de corte ou “intercept” (ver McCullagh (1980)).

A formulação do modelo de “odds” proporcionais com sinal positivo no argumento da função, isto é

$$\gamma_{jt}(\mathbf{x}) = \phi(\lambda_{jt} + \mathbf{X}'_{it}\beta_t)$$

é feita por Ware, Lipsitz & Speizer (1988). Este modelo é aplicado no mesmo conjunto de dados analisados por Stram, Wei & Ware (1988). Os autores discutem as implicações da mudança de sinal e comparam os resultados obtidos com as estimativas fornecidas considerando as condições de avaliação independentes.

3.3 Estimação dos Parâmetros do Modelo

A proposta de Stram, Wei & Ware (1988) para respostas ordinais e ordenadas, consiste em maximizar a função de verossimilhança para cada condição de avaliação em separado, utilizando-se o modelo de “odds” proporcionais (3.1) para modelar as probabilidades marginais. Os parâmetros do modelo são assumidos serem específicos para cada condição de avaliação.

O log da função de verossimilhança para cada condição de avaliação é proporcional a

$$L(\lambda_t, \beta_t; \mathbf{Y}) = \sum_{i=1}^N \delta_{it} \sum_{j=1}^J Y_{itj} \{ \log [\phi(\lambda_{jt} - \mathbf{X}'_{it}\beta_t) - \phi(\lambda_{j-1,t} - \mathbf{X}'_{it}\beta_t)] \}, \quad (3.2)$$

com $\phi(\lambda_{0t} - \mathbf{X}'_{it}\beta_t) = 0$ e $\phi(\lambda_{J,t} - \mathbf{X}'_{it}\beta_t) = 1$.

Os parâmetros de regressão β_t , ($t = 1, \dots, T$), e λ_{jt} , ($j = 1, \dots, J-1$), segundo a proposta de Stram, Wei & Ware (1988), são estimados maximizando a função (3.2), isto é são os valores $\hat{\lambda}_t$ e $\hat{\beta}_t$ de λ_t e β_t que maximizam a função (3.2). Para cada condição de avaliação estimativas de β_t são obtidas sem a definição de um modelo paramétrico da dependência entre as observações repetidas na mesma unidade de investigação. Em contrapartida o estimador β_t é consistente se o modelo (3.1) é especificado corretamente.

No processo de estimação por máxima verossimilhança de β_t e λ_t a partir de (3.2) as equações obtidas são geralmente não lineares. O método iterativo de Newton-Raphson ou outro algoritmo de aproximação matemática, precisa ser usado para obter $\hat{\beta}_t$ e $\hat{\lambda}_t$.

Os autores usando o fato que assintoticamente o vetor composto das estimativas $\hat{\beta} = (\hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_T)$ de $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_T)$ possui distribuição multivariada com média β e matriz de covariância τ , sugerem uma estimativa da matriz de covariância, dada no apêndice B, que necessita da informação individual de cada unidade de investigação para ser estimada.

3.4 Testes de Ajuste do Modelo e de Hipóteses de Interesse

Testes para ajuste do modelo podem ser desenvolvidos a partir da diferença entre as frequências empíricas, fornecidas pela distribuição marginal da tabela de frequência, e pelos valores estimados pelo modelo (3.1). Assim, através dos valores observados a frequência empírica é dada por:

$$\tilde{\xi}_{jt}(\mathbf{x}_{it}) = \frac{\sum_{i=1}^N \delta_{it} Y_{itj} I(\mathbf{X}_{it} = \mathbf{x}_{it})}{\left[\sum_{i=1}^N \delta_{it} I(\mathbf{X}_{it} = \mathbf{x}_{it}) \right]}$$

onde $I(\cdot)$ é a função indicadora, e através do ajuste do modelo (3.1) as estimativas de $\xi_{jt}(\mathbf{x})$, são

$$\hat{\xi}_{tj}(\mathbf{x}) = \phi(\hat{\lambda}_{jt} - \mathbf{x}'\hat{\beta}_t) - \phi(\hat{\lambda}_{j-1,t} - \mathbf{x}'\hat{\beta}_t).$$

Os autores sugerem um teste de ajuste do modelo baseado na distribuição assintótica das diferenças $(\tilde{\xi}_{jt} - \hat{\xi}_{jt})$. Uma outra forma de testar o ajuste do modelo é pelo teste de χ^2 de Pearson.

O padrão temporal do vetor β pode ser avaliado usando a aproximação normal para a distribuição conjunta de suas estimativas.

Um procedimento para teste refere-se aos coeficientes de regressão associado a apenas uma regressora em todas as condições de avaliação. Se os $\beta_{g1} = \beta_{g2} = \dots = \beta_{gT} = \beta_g$ para $g = 1, \dots, G$ é natural estimar β_g por uma combinação linear do tipo $\beta_g^* = \sum_{t=1}^T c_t \beta_{gt}$ onde $\sum_{t=1}^T c_t = 1$. Um exemplo bastante simples é a média aritmética, neste caso todos os valores de c_t são iguais $1/T$. No entanto, o estimador $\tilde{\beta}_g$ de β_g^* com

peso $\mathbf{c} = (c_1, c_2, \dots, c_T)' = (\mathbf{e}'\hat{\tau}^{-1}\mathbf{e})^{-1}\hat{\tau}^{-1}\mathbf{e}$ onde $\mathbf{e} = (1 \dots 1)'$ de ordem $T \times 1$ e $\hat{\tau}$ é a estimativa da matriz de covariância τ , tem a menor variância assintótica dentro da classe dos estimadores lineares. O teste para verificar se $\tilde{\beta}_g = 0$ é dado por $\tilde{\beta}_g^* = \tilde{\beta}_g / (\mathbf{e}'\hat{\tau}^{-1}\mathbf{e})^{1/2}$.

Outro procedimento para teste da mesma hipótese formulada acima, envolve o problema de inferência estatística múltipla. Se $\beta_{gt} = 0$ as suas estimativas padronizadas $\tilde{\beta}_{gt} = \hat{\beta}_{gt} / \tilde{\tau}_{tt}^{1/2}$ possuem distribuição assintótica aproximadamente normal com média $\mathbf{0}$ e matriz de covariância $\tilde{\tau} = (\tilde{\tau}_{st})$ onde $\tilde{\tau}_{st} = \hat{\tau}_{st} / (\hat{\tau}_{ss}\hat{\tau}_{tt})^{1/2}$. Seja, agora o vetor $\mathbf{V} = (V_1, \dots, V_T)' \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \tilde{\tau})$. A hipótese que $\beta_{gt} = 0$ contra $\beta_{gt} \geq 0$ é rejeitada se $P[\text{máx } V_t > \text{máx } \beta_{gT}] \leq \alpha$, onde α é o nível de significância fixado. Esta comparação múltipla verifica simultaneamente se todas as hipótese do tipo $\tilde{\beta}_{gt} = 0$ para $t = 1, \dots, T$ são verdadeiras.

Pode-se usar também para o mesmo objetivo acima o procedimento de teste em múltiplos estágios descrito por Marcus (1976). Assuma que $\beta_{gt} \geq 0 \quad \forall t$. Seja $\beta_{g(1)}, \beta_{g(2)}, \dots, \beta_{g(T)}$ os valores ordenados de β_{gt} baseados na ordem de $\tilde{\beta}_{g1}^*, \tilde{\beta}_{g2}^*, \dots, \tilde{\beta}_{gT}^*$. Mais ainda, seja $\mathbf{V}^* = (V_1^*, \dots, V_T^*)' \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \tilde{\tau}^*)$, onde $\tilde{\tau}^*$ é a correspondente matriz obtida rearranjando as colunas e linhas de $\tilde{\tau}$, segundo a ordem de $\tilde{\beta}_{gt}$. A sequência de hipóteses nulas para serem testadas são formuladas por

$$H_t^* : \beta_{g(1)} = \dots = \beta_{g(t)} \quad (t = T, T-1, \dots, 1).$$

Rejeita-se H_t^* se $P[\text{max}_{1 \leq j \leq t} V_j^* > \tilde{\beta}_{gt}^*] \leq \alpha$.

Estes procedimentos podem ser usados para verificar se existe ou não tendência linear dos coeficientes de regressão nas diversas condições de avaliação. Seja $\eta_g = (\beta_{g2} - \beta_{g1}, \eta_2 = \beta_{g3} - \beta_{g2}, \dots, \eta_{T-1} = \beta_{gT} - \beta_{g,T-1})'$. Para estimar a tendência linear, no caso positiva, assume-se que $\eta_{gt} = \eta_g$ para alguma constante $\eta_g \geq 0$. Um estimador linear para testar $\eta_g = 0$ versus $\eta_g > 0$, é dado por $\mathbf{d}'\hat{\eta}_g$, onde $\eta_g = (\eta_{g1}, \dots, \eta_{g,T-1})'$ e $\mathbf{d} = ((\mathbf{e}'\hat{\lambda}^{-1}\mathbf{e})^{-1}\hat{\lambda}^{-1}\mathbf{e})$, com $\hat{\lambda} = \mathbf{A}\hat{\tau}\mathbf{A}'$ onde

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -1 & 1 \end{bmatrix}$$

de dimensão $(T-1) \times T$ e \mathbf{e} é o vetor de 1's de dimensão $(T \times 1)$. O valor crítico para verificar se $\eta_g = 0$ é dado por $\hat{\eta}_g^* = \hat{\eta}_g / (\mathbf{e}'\hat{\lambda}\mathbf{e})^{1/2}$.

As hipóteses acima testadas, também podem ser verificadas pelo uso da estatística de Wald apresentada no Apêndice A.5. A construção da matriz \mathbf{C} correspondente é feita no capítulo 4.

3.5 Conexão entre os Métodos de Koch, *et al* (1977) e Stram, Wei & Ware (1988)

Considerando o valor esperado dado pelo modelo (3.1), temos

$$\gamma_{jt}(\mathbf{x}) = \frac{e^{\lambda_{jt} - \mathbf{X}'_{it}\beta_t}}{1 + e^{\lambda_{jt} - \mathbf{X}'_{it}\beta_t}}$$

para $i = 1, \dots, N$ e $t = 1, \dots, T$.

Disto resulta que

$$\log \left[\frac{\gamma_{jt}(\mathbf{x})}{1 - \gamma_{jt}(\mathbf{x})} \right] = \lambda_{jt} - \mathbf{X}'_{it}\beta_t$$

isto é

$$\log \left[\frac{\gamma_{jt}(\mathbf{x})}{1 - \gamma_{jt}(\mathbf{x})} \right] = \mathbf{X}'_{it}\beta_t^* \tag{3.3}$$

com $\mathbf{X}'_{it}\beta_t^* = [1 \ -\mathbf{X}'_{it}]'$ e $\beta_t^* = [\lambda_{jt} \ \beta_t]'$.

O primeiro membro pode ser visto como um vetor de funções de interesse do vetor de parâmetros associado à tabela de contingência. Neste sentido a metodologia de Koch, *et al.* (1977) pode ser utilizada. Este assunto será retomado no capítulo 4, quando será feita a discussão e comparação dos métodos estudados.

Capítulo 4

APLICAÇÃO DAS METODOLOGIAS ESTUDADAS A DADOS REAIS

Neste capítulo as duas metodologias para análise de dados em estudos longitudinais com respostas categorizadas propostas por Koch *et al* (1977) e Stram, Wei & Ware (1988) apresentadas respectivamente nos capítulos 2 e 3, são aplicadas aos mesmos conjuntos de dados citados nos exemplos 1.1 e 1.2. Em seguida, são discutidas as vantagens e restrições de cada método, tanto do ponto de vista computacional como na facilidade de interpretação dos resultados.

4.1 Análise dos Dados do Exemplo 1.1

A Tabela 1.1 do Exemplo 1.1 é a forma condensada da Tabela C.1 apresentada no Apêndice C. Esta última tabela fornece os dados individuais das 72 unidades experimentais (pacientes) durante as 4 unidades de observação (dias de avaliação), conforme estrutura dos dados definida na seção 1.3 e ilustrada na Tabela 1.4.

No trabalho de Koch, *et al* (1986) este conjunto de dados foi analisado utilizando-se diversas funções de interesse. Neste trabalho é utilizada apenas a análise pelo modelo de “odds” proporcionais. O objetivo aqui é demonstrar o uso da técnica e comparar os

resultados com a metodologia proposta por Stram, Wei & Ware (1988).

4.1.1 Análise pelo Critério de Mínimos Quadrados Ponderados

Para acessarmos os objetivos comentados na seção 1.4 sobre o Exemplo 1.1, uma formulação das hipóteses é através da distribuição marginal de primeira ordem. Estas hipóteses são preferidas em vez de H_{GL} e H_{CL} definidas na seção 2.4, pelo fato de termos $L = J^T = 3^4 = 81$ perfis de resposta. Isto implica que obrigatoriamente pelo menos 45 perfis em cada grupo possuem valores amostrais nulos. Os valores amostrais nulos podem conduzir á singularidade na estimação da matriz de covariância das funções de interesse. Convém esclarecer aqui a opção por $J = 3$, já que no exemplo existem 4 categorias. Analisando a Tabela C.1 nota-se que a 4ª categoria (ruim) possui apenas dois pacientes do grupo placebo no 3º dia de avaliação e optou-se por incluir a 4ª categoria junto à 3ª categoria.

A Tabela 4.1 apresenta a distribuição marginal observada de primeira ordem calculada da seguinte maneira

$$\hat{\phi}_{gtj} = \sum_{i=1}^{36} \frac{Y_{gitj}}{36}$$

para $g = 1, 2$, $t = 1, 2, 3, 4$ e $j = 1, 2, 3$. Note que $\hat{\phi}_g$ pode ser expressa como uma função linear (\mathbf{A}_g) do vetor de parâmetros composto π_g , de dimensão (81×1) , com

$$\mathbf{A}_g = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_3 \otimes \mathbf{1}'_{27} \\ \mathbf{I}_3 \otimes \mathbf{1}'_9 \otimes \mathbf{1}'_3 \\ \mathbf{I}_3 \otimes \mathbf{1}'_3 \otimes \mathbf{1}'_9 \\ \mathbf{1}'_{27} \otimes \mathbf{I}_3 \end{bmatrix}$$

onde \mathbf{I}_k é a matriz identidade de ordem k e \otimes representa o produto direto.

Tabela 4.1 Distribuição marginal observada de primeira ordem dos pacientes num ensaio clínico para tratamento de doença de pele.

Tratamento	Categoria	Dia de Avaliação			
		3 ^o	7 ^o	10 ^o	14 ^o
Ativo	1	0.1389	0.3611	0.3611	0.5556
	2	0.5833	0.5278	0.5278	0.4167
	3	0.2778	0.1111	0.1111	0.0278
Placebo	1	0.0278	0.1111	0.2222	0.3055
	2	0.3333	0.6389	0.4167	0.6667
	3	0.6389	0.2500	0.3611	0.0278

As hipóteses H_{GM} e H_{CM} descritas na seção 2.4, podem ser diretamente formuladas bastando para isso estabelecer as respectivas funções de interesse F . Neste trabalho é utilizado o modelo de “odds” proporcionais para distribuições marginais conforme definido em Koch, *et al* (1986), assim temos

$$F_{gtk} = \ln \frac{\sum_{j \leq k} \phi_{gtj}}{\sum_{j > k} \phi_{gtj}}$$

para $g = 1, 2$, $t = 1, 2, 3, 4$, $j = 1, 2, 3$ e $k = 1, 2$.

O vetor de funções de interesse

$$F = (F_{111}, F_{112}, F_{121}, \dots, F_{241}, F_{242})'$$

de dimensão (16×1) pode ser computado pelas seguintes operações matriciais

$$F = A_2 \ln(A_1 \phi),$$

onde $\phi = (\phi_{111}, \phi_{112}, \phi_{113}, \dots, \phi_{241}, \phi_{242}, \phi_{243})'$ é o vetor (24×1) das probabilidades marginais de primeira ordem e as matrizes A_1 e A_2 são assim definidas:

$$A_1 = I_8 \otimes B$$

onde I_8 é a matriz identidade de ordem 8 e

$$B = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$A_2 = I_{16} \otimes (1 \ -1).$$

De acordo com os resultados do Apêndice A.4, a matriz de covariância do vetor de funções \mathbf{F} é dado por

$$\begin{aligned} \mathbf{V}_{\mathbf{F}} &= \mathbf{H}\mathbf{V}_{\phi}\mathbf{H}' \\ &= \mathbf{A}_2\mathbf{D}_{\mathbf{a}_1}^{-1}\mathbf{A}_1\mathbf{V}_{\phi}\mathbf{A}_1'\mathbf{D}_{\mathbf{a}_1}^{-1}\mathbf{A}_2' \end{aligned}$$

onde $\mathbf{V}_{\phi} = \mathbf{A}_0\mathbf{V}_{\pi}\mathbf{A}_0'$ com $\mathbf{A}_0 = \mathbf{I}_2 \otimes \mathbf{A}_g$ para \mathbf{A}_g dado acima e \mathbf{V}_{π} dado no Apêndice A.2.

A hipótese que diz respeito ao objetivo (iii), pode ser formulada a partir do ajuste do modelo

$$H_{IF} : F_{gik} = \mu_k + \alpha_g + \nu_t$$

com $\sum_{g=1}^2 \alpha_g = 0$ e $\sum_{t=1}^4 \nu_t = 0$, onde μ_k representa o logito médio associado a k -ésima categoria de resposta, α_g é o efeito do g -ésimo grupo e ν_t é o efeito da t -ésima condição de avaliação. Desta maneira temos:

$$E_{\mathbf{A}}(\mathbf{F}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$$

onde

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & -1 & -1 & -1 \\ 0 & 1 & 1 & -1 & -1 & -1 \\ 1 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ 0 & 1 & -1 & -1 & -1 & -1 \end{bmatrix}$$

e

$$\boldsymbol{\beta} = (\mu_1, \mu_2, \alpha_1, \nu_1, \nu_2, \nu_3)'$$

O teste da hipótese H_{IF} (objetivo (iii)), através da estatística de Wald $Q_W = 10.69$ com 10 graus de liberdade, é não significativo com $p = 0.3822$. O modelo neste caso não é rejeitado. Isto significa que a resposta dos pacientes aos tratamentos ativo e placebo, manteve o mesmo comportamento nos 4 dias de avaliação. As estimativas de mínimos quadrados ponderados para o vetor $\boldsymbol{\beta}$ e sua matriz de covariância estimada obtidos conforme Apêndice A.5, são

$$\mathbf{b} = (-1.2254 \ 1.4151 \ 0.6323 \ -1.4008 \ 0.2683 \ 0.1523)'$$

e

$$V(\mathbf{b}) = 10^{-2} \times \begin{bmatrix} 3.60 & 1.46 & -0.09 & 1.26 & 0.01 & 0.04 \\ 1.46 & 3.57 & 0.36 & -0.86 & 0.13 & -0.06 \\ -0.09 & 0.36 & 2.58 & -0.48 & 0.19 & -0.03 \\ 1.26 & -0.86 & -0.48 & 3.11 & -0.92 & 0.29 \\ 0.01 & 0.13 & 0.19 & -0.92 & 2.05 & -0.68 \\ 0.04 & -0.06 & -0.03 & 0.29 & -0.68 & 1.77 \end{bmatrix}$$

As hipóteses referentes aos objetivos (i) e (ii) são formuladas com base no modelo ajustado.

Para a hipótese de igualdade de efeito de tratamento ($\alpha_1 = 0$), temos

$$H_{GF} : \mathbf{C}\boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$$

com $\mathbf{c}' = [0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0]$. A estatística de Wald $Q_C = 15.52$ com 1 grau de liberdade, conduz a rejeição de H_{GF} com $p < 0.0001$, indicando que o logito esperado é maior para pacientes que receberam o tratamento ativo do que aqueles que receberam o tratamento placebo, ou seja, os pacientes após receberem o tratamento ativo apresentaram melhoria no estado de pele.

A hipótese de igualdade de efeito nos 4 dias de avaliação $\nu_1 = \nu_2 = \nu_3 = 0$ é dada por:

$$H_{CF} : \mathbf{C}\boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$$

$$\text{com } \mathbf{C} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

O teste da hipótese H_{CF} pela estatística $Q_C = 67.73$ com 3 graus de liberdade é significativo com $p < 0.0001$. Isto significa que o logito médio é diferente em pelo menos uma das condições de avaliação.

Os valores observados e preditos do vetor \mathbf{F} são fornecidos na Tabela C.1.a do apêndice C e na Tabela C.1.b estão os valores estimados da distribuição marginal de primeira ordem, com o uso dos valores preditos do vetor \mathbf{F} .

4.1.2 Modelagem da Distribuição Marginal e Estimação por Máxima Verossimilhança

Modelando a distribuição marginal de primeira ordem através do modelo de “odds” proporcionais apresentado na seção 3.2 e considerando o vetor \mathbf{X}_{it} formado pela variável X assumindo valor 1 para os pacientes que receberam o tratamento ativo e 0 para os pacientes que receberam o tratamento placebo, a Tabela 4.2 fornece as estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros de regressão, para cada condição de avaliação dos dados da Tabela C.1.

Tabela 4.2 Estimativa(Desvio Padrão) dos coeficientes de regressão para os 4 dias de avaliação.

Coeficientes	Dias da Avaliação			
	3	7	10	14
$\hat{\lambda}_{1t}$	-3.3200(0.5609)	-1.9049(0.4265)	-1.4822(0.3850)	-0.7805(0.3528)
$\hat{\lambda}_{2t}$	-0.4884(0.3497)	1.0172(0.3540)	0.7054(0.3428)	3.1778(0.7349)
$\hat{\beta}_{1t}$	-1.4613(0.4968)	-1.2738(0.5019)	-1.0304(0.4612)	-0.9806(0.4835)

Os parâmetros λ_{1t} e λ_{2t} são os coeficientes lineares associados a categoria 1 e categoria 1+2, respectivamente e β_{1t} representa o efeito do tratamento ativo no controle da doença de pele. As estimativas dos coeficientes β_{1t} são negativas, isto quer dizer que a medida que cresce a variável X a tendência é classificar o indivíduo nas primeiras categorias. Isto é, o inverso do que ocorreu no Exemplo 3.1 onde inverteu-se a ordem das categorias.

Usando este critério de análise, os coeficientes estimados para o tratamento quando exponencializados fornecem os “odds” relativos dos pacientes que receberam o tratamento ativo com relação aos pacientes do tratamento placebo. Assim, os pacientes que receberam o tratamento ativo após 3 dias são 0.2319 (igual $\exp(\hat{\beta}_{11}) = \exp(-1.4613)$) vezes maior de serem classificados com estado de pele regular + ruim (categoria 3) ou não excelente (categoria 2+3), comparados com os pacientes que receberam o tratamento placebo. Ou seja os pacientes no terceiro dia de avaliação tendem a melhorar o seu estado de pele com o tratamento ativo.

A partir dos valores preditos da distribuição marginal de primeira ordem fornecidos na Tabela 4.3, juntamente com os valores observados fornecidos na Tabela 4.1, pode-se construir o teste de ajuste do modelo.

Tabela 4.3 Valores preditos da distribuição marginal de primeira ordem através do modelo de “odds” proporcionais usando o método de Stram, Wei & Ware (1988)

Tratamento	Categoria	Dias da Avaliação			
		3	7	10	14
Ativo	1	0.1349	0.3473	0.3890	0.5499
	2	0.5908	0.5608	0.4612	0.4347
	3	0.2743	0.0919	0.1498	0.0154
Placebo	1	0.0349	0.1296	0.1851	0.3142
	2	0.3454	0.6048	0.4843	0.6458
	3	0.6197	0.2656	0.3306	0.0400

A verificação do ajuste do modelo pela estatística χ^2 de Pearson para as 4 condições de avaliação são respectivamente, $\chi_3^2 = 0.0981$ ($p = .9988$), $\chi_7^2 = 0.4315$ ($p = .9798$), $\chi_{10}^2 = 1.4871$ ($p = .8289$), e $\chi_{14}^2 = 0.5545$ ($p = .9678$), com 4 graus de liberdade cada um. Estes resultados sugerem uma forte evidência de ajuste do modelo.

Usando o resultado citado no Apêndice B, a estimativa da matriz de covariância do vetor $\hat{\beta} = (\hat{\beta}_{11}, \hat{\beta}_{12}, \hat{\beta}_{13}, \hat{\beta}_{14})' = (-1.4613 \ -1.2738 \ -1.0304 \ -0.9806)'$, é igual.

$$\hat{\tau} = \begin{bmatrix} 0.2468 & 0.0561 & 0.1391 & 0.0454 \\ 0.0561 & 0.2519 & 0.0785 & 0.0717 \\ 0.1391 & 0.0785 & 0.2127 & 0.0506 \\ 0.0454 & 0.0717 & 0.0506 & 0.2338 \end{bmatrix}$$

A seguir são feitos os testes descritos no capítulo anterior. Formulando a hipótese

$$H_L : \beta_{12} - \beta_{11} = \beta_{13} - \beta_{12} = \beta_{14} - \beta_{13} = \eta$$

para verificar se há tendência linear ao longo das condições de avaliação, o estimador $\hat{\eta} = 0.1856$, com $\hat{\eta}^* = 1.1386$ ($p = 0.2548$). Neste caso não rejeitamos a hipótese de igualdade dos β_{1t} ($t = 1, \dots, 4$). Isto é, a resposta dos pacientes aos tratamentos ativo e placebo manteve o mesmo comportamento durante os 4 dias de avaliação. Este teste está ligado ao objetivo(iii), da seção 1.4.

Com base no resultado acima podemos testar se os coeficientes são nulos, isto é, se os dois tratamentos são iguais (objetivo (i)). O estimador linear $\tilde{\beta} = -1.1667$, com $\tilde{\beta}^* = -3.4724$ ($p = 0.0006$). O “odds” dado em função de $\tilde{\beta}$ ($\exp(-1.1667) = 0.3114$), fornece a relação média entre os pacientes que receberam o tratamento ativo de serem classificados como não excelente e os pacientes que receberam o tratamento placebo.

Como referido no capítulo anterior podemos fazer uso da estatística de Wald para testar as hipóteses. Para a hipótese de igualdade de resposta em todas as condições de avaliação da forma

$$H_C : C\beta = 0$$

com

$$C = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix},$$

temos $Q_C = 1.3565$ ($p = .7176$) com 3 graus de liberdade. Neste caso não rejeitamos a hipótese de igualdade de respostas em todas as condições de avaliação. Com $C = I_4$ podemos testar a hipótese que os coeficientes são iguais a zero. Temos que $Q_C = 13.4143$ ($p = 0.0094$) com 4 graus de liberdade. Neste caso rejeitamos a hipótese, isto é, pelo menos um coeficiente é diferente de zero. Usando as duas estatísticas acima as conclusões foram as mesmas.

4.2 Análise do Dados do Exemplo 1.2

A Tabela 4.3 apresenta a distribuição marginal observada de primeira ordem da Tabela 1.2, calculada da mesma forma como anteriormente na análise do Exemplo 1.1. Para este conjunto de dados o critério de mínimos quadrados ponderados não pode ser usado, pois a matriz de covariância do vetor de funções F , como definido anteriormente, é singular, devido ao pequeno número de pacientes submetidos à técnica cirúrgica AER. No entanto, no Apêndice D é demonstrada a aplicação desta técnica utilizando-se apenas os grupos 1 e 2 da Tabela 1.2 citada no Exemplo 1.2., que de certa forma pode ser vista como uma função de interesse.

Tabela 4.3 Distribuição marginal observada de primeira ordem dos pacientes submetidos a uma das 3 técnicas cirúrgicas, em 3 condições de avaliação

Técnica Cirúrgica	Categoria	Condição de Avaliação		
		0	1	3
1	1	0.1053	0.3684	0.3158
	2	0.4211	0.4737	0.5263
	3	0.4735	0.1579	0.1579
2	1	0.0625	0.6250	0.8125
	2	0.6875	0.3125	0.1250
	3	0.2500	0.0625	0.0625
3	1	0.2308	0.8462	0.7692
	2	0.3077	0.0769	0.1538
	3	0.4615	0.0769	0.0769

No cálculo dos valores da Tabela 4.3, os pacientes classificados na categoria 0 estão incluídos à categoria 1, devido a sua baixa frequência observada.

Pela análise proposta por Stram, Wei & Ware (1988), as estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros de regressão são dadas na Tabela 4.4, para cada condição de avaliação, considerando a categoria ocupada pelo paciente na condição de avaliação 0 (antes da cirurgia) como covariável.

Tabela 4.4 Estimativa(desvio padrão) dos coeficientes de regressão para as 2 condições de avaliação dos dados da Tabela C.2

Coeficiente	Condição de Avaliação	
	1	3
$\hat{\lambda}_{1t}$	1.7432(1.2771)	1.3126(1.2384)
$\hat{\lambda}_{2t}$	3.7389(1.3574)	3.3144(1.3168)
$\hat{\beta}_{1t}$	2.1074(0.8921)	1.7613(0.7970)
$\hat{\beta}_{2t}$	1.1123(0.9232)	-0.2689(0.9180)
$\hat{\beta}_{3t}$	0.0469(0.4634)	0.0727(0.4729)

Os parâmetros λ_{1t} e λ_{2t} são os coeficientes lineares das categorias 1 e 1+2, respectivamente e β_{1t} e β_{2t} representam, respectivamente, o efeito das técnicas cirúrgicas 1

e 2 com relação a técnica cirúrgica 3 e β_{3t} é o efeito da categoria ocupada pelo paciente antes da cirurgia.

A verificação do ajuste do modelo pela estatística de Pearson é $\chi_1^2 = 2.0815$ ($p = 0.9120$) e $\chi_3^2 = 1.6589$ ($p = 0.9483$), fornecendo uma forte evidência de ajuste do modelo.

O "odds" para $\hat{\beta}_{11}$ ($\exp(2.1074) = 8.2268$) fornece a relação entre os pacientes submetidos a técnica cirúrgica 1 de serem classificados nas categorias 2 e/ou 3 com os pacientes da técnica 3.

A matriz de covariância entre as condições de avaliação para os coeficientes dos grupos 1 e 2 são respectivamente,

$$\hat{\tau}_1 = \begin{bmatrix} 0.5979 & 0.0330 \\ 0.0330 & 0.8523 \end{bmatrix}$$

e

$$\hat{\tau}_2 = \begin{bmatrix} 0.6352 & 0.4079 \\ 0.4079 & 0.8427 \end{bmatrix}.$$

O teste da tendência linear dos grupos 1 e 2 respectivamente são $\tilde{\eta}_1 = -0.3481$ com $\tilde{\eta}_1^* = -0.2942$ ($p = 0.7686$) e $\tilde{\eta}_2 = -1.3812$ com $\tilde{\eta}_1^* = -1.6974$ ($p = 0.0896$). Neste caso, ambas as hipóteses não são rejeitadas. Isto é, os grupos possuem o mesmo comportamento nas duas condições de avaliação.

Para este caso temos respectivamente para os grupos 1 e 2: $\tilde{\beta}_1 = 1.9662$ com $\tilde{\beta}_1^* = 3.2439$ ($p = 0.0012$) e $\tilde{\beta}_2 = 0.6381$ com $\tilde{\beta}_2^* = 0.8549$ ($p = 0.3926$). Isto significa que ao nível de 5% de probabilidade a técnica DAPE tende a classificar os pacientes nas categorias maiores do que a técnica AER, sob o aspecto clínico conclui-se que a técnica AER é melhor, considerando-se apenas a variável analisada.

A estatística de Wald para testar

$$H_{L_1} : \beta_{11} = \beta_{12}$$

é igual a $Q_C = 0.0865$ ($p = 0.7686$) com 1 grau de liberdade. Para a hipótese

$$H_{L_2} : \beta_{21} = \beta_{22},$$

temos $Q_C = 2.8813$ ($p = 0.0896$) com 1 grau de liberdade. As duas hipóteses acima são formuladas na forma $C\beta$ com $c' = [1 - 1]$. Isto significa que não rejeitamos a hipótese de igualdade do efeito de grupo nas condições de avaliação. Testando agora a hipótese que

$$H_{G_p} : \beta_{g1} = \beta_{g2} = 0$$

para $g = 1, 2$, tem-se respectivamente $Q_C = 10.6096$ ($p = 0.0050$) e $Q_C = 3.6122$ ($p = 0.1643$) com 2 graus de liberdade para $C = I_2$. A hipótese H_{G_1} é rejeitada, isto significa que a probabilidade de classificação dos pacientes nas categorias 2 e/ou 3 é maior para a técnica cirúrgica DAPE do que para a técnica AER, que reflete a conclusão anterior.

Podemos testar se o efeito dos grupos 1 e 2 é o mesmo para cada condição de avaliação. Formulando a hipótese

$$H_G : \beta_{1t} = \beta_{2t}$$

para $t = 1, 2$, resulta respectivamente $Q_C = 0.0828$ ($p = 0.4068$) e $Q_C = 2.4317$ ($p = 0.1189$) com 1 grau de liberdade. Ou seja, as técnicas DAPE e DPS não foram estatisticamente diferentes, o mesmo pode ser dito para as técnicas DPS e AER.

4.3 Comparação dos Métodos de Koch, *et al* (1977) e Stram, Wei & Ware (1988)

Iniciamos a comparação com a metodologia de Koch, *et al.* (1977). Considerando que temos J categorias e T unidades de observação, a menos que J e T sejam pequenos, o número de possíveis perfis de resposta $L = J^T$ torna-se elevado. No Exemplo 1.1, temos 256 perfis para apenas 36 pacientes em cada grupo. A dificuldade encontrada neste caso é a manipulação da tabela de contingência que, além de obrigatoriamente haver zeros amostrais, dificultam as operações matriciais envolvidas para o cálculo das estimativas para π e V_π . Koch, *et al* (1977) faz algumas considerações para reduzir o efeito de tabelas de grandes dimensões e com zeros amostrais. Nos dados aqui analisados utilizou-se uma função da distribuição marginal de primeira ordem, como sugerido pelo autor, para evitar este problema.

Uma dificuldade decorrente do número de perfis elevado associado com uma pequena amostra de unidades de investigação, ocorreu na aplicação desta metodologia para o Exemplo 1.2. Pelos dados levantados, tem-se que a matriz de covariância do vetor de funções de interesse F segundo o modelo de "odds" proporcionais, é singular. Isto inviabilizou a aplicação da metodologia para o conjunto de dados citado. No entanto, esta proposta é flexível para diferentes modelos formulados através de funções de interesse. As operações matriciais envolvidas podem ser resumidas numa combinação de transformações lineares, exponenciais e logarítmicas descritas no Apêndice A.4. No caso do Exemplo 1.2, a análise apresentada no Apêndice D pode ser vista como uma função linear do vetor de

parâmetros associado à Tabela 1.2.

Outra característica desta metodologia é a necessidade de estratificação da amostra em subgrupos que são homogêneos com respeito aos valores dos fatores de classificação e a estrutura de dados "missing". Neste sentido, o método requer a conversão de variáveis contínuas em variáveis categóricas e a desconsideração da unidade de investigação que possui pelo menos um valor "missing". Uma estratégia para incorporação das unidades de investigação com valores perdidos é fornecida por Stanish, Gillings & Koch (1978).

O método de Stram, Wei & Ware (1988) pode ser usado para conjuntos de dados com valores "missing", supondo que, dado os fatores, o processo de valores "missing" é independente da resposta. Laird (1988) comenta este aspecto comparativamente aos métodos que consideram um modelo paramétrico para a dependência entre as condições de avaliação. Nos Exemplos 1.1 e 1.2 analisados, considerou-se somente as unidades de investigação que foram avaliadas em todas as unidades de observação. No caso do Exemplo 1.2, desprezou-se 46 unidades de observação com valores "missing" em uma unidade de observação. Esta informação perdida pode ser incorporada melhorando as estimativas do vetor de coeficientes de regressão em cada unidade de observação.

Este método utiliza processos iterativos para maximizar a função de verossimilhança em cada unidade de observação. Uma dificuldade surge na escolha do valor inicial das estimativas do vetor de parâmetros. Em todas as análises, frequentemente ocorria na primeira e/ou segunda iteração incrementos que invertiam a ordem dos valores de λ_j , $j = 1, \dots, J - 1$. Nestes casos, havia necessidade de corrigir os valores iniciais. Algoritmos que permitem a incorporação de restrições nos λ_{jt} evitariam esta dificuldade. Outra dificuldade decorrente do critério de estimação sugerido pelos autores é a verificação do ajuste do modelo utilizado. Os testes do ajuste do modelo são feitos para cada unidade de observação independentemente, dificultando uma conclusão global no caso, por exemplo, de haver somente um modelo que não se ajusta aos dados. Uma sugestão de teste global para ajuste do modelo é apresentada em Koch, Singer & Amara (1985).

Outra característica deste método é a possibilidade de uso de covariáveis quantitativas.

Ambos os métodos usam resultados assintóticos. Para pequenas amostras, Zeger (1988) comenta que para baixas frequências por categoria o método de Koch, *et al.* (1977) produz pobres estimativas das probabilidades e a estimativa de sua variância piora mais rapidamente. O trabalho de Paik (1988) estuda a performance do método de Stram, Wei & Ware (1988) para pequenas amostras e sugere uma nova estimativa do vetor de parâmetros para superar o viés da estimativa sugerida pelos autores.

No que diz respeito a interpretação dos resultados, na proposta de Koch, *et al.* (1977) ela está associada à parametrização utilizada, que pode refletir diretamente os

objetivos do estudo. No método de Stram, Wei & Ware (1988) a interpretação fica limitada ao modelo de regressão utilizado.

O valor p correspondente ao teste de hipótese nas duas metodologias é comparativamente muito próximo, indicando que os dois métodos de análise são semelhantes para n_g grande.

4.4 Programas Computacionais Desenvolvidos

Os cálculos processados neste trabalho, foram computados através de programas desenvolvidos para tal finalidade e estão implementados na forma de “macros” dentro do módulo CM do SOC. Estes programas se encontram disponíveis no NTIA/EMBRAPA.

Os programas servem para quaisquer valores de G , p e J (número de grupos, número de covariáveis e número de categorias, respectivamente) e utilizam o modelo de “odds” proporcionais para modelagem da distribuição marginal. As estimativas de máxima verossimilhança para o método de Stram, Wei & Ware (1988) são obtidas pelo método iterativo de Newton-Raphson.

Todas as hipóteses formuladas nas seções 2.3 e 3.4, podem ser testadas com o uso dos programas, bastando para isto especificar corretamente a matriz C citada no Apêndice A.5. Para o método de Koch, *et al.* (1977), há necessidade de especificação da matriz X .

Para outros modelos ou funções de interesse, há necessidade de adaptação das rotinas programadas somente para o método de Stram, Wei & Ware (1988).

A forma de entrada dos dados e outros artifícios no uso dos programas são fornecidos no vídeo do microcomputador durante a execução. Maiores detalhes podem ser obtidos com o autor.

4.5 Conclusão

Ambos os métodos são de uso restrito para pequenos valores amostrais por categoria. Embora o critério por máxima verossimilhança possa ser utilizado, suas estimativas são viesadas de acordo com o estudo de Paik (1988).

No método de Stram, Wei & Ware (1988) não há definição da distribuição entre as condições de avaliação, isto conduz a estimativas dos parâmetros em cada condição de avaliação que melhoram o teste de ajuste do modelo (ver também resultados em Landis, *et al* (1988)), mas por outro lado não permite o estudo do objetivo(ii) da secção 1.4, que diz respeito a comparação das condições de avaliação.

Considerando os casos onde tem-se pequeno número de grupos e condições de avaliação e um tamanho amostral razoável para cada categoria, ambos os métodos apresentam bons resultados.

Quando covariáveis são utilizadas, a proposta de Stram, Wei & Ware (1988) é mais adequada, além de incorporar a informação correspondente às unidade de investigação com valores "missing". Na proposta de Koch, *et al.* (1977) pode-se incorporar covariáveis na matriz X , que obrigatoriamente deve possuir a mesma dimensão das funções de interesse. Em resumo, o método proposto por Stram, Wei & Ware é adequado quando o enfoque principal da análise é a regressão.

Testes devem ser estudados para acessar às informações existentes nos parâmetros λ_{jt} , que no trabalho original dos autores não foram enfocados.

Capítulo 5

ANÁLISE DO CONJUNTO DE DADOS DO EXEMPLO 1.3

Em muitos trabalhos que surgem na prática não dispomos da informação individual em cada unidade de observação, de acordo com a estrutura definida na seção 1.3. No caso do experimento com a cultura do pepino, citado no Exemplo 1.3, as unidades de investigação constituídas pelas parcelas (unidade de área na qual é alocado o respectivo tratamento) são acompanhadas durante o ciclo produtivo da cultura, colhendo-se os frutos em diferentes datas (unidades de observação). Embora a unidade de investigação seja a parcela, a variável de interesse é o número de frutos produzidos os quais são classificados segundo uma escala de interesse. Nesta situação, a estrutura básica de dados do planejamento longitudinal apresentada na Tabela 1.4 não é satisfeita, pois para cada unidade de observação (data de colheita) tem-se um vetor de respostas que, exceto em restritos casos amostrais cuja a produção é classificada em apenas uma categoria, supõe-se que seus elementos sejam diferentes de zero.

Numa forma mais geral, a estrutura da tabela 1.4 para cada unidade de investigação numa específica unidade de observação, pode ser vista sob o enfoque probabilístico como sendo um vetor de respostas com massa concentrada em apenas uma categoria. No caso do experimento com a cultura do pepino a massa é distribuída em todas as categorias de respostas, mantendo a restrição $\sum_{j=1}^J Y_{gitj} = 1$.

Nesta nova estrutura dos dados, tanto a metodologia proposta por Koch, *et al* (1977) e Stram, Wei & Ware (1988) não são diretamente aplicáveis. O método de Koch, *et al* (1977) não pode ser aplicado pelo fato de não termos a classificação da unidade de investigação (parcela) em uma única categoria em cada unidade de observação, impossibilitando a reestruturação das unidades de investigação em seus respectivos perfis de respostas.

Por outro lado, a proposta de Stram, Wei & Ware (1988) pode ser parcialmente aplicada. Assumindo que dada a colheita semanal o número de frutos é conhecido, pode-se estimar o vetor de parâmetro de regressão em cada condição de avaliação (data de colheita) através da maximização da função de verossimilhança associada à tabela de contingência, supondo o modelo probabilístico produto multinomial. A restrição do uso desta proposta está no cálculo da covariância entre os vetores dos parâmetros de regressão para as T condições de avaliação pelo mesmo fato de não haver informação individual.

5.1 Adaptação do Método de Stram, Wei & Ware (1988) para a Análise

Uma sugestão para análise deste conjunto de dados, pode ser assim descrita. Inicialmente é obtida uma estimativa do vetor de parâmetros específico para cada condição de avaliação, modelando-se as probabilidades marginais pelo modelo de “odds” proporcionais conforme sugerido por Stram, Wei & Ware (1988). Após, a matriz de covariância das estimativas dos parâmetros de regressão entre as condições de avaliação é obtida utilizando-se as repetições do experimento.

De posse das estimativas do vetor de parâmetros e de uma estimativa de sua variância, pode-se testar hipóteses de interesse. Tanto os testes sugeridos por Stram, Wei & Ware (1988) quanto a estatística de Wald, podem ser utilizados.

Neste processo de estimação citado acima, a estrutura dos tratamentos está representada por duas variáveis fictícias. Aqui definidas da seguinte forma: $\mathbf{x}_{it} = (1, 0)'$, $\mathbf{x}_{it} = (0, 1)'$ e $\mathbf{x}_{it} = (0, 0)'$ para as densidades de plantio 20 000, 40 000 e 80 000 plantas por hectare, respectivamente. E as categorias 2 e 3 foram reunidas numa categoria só.

As estimativas de máxima verossimilhança do vetor de parâmetros de regressão, segundo o modelo de “odds” proporcionais para os dados citados no Exemplo 1.3, são dadas nas Tabelas 5.1, 5.2 e 5.3 para as repetições 1, 2 e 3, respectivamente.

Tabela 5.1 Estimativa(Desvio Padrão) dos coeficientes de regressão para as 3 condições de avaliação dos dados da Tabela 1.3, para a repetição 1.

Coeficiente	Condições de Avaliação		
	1	2	3
$\hat{\lambda}_{1t}$	0.4496(0.1187)	0.3909(0.1127)	0.0890(0.1255)
$\hat{\lambda}_{2t}$	1.1632(0.1277)	0.9704(0.1187)	0.6475(0.1293)
$\hat{\lambda}_{3t}$	1.4671(0.1342)	1.3644(0.1265)	1.1646(0.1377)
$\hat{\beta}_{1t}$	-0.3193(0.2102)	-0.7253(0.1944)	-1.0424(0.2332)
$\hat{\beta}_{2t}$	0.4386(0.1819)	0.0273(0.1913)	0.0235(0.1949)

Tabela 5.2 Estimativa(Desvio Padrão) dos coeficientes de regressão para as 3 condições de avaliação dos dados da Tabela C.3.II, para a repetição 2.

Coeficiente	Condições de Avaliação		
	1	2	3
$\hat{\lambda}_{1t}$	-0.0867(0.1253)	0.3521(0.1237)	0.0189(0.1315)
$\hat{\lambda}_{2t}$	0.5641(0.1281)	0.7063(0.1265)	0.4055(0.1330)
$\hat{\lambda}_{3t}$	0.8807(0.1323)	1.0722(0.1319)	0.8832(0.1386)
$\hat{\beta}_{1t}$	-1.0948(0.2238)	-0.7982(0.2234)	-0.7473(0.2238)
$\hat{\beta}_{2t}$	-0.7240(0.1873)	-0.5357(0.1841)	-0.7267(0.1990)

Tabela 5.3 Estimativa(Desvio Padrão) dos coeficientes de regressão para as 3 condições de avaliação dos dados da Tabela C.3.III, para a repetição 3.

Coeficiente	Condições de Avaliação		
	1	2	3
$\hat{\lambda}_{1t}$	0.1541(0.1225)	0.4843(0.1175)	0.3456(0.1273)
$\hat{\lambda}_{2t}$	0.8671(0.1288)	1.0928(0.1261)	0.7205(0.1308)
$\hat{\lambda}_{3t}$	1.1511(0.1349)	1.4968(0.1360)	1.1776(0.1393)
$\hat{\beta}_{1t}$	-0.6651(0.2216)	-0.4570(0.1970)	-0.7817(0.2193)
$\hat{\beta}_{2t}$	-0.4511(0.2078)	-0.7388(0.2276)	-0.5399(0.2362)

Os parâmetros λ_{jt} ($j = 1, 2, 3$) das 3 tabelas anteriores representam respectivamente o coeficiente linear ligado as categorias 1, 1+2 e 1+2+3, respectivamente. Os parâmetros β_{gt} ($g = 1, 2$) correspondem ao efeito do respectivo grupo comparativamente ao grupo 3. Os coeficientes negativos significam que a probabilidade de classificação dos frutos nas primeiras categorias é menor para o grupo 3 do que para os grupos 1 e 2.

Os testes para ajuste do modelo para cada condição de avaliação nas 3 repetições fornecida pela estatística χ^2 , tiveram o maior valor 9.8730 com $p = 0.3609$. Isto demonstra um bom ajuste do modelo de "odds" proporcionais. Aqui os testes do ajuste do modelo foram feitos em cada condição de avaliação. Uma sugestão de teste global para ajuste do modelo é apresentada em Koch, Singer & Amara (1985).

Com base nas três repetições podemos calcular o valor médio dos coeficientes de regressão e sua matriz de covariância. A estimativa da covariância dos β 's entre as unidades de observação é estimada usando a correlação amostral e as estimativas assintóticas da variância das estimativas dos parâmetros de regressão. Processando os cálculos para os parâmetros associados com a estrutura de grupos, temos $\hat{\beta}_1^* = (-0.6931, -0.6602, -0.8571)'$ com

$$\hat{\tau}_1^* = \begin{bmatrix} 0.0159 & 0.0039 & -0.0146 \\ 0.0039 & 0.0141 & 0.0033 \\ -0.0146 & 0.0033 & 0.0170 \end{bmatrix}$$

e $\hat{\beta}_2^* = (-0.2455, -0.4157, -0.4144)'$ com

$$\hat{\tau}_2^* = \begin{bmatrix} 0.0124 & 0.0115 & 0.0135 \\ 0.0115 & 0.0136 & 0.0124 \\ 0.0135 & 0.0124 & 0.0148 \end{bmatrix}$$

Com base nos resultados acima podemos testar as hipóteses de interesse.

Testando a hipótese referente a interação da resposta dos grupos 1 e 2 através da estatística de Wald temos respectivamente, $Q_C = 2.0366$ ($p = 0.3612$) e $Q_C \sim 0.0000$ ($p \sim 1.0000$), com 2 graus de liberdade, onde $C = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix}$. Neste caso, não rejeitamos a hipótese para os dois grupos, ou seja o comportamento dos grupos nos dias de avaliação mantiveram-se o mesmo.

Testando o hipótese que o efeito de cada grupo é nulo, na forma

$$H_{G_g} : C\beta = 0$$

para $C = I_3$, e $g = 1, 2$ pela estatística de Wald, são rejeitadas e concluímos que os frutos dos grupos 1 e 2 tendem a ser classificados nas primeiras categorias com relação aos frutos do grupo 3.

A hipótese de igualdade dos grupos 1 e 2 é feita dentro de cada unidade de observação. Para testar $\beta_{1t} = \beta_{2t}$ para $t = 1, 2, 3$, temos respectivamente $Q_{C_1} = 7.0794$ ($p = 0.0078$), $Q_{C_2} = 2.1581$ ($p = 0.1418$), e $Q_{C_3} = 6.1630$ ($p = 0.0130$), com 1 grau de liberdade cada. A partir disso, conclui-se que com excessão da segunda condição de avaliação, a probabilidade de classificação nas primeiras categorias é maior para o grupo 1 do que para o grupo 2.

5.2 Considerações sobre a Análise Anterior

A análise proposta acima, conforme discutida na seção 4.3, serve basicamente para responder os objetivos (i) e (iii) da seção 1.4. De acordo com o delineamento experimental utilizado, os testes formulados são de certa forma conservadores, no sentido que a variação devida à componente bloco está confundida com a variância dos estimadores. E como citado na seção anterior não permite o estudo diretamente do objetivo que diz respeito a comparação das condições de avaliação (colheitas).

A estimativa da variância tornou-se pobre devido ao baixo número de repetições. Considerando o experimento planejado com 14 tratamentos, pode-se sem onerar o custo, redimensionar o número de repetições selecionando apenas alguns tratamentos principais.

Uma outra forma de análise é através do método proposto por Koch, *et al.* (1977). Definindo-se adequadamente escores médios, conforme descritos na seção 2.5, este método pode ser utilizado para responder outros objetivos mais específicos, tais como:

- Com o aumento da densidade de plantio há maior produção economicamente viável?
- A produção de frutos tortos e afilados é a mesma para diferentes densidades de plantio em todas as colheitas?
- O número de frutos de 1ª classe nas densidades de plantio é o mesmo em todas as colheitas?
- A produção se matem constante nas colheitas?
- A proporção de frutos normais (categorias 1, 2 e 3) é a mesma para as densidades de plantio durante as colheitas?

Por exemplo, para o primeiro item pode-se ponderar a produção de frutos de 1^a, 2^a e 3^a classe por escores que refletem o preço do mercado. Para exemplificar, os escores poderiam ser: 5, 2, 1, 0 e 0 para as categorias 1, 2, 3, 4, e 5, respectivamente. Neste caso, o ganho para frutos de 1^a classe é 5 vezes maior do que os frutos classificados na 3^a classe e o ganho para os frutos de 2^a classe é 2 vezes maior do que os frutos classificados na 3^a classe. As categorias 4 e 5 não contribuem no ganho final.

Com as definições acima pode-se aplicar o método de Koch, *et al.* (1977) conforme descrito no capítulo 2. Adaptando-se os escores definidos, podemos responder os demais itens listados acima. Os programas citados no capítulo 4, ainda poderão ser utilizados, definindo-se cuidadosamente o vetor de funções e a matriz **X**.

Bibliografia

- [1] AGRESTI, A (1984) *Analysis of Ordinal Categorical Data*. J.Wiley, New York.
- [2] ANDRADE, D. F. & SINGER, J. M. (1986) *Análise de Dados Longitudinais*. VII SINAPE. Campinas, SP.
- [3] BISHOP, Y. M., FIEMBERG, S. E. & HOLLAND, P. W. (1975) *Discrete Multivariate Analysis: Theory and Practice*. M.I.I Press, Combrige, Massachusetts.
- [4] CANTON, A. W. P. (1980) *Análise de Dados Categorizados*. IV SINAPE.
- [5] COOK, N. R. & WARE, J. H. (1983) Design and Analysis Methods for Longitudinal Research. *Annual Review of Public Health*, 4, 1-24.
- [6] COX, D. R. (1970) *Analysis of Binary Data*. London:Chapman and Hall.
- [7] DEMPSTER, A. P., LAIRD, N. M. & RUBIN, D. B. (1977) Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm (with discussion). *JRSS*, serie B 39, 1-38.
- [8] GRIZZLE, J. E.; STARMER, C. F. & KOCH, G. G. (1969) Analysis of Categorical Data by Linear Models. *Biometrics* 25, 489-504.
- [9] KALBFLEISCH, J. D. & LAWLESS, J. F. (1985) The Analysis of Panel Data under a Markov Assumption. *Journal of the American Statistical Association*, 80, 863-871.
- [10] KARLIN, S & TAYLOR, H. M. (1974) *A First Course in Stochastic Processes*. 2^a Ed. New York.
- [11] KOCH, G. G.; LANDIS, J. R.; FREEMAN, J. L.; FREEMAN, D. H. & LEH-NEN, R.G. (1977) A General Methodology for the Analysis of Experiments with Repeated Measurements of Categorical Data. *Biometrics* 33, 133-158.

- [12] KOCH, G. G. & REINFURT, D. W. (1971) The Analysis of Categorical Data with Incomplete Response Vectors. *Biometrics*, 663-692.
- [13] KOCH, G. G.; SINGER, J. M. & AMARA, I. A. (1985) A Two-Stage Procedure for the Analysis of Ordinal Categorical Data (não publicado).
- [14] KOCH, G. G.; SINGER, J. M.; CARR, G. J.; COHEN, S. B. & STOKES, M. E. (1986) Some Aspects of Weighted Least Squares Analysis for Longitudinal Categorical Data. *Proceedings of the Workshop on Longitudinal Methods in Health Research*, Forthcoming.
- [15] KORN, E. L. & WHITTEMORE, A. S. (1979) Methods for Analysing Panel Studies of Acute Health Effects of Air Pollution. *Biometrics* 35, 795-802.
- [16] KOWALSKI, C. J.; GUIRE, K. E. (1974) Longitudinal Data Analysis. *Growth*, 38, 131-169.
- [17] LAIRD, N. M. (1988) Missing Data in Longitudinal Studies. *Statistics in Medicine*, vol 7, 305-315.
- [18] LANDIS, J. R.; MILLER, M. E.; DAVIS, C. S. & KOCH, G. G. (1988) Some General Methods for the Analysis of Categorical Data in Longitudinal Studies. *Statistics in Medicine*, 7, 109-137.
- [19] LIANG, K. Y. & ZEGER, S. L. (1986) Longitudinal Data Analysis using Generalized Linear Models. *Biometrika*, 73, 13-22.
- [20] MARCUS, T., PERITZ, E. & GABRIEL, K. R. (1976) On Closed Testing Procedures with Special Reference to Ordered Analysis of Variance, *Biometrika*, 63, 655-660.
- [21] McCULLAGH, P. (1980) Regression Methods for Ordinal Data. *Journal of the Royal Statistical Society*, Ser. B 42, 109-142.
- [22] McCULLAGH, P. & NELDER, J. A. (1983) *Generalized Linear Models*. Chapman and Hall, London.
- [23] NTIA/EMBRAPA - SOC DEZEMBRO 89, (1989) Manual do Usuário. Campinas, SP.
- [24] PAIK, M. C. (1988) Repeated Measurement Analysis for Nonnormal Data in Small Samples. *Commun. Statist. - Simula.*, 17(4), 1155-1171.

- [25] PLEWIS, I. (1985) *Analysing Change: Measurement and Explanation using Longitudinal Data*. J. Wiley, Chichester.
- [26] SEARLE, S. R. (1971) *Linear Models*. J. Wiley, New York.
- [27] STANISH, W. M., GILLINGS D. B. & KOCH, G. G.(1978) An Application of Multivariate Ratio Methods for the Analysis of a Longitudinal Clinical Trial with Missing Data. *Biometrics*, 34 , 305-317.
- [28] STIRATELLI, R.; LAIRD, N. & WARE, J. H. (1984) Random-Effects Models for Serial Observations With Binary Response. *Biometrics* 40, 961-911.
- [29] STRAM, D. O.; WEI, L. J. & WARE, J. H. (1988) Analysis of Repeated Ordered Categorical Outcomes with Possibly Missing Observations and Time-dependent Covariates. *Journal of the American Statistical Association*, 83, 631-637.
- [30] WARE, J. H.; LIPSITZ, S. & SPEIZER, F. H. (1988) Issues in the Analysis of Repeated Categorical Outcomes. *Statistics in Medicine*, 7, 95-107.
- [31] WEI, L. J. & STRAM, D. O. (1988) Analysing Repeated Measurements with Possibly Missing Observations by Modelling Marginal Distributions. *Statistics in Medicine*, 7, 139-148.
- [32] ZEGER, S. (1988) Commentary. *Statistics in Medicine*, vol.7, 161-168.
- [33] ZEGER, S & LIANG, K. (1986) Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes. *Biometrics*, 42, 121-130.

Apêndice

Nos apêndices abaixo será utilizado a notação Y_{gj} e π_{gj} para simplificar a representação utilizada na seção 2.1 na forma $Y_{g.1j}$ e $\pi_{g.1j}$, respectivamente.

A.1 Estimação de Máxima Verossimilhança

A função de máxima verossimilhança para o grupo g ($g = 1, \dots, G$) é dada por:

$$\Phi_g = n_g! \prod_{j=1}^J \left[\frac{\pi_{gj}^{Y_{gj}}}{Y_{gj}!} \right]. \quad (\text{A.1.1})$$

Maximizar a função (A.1.1), com respeito a π é equivalente a maximizar o logaritmo da função, sujeito às restrições de que $\pi_{gj} \geq 0$ e que $\sum_{j=1}^J \pi_{gj} = 1$. As restrições podem ser incorporadas usando o multiplicador de Lagrange, assim;

$$l = \sum_{j=1}^J Y_{gj} \log \pi_{gj} + \lambda \left(\sum_{j=1}^J \pi_{gj} - 1 \right) \quad (\text{A.1.2})$$

onde l deve ser maximizada com respeito a π e λ .

Fazendo as derivadas de 1ª ordem em (A.1.2) e igualando a zero, temos

$$\frac{\partial l}{\partial \pi_{gj}} = \frac{Y_{gj}}{\pi_{gj}} + \lambda = 0 \quad (\text{A.1.3})$$

$$\frac{\partial l}{\partial \lambda} = \sum_{j=1}^J \pi_{gj} - 1 = 0 \quad (\text{A.1.4})$$

para $j = 1, \dots, J$.

A solução de (A.1.3) e (A.1.4) é

$$\hat{\pi}_{gj} = p_{gj} = \frac{Y_{gj}}{n_g} \quad (\text{A.1.5})$$
$$\hat{\lambda} = -N$$

Tomando a derivada de 2ª ordem de (A.1.2), resulta que as estimativas p_g e $\hat{\lambda}$ são pontos de máximo de (A.1.1).

A.2 Valor Esperado e Variância do Estimador p_g

Usando a estimador de máxima verossimilhança de π_g de A.1, temos

$$E(p_{gj}) = E\left(\frac{Y_{gj}}{n_g}\right) = \left(\frac{1}{n_g} n_g \pi_{gj}\right) = \pi_{gj},$$

portanto o estimador é não viciado.

$$\text{Var}(p_{gj}) = \text{var}\left(\frac{Y_{gj}}{n_g}\right) = \frac{1}{n_g^2} \text{var}(Y_{gj}) = \frac{\pi_{gj}(1 - \pi_{gj})}{n_g}.$$

$$\text{Cov}(p_{gj}, p_{gj'}) = \frac{1}{2} [\text{var}(p_{gj} + p_{gj'}) - \text{var}(p_{gj}) - \text{var}(p_{gj'})]$$

$$\text{com } \text{var}(p_{gj} + p_{gj'}) = \frac{1}{n_g^2} (\pi_{gj} + \pi_{gj'}) (1 - \pi_{gj} - \pi_{gj'})$$

$$\text{Cov}(p_{gj}, p_{gj'}) = -\frac{\pi_{gj}\pi_{gj'}}{n_g}$$

$$\text{Cov}(p_{gj}, p_{g'j}) = E(p_{gj} p_{g'j}) - E(\pi_{gj})E(\pi_{g'j}) = 0.$$

Extendendo para o vetor \mathbf{p}_g , resulta:

$$E(\mathbf{p}_g) = \boldsymbol{\pi}_g.$$

$$\begin{aligned} \text{Var}(\mathbf{p}_g) &= \frac{1}{n_g} \begin{bmatrix} \pi_{g1}(1 - \pi_{g1}) & -\pi_{g1}\pi_{g2} & \cdots & -\pi_{g1}\pi_{gJ} \\ -\pi_{g2}\pi_{g1} & \pi_{g2}(1 - \pi_{g2}) & \cdots & -\pi_{g2}\pi_{gJ} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -\pi_{gJ}\pi_{g1} & -\pi_{gJ}\pi_{g2} & \cdots & \pi_{gJ}(1 - \pi_{gJ}) \end{bmatrix} \\ &= \frac{1}{n_g} (\mathbf{D}_{\boldsymbol{\pi}_g} - \boldsymbol{\pi}_g \boldsymbol{\pi}_g') \\ &= \mathbf{V}_{\boldsymbol{\pi}_g}. \end{aligned}$$

onde $\mathbf{D}_{\boldsymbol{\pi}_g} = \text{diag}(\pi_1, \dots, \pi_J)$.

Considerando o vetor \mathbf{p} , como um estimador de $\boldsymbol{\pi}$, tem-se

$$E(\mathbf{p}) = \boldsymbol{\pi}$$

$$\begin{aligned} \text{Var}(\mathbf{p}) &= \text{diag}(\text{Var}(\mathbf{p}_1), \dots, \text{Var}(\mathbf{p}_G)) \\ &= \text{diag}(\mathbf{V}_{\boldsymbol{\pi}_1}, \dots, \mathbf{V}_{\boldsymbol{\pi}_G}) \\ &= \mathbf{V}_{\boldsymbol{\pi}} \end{aligned}$$

A.3 Método δ na Versão Multivariada (Bishop, *et al* (1976))

Seja \mathbf{p} um vetor GJ -dimensional associado ao vetor paramétrico $\boldsymbol{\pi}$ GJ -dimensional. Pelo Teorema Central do Limite, temos que

$$\mathbf{p} \sim N_{GJ}(\boldsymbol{\pi}, \mathbf{V}_\pi), \quad (\text{A.3.1})$$

conforme apêndice A.2.

Seja o vetor de funções $\mathbf{F}(\boldsymbol{\pi})$ definido em um intervalo aberto do espaço GJ -dimensional assumindo valores no espaço u -dimensional, ou seja

$$\mathbf{F}(\boldsymbol{\pi}) = [\mathbf{F}_1(\boldsymbol{\pi}), \mathbf{F}_2(\boldsymbol{\pi}), \dots, \mathbf{F}_u(\boldsymbol{\pi})]',$$

supostamente diferenciável no ponto $\boldsymbol{\pi}$. Este vetor de funções pode ser expandido em série de Taylor, da forma

$$\mathbf{F}(\boldsymbol{\pi}) = \mathbf{F}(\mathbf{p}) + \frac{\partial \mathbf{F}(\boldsymbol{\pi})}{\partial \boldsymbol{\pi}} \Big|_{\boldsymbol{\pi}=\mathbf{p}} (\mathbf{p} - \boldsymbol{\pi}) + o(\|\boldsymbol{\pi} - \mathbf{p}\|) \quad (\text{A.3.2})$$

onde $o(\|\boldsymbol{\pi} - \mathbf{p}\|) \rightarrow 0$ quando $n_g \rightarrow \infty$, $g = 1, \dots, G$.

Se (A.3.1) e (A.3.2) acontecem, então

$$[\sqrt{n}(\mathbf{F}(\mathbf{p}) - \mathbf{F}(\boldsymbol{\pi}))] \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{V}_\mathbf{F}),$$

onde

$$\mathbf{V}_\mathbf{F} = \mathbf{H} \mathbf{V}_\pi \mathbf{H}' \text{ com } \mathbf{H} = \frac{\partial \mathbf{F} \boldsymbol{\pi}}{\partial \boldsymbol{\pi}} \Big|_{\boldsymbol{\pi}=\mathbf{p}}$$

ou seja, o valor esperado

$$E(\mathbf{F}(\mathbf{p})) = \mathbf{F}(\boldsymbol{\pi})$$

e

$$\begin{aligned} \text{Var}(\mathbf{F}(\mathbf{p})) &= E \left\{ [\mathbf{F}(\mathbf{p}) - \mathbf{F}(\boldsymbol{\pi})] [\mathbf{F}(\mathbf{p}) - \mathbf{F}(\boldsymbol{\pi})]' \right\} \\ &\sim E \left\{ \mathbf{H}(\boldsymbol{\pi})(\mathbf{p} - \boldsymbol{\pi})(\mathbf{p} - \boldsymbol{\pi})' \mathbf{H}'(\boldsymbol{\pi}) \right\} \\ &= \mathbf{H}(\boldsymbol{\pi}) E \left\{ (\mathbf{p} - \boldsymbol{\pi})(\mathbf{p} - \boldsymbol{\pi})' \right\} \mathbf{H}'(\boldsymbol{\pi}) \\ &= \mathbf{H} \mathbf{V}_\pi \mathbf{H}'. \end{aligned}$$

A.4 Construção da Matriz H

Apesar da formulação de $F(\mathbf{p})$ ser geral, a grande maioria dos problemas com dados categorizados podem ser estudados por aplicação repetida de qualquer sequência das seguintes operações matriciais do vetor de parâmetros.

(i) Transformações Lineares de π

$$F(\pi) = \mathbf{A}\pi$$

$$\mathbf{H} = \left. \frac{\partial F(\pi)}{\partial \pi} \right|_{\pi=\mathbf{p}} = \mathbf{A}$$

(ii) Transformações log-lineares de π

$$F(\pi) = \log(\mathbf{A}\pi),$$

fazendo $\mathbf{a} = \mathbf{A}\pi$

$$\mathbf{H} = \left. \frac{\partial F(\pi)}{\partial \pi} \right|_{\pi=\mathbf{p}} = \mathbf{D}_{\mathbf{a}}^{-1} \mathbf{A}$$

(iii) Transformações Exponenciais de π

$$F(\pi) = \exp(\mathbf{A}\pi),$$

fazendo $\mathbf{a} = \mathbf{A}\pi$

$$\mathbf{H} = \left. \frac{\partial F(\pi)}{\partial \pi} \right|_{\pi=\mathbf{p}} = \mathbf{D}_{\mathbf{a}} \mathbf{A}$$

(iv) Para transformações usando funções compostas (combinação linear, logarítmica e exponencial), usa-se a regra da cadeia para diferenciação de matrizes. Citamos um exemplo para demonstrar esta idéia.

Seja o vetor de funções de interesse expresso por:

$$F(\pi) = \mathbf{A}_3 \exp \{ \mathbf{A}_2 \log(\mathbf{A}_1 \pi) \},$$

fazendo

$$\begin{aligned} \mathbf{a}_1 &= \mathbf{A}_1 \pi \\ \mathbf{a}_2 &= \log \mathbf{a}_1 \\ \mathbf{a}_3 &= \mathbf{A}_2 \mathbf{a}_2 \\ \mathbf{a}_4 &= \mathbf{A}_3 \exp \{ \mathbf{a}_3 \}, \end{aligned}$$

$$H = \frac{\partial F(\pi)}{\partial \pi} \Big|_{\pi=p} = A_3 D_{a_3} A_2 D_{a_1}^{-1} A_1$$

Para algumas funções compostas, envolvendo algumas distribuições que surgem na prática, ver Canton (1980).

Apêndice A.5 Método de Grizzle, Starmer & Koch (GSK)

O método de estimação e teste de hipótese sugerido pelo autores pode ser assim descrito:

Passo (i) Modelo Probabilístico. De acordo com a seção 2.2 o modelo probabilístico associado à tabela de contingência é o produto de multinomiais dado pela expressão (2.1)

Passo (ii) Funções de Interesse. Os objetivos do estudo podem ser definidos por u funções de interesse representadas por $F(\pi) = [F_1(\pi), F_2(\pi), \dots, F_u(\pi)]'$, que por hipótese, possui derivadas parciais contínuas até segunda ordem.

Passo (iii) Os valores do vetor π são desconhecidos e fixos, repassando esta característica para a função linear F .

Seja $p_g = (\frac{y_g}{n_g})'$ o vetor ($J \times 1$) das proporções observadas para o grupo g e $p = (p_1, p_2, \dots, p_G)'$, o vetor composto de dimensão ($GJ \times 1$).

Estendendo o resultado do Apêndice A.1 o estimador de máxima verossimilhança, do vetor de parâmetros π é dado por p e um estimador consistente da matriz de covariância de p é dado no Apêndice A.2.

Apelando para a propriedade de invariância dos estimadores de máxima verossimilhança, o vetor das funções $F(\pi)$ pode ser estimado substituindo-se o valor de π por seu estimador p .

Uma maneira de calcular um estimador consistente da matriz de covariância do vetor das funções $F(p)$ é a matriz dada por

$$V_F = H V_p H',$$

dada no Apêndice A.4.

Uma aproximação da distribuição, para grandes amostras, é feita pela teoria assintótica, através do método δ , dado no Apêndice A.3.

Pelo uso do teorema central do limite, o vetor p possui distribuição normal multivariada, ou seja

$$p \sim N_{GL}(\pi, V(\pi)).$$

Para o vetor de funções $\mathbf{F}(\mathbf{p})$, tem-se

$$E(\mathbf{F}(\mathbf{p})) = \mathbf{F}(\boldsymbol{\pi})$$

e

$$\text{Var}(\mathbf{F}(\mathbf{p})) = \mathbf{H} \mathbf{V}_{\boldsymbol{\pi}} \mathbf{H}' = \mathbf{V}_{\mathbf{F}}.$$

Para grandes amostras, o teorema central do limite, garante que assintoticamente

$$\mathbf{F}(\mathbf{p}) \sim N_u(\mathbf{F}(\boldsymbol{\pi}), \mathbf{V}_{\mathbf{F}}).$$

Passo(iv) O vetor funcional $\mathbf{F} = \mathbf{F}(\mathbf{p})$ é um estimador consistente de $\mathbf{F}(\boldsymbol{\pi})$. A variação entre os elementos de $\mathbf{F}(\boldsymbol{\pi})$, podem ser investigados a partir do ajuste de modelos de regressão linear. Neste sentido, expressamos o vetor esperado das funções \mathbf{F} , como uma combinação linear dos parâmetros de regressão, ou seja

$$E_A(\mathbf{F}) = \mathbf{F}(\boldsymbol{\pi}) = \mathbf{X} \boldsymbol{\beta} \quad (\text{A.5.1})$$

onde \mathbf{X} é uma matriz ($u \times q$) de planejamento conhecida (ou de variáveis independentes) de posto completo $q \leq u$, $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de parâmetros de regressão desconhecidos e E_A denota o valor esperado assintótico de \mathbf{F} .

O mínimo da forma quadrática

$$(\mathbf{F} - \mathbf{X} \boldsymbol{\beta})' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} (\mathbf{F} - \mathbf{X} \boldsymbol{\beta})$$

é dado pela expressão

$$(\mathbf{F} - \mathbf{X} \mathbf{b})' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} (\mathbf{F} - \mathbf{X} \mathbf{b})$$

onde $\mathbf{b} = (\mathbf{X}' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} \mathbf{F}$ é o estimador de mínimos quadrados ponderados do vetor $\boldsymbol{\beta}$.

Destes resultados, temos que

$$\begin{aligned} E(\mathbf{b}) &= E((\mathbf{X}' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} \mathbf{F}) \\ &= \boldsymbol{\beta} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V(\mathbf{b}) &= V((\mathbf{X}' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} \mathbf{F}) \\ &= (\mathbf{X}' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} \mathbf{X})^{-1} \end{aligned}$$

O teste de ajuste do modelo proposto

$$H_0 : \mathbf{F}(\boldsymbol{\pi}) = \mathbf{X} \boldsymbol{\beta}$$

é dado pela estatística de Wald

$$Q(\mathbf{F}(\boldsymbol{\pi}) = \mathbf{X} \boldsymbol{\beta}) = (\mathbf{F} - \mathbf{X} \mathbf{b})' \mathbf{V}_{\mathbf{F}}^{-1} (\mathbf{F} - \mathbf{X} \mathbf{b})$$

que, sob H_0 , possui distribuição assintótica χ^2 central com $(u-q)$ graus de liberdades. Dado que o modelo (A.5.1) é satisfatório podemos testar hipóteses sobre o vetor de parâmetros β na forma

$$H_0 : \mathbf{C}\beta = \mathbf{0}$$

onde \mathbf{C} é uma matriz $(c \times q)$ de constantes conhecidas de posto completo $c \leq q$ e $\mathbf{0}$ um vetor $(c \times 1)$ de zeros. A estatística de Wald definida a partir de H_0 , é

$$Q_c = (\mathbf{C}\mathbf{b})'[\mathbf{C}(\mathbf{X}'\mathbf{V}_F^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{C}']^{-1}(\mathbf{C}\mathbf{b})$$

que, sob H_0 possui distribuição assintótica χ^2 central com c graus de liberdades.

Os valores preditos para $\mathbf{F}(\pi)$, baseado no modelo (A.5.1) podem ser calculados por

$$\hat{\mathbf{F}} = \mathbf{X}\mathbf{b}.$$

E estimadores consistentes da variância, por

$$\hat{\mathbf{V}}_{\hat{\mathbf{F}}} = \mathbf{V}(\mathbf{X}\mathbf{b}) = \mathbf{X}\mathbf{V}_b\mathbf{X}'.$$

Maiores detalhes da metodologia descrita acima, pode ser encontrada no trabalho original de Grizzle, Starmer & Koch (1969).

Apêndice B: Estimativa da Matriz de Covariância

A seguir é fornecido a estimativa da matriz de covariância proposta por Stram, Wei & Ware (1988).

Seja $\mathbf{s} = (s_1, \dots, s_{J-1})$ e

$$\mathbf{U}(\mathbf{s}) = \left\{ \ln \left[\frac{\phi(s_1)}{\phi(s_2) - \phi(s_1)} \right], \dots, \ln \left[\frac{\phi(s_{J-1}) - \phi(s_{J-2})}{1 - \phi(s_{J-1})} \right] \right\}'$$

Fazendo

$$\mathbf{W}_{ij}(\lambda_t, \beta_t) = \frac{\partial}{\partial s_j} \mathbf{U}(\lambda_{1t} - \mathbf{X}_{1t}\beta_t, \dots, \lambda_{J-1,t} - \mathbf{X}_{(J-1)t}\beta_t)'$$

e

$$\mathbf{V}_i(\lambda_t, \beta_t) = [\phi(\lambda_{1t} - \mathbf{X}_{1t}\beta_t), \dots, \phi(\lambda_{J-1,t} - \mathbf{X}_{(J-1)t}\beta_t)]'$$

Escrevendo

$$\mathbf{D}_{it} = \delta_{it} \begin{bmatrix} 1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & 1 \\ \mathbf{X}_{it} & \dots & \mathbf{X}_{it} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{W}'_{i1}(\lambda_t, \beta_t) \\ \vdots \\ \mathbf{W}'_{i,J-1}(\lambda_t, \beta_t) \end{bmatrix} [\mathbf{Z}_{it} - \mathbf{V}_i(\lambda_t, \beta_t)],$$

onde

$$\begin{bmatrix} 1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & 1 \end{bmatrix}$$

é a matriz identidade $(J-1, J-1)$ e $\mathbf{Z}_{it} = (Z_{it1}, \dots, Z_{it,J-1})'$.

Os autores demonstram que o vetor

$$N^{1/2} [(\hat{\lambda}_t, \hat{\beta}_t)' - (\lambda_t, \beta_t)']$$

é assintoticamente conjuntamente normal, com covariância entre $(\hat{\lambda}_r, \hat{\beta}_r)'$ e $(\hat{\lambda}_t, \hat{\beta}_t)'$ para $(1 \leq r \leq t \leq T)$ estimada por

$$\hat{\tau} = \left(\sum_{i=1}^N \hat{\mathbf{D}}_{ir}, \hat{\mathbf{D}}'_{ir} \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^N \hat{\mathbf{D}}_{ir}, \hat{\mathbf{D}}'_{it} \right) \left(\sum_{i=1}^N \hat{\mathbf{D}}_{it}, \hat{\mathbf{D}}'_{it} \right)^{-1},$$

onde $\hat{\mathbf{D}}_{it}$ é obtido substituindo λ_t e β_t por $\hat{\lambda}_t$ e $\hat{\beta}_t$ em \mathbf{D}_{it} .

APÊNDICE C - Tabelas de Dados

Tabela C.1 Dados individuais para os 72 pacientes citados no Exemplo 1.1.

Tratamento									
Placebo					Ativo				
Paciente	Cond. de Aval.				Paciente	Cond. de Aval.			
	1	2	3	4		1	2	3	4
1	2	1	1	1	1	2	1	1	1
2	1	1	1	0	2	1	1	0	0
3	1	1	1	1	3	2	2	2	1
4	0	1	0	1	4	1	1	0	1
5	2	1	1	0	5	2	1	1	0
6	1	1	0	2	6	1	1	1	0
7	2	1	1	0	7	1	1	1	1
8	1	0	1	0	8	2	2	2	1
9	1	1	1	0	9	3	1	2	1
10	1	0	1	0	10	1	1	0	1
11	1	0	1	1	11	0	1	0	1
12	1	1	0	1	12	2	1	1	1
13	2	1	1	0	13	1	0	0	0
14	1	0	0	0	14	1	1	2	1
15	2	1	2	1	15	2	1	1	1
16	2	1	0	0	16	1	0	1	1
17	1	2	1	1	17	2	2	2	1
18	2	2	2	1	18	1	1	1	0
19	0	0	0	0	19	2	1	2	1
20	1	1	1	0	20	2	2	2	1
21	2	0	1	1	21	3	1	2	1
22	1	1	2	0	22	1	1	0	0
23	1	0	0	0	23	2	2	2	0
24	1	0	0	0	24	1	1	0	0
25	1	0	1	0	25	2	2	1	1
26	1	1	1	1	26	2	1	2	0
27	2	1	2	1	27	2	2	2	1
28	2	1	1	1	28	2	0	1	2
29	1	2	1	1	29	2	1	1	1
30	0	0	0	0	30	2	0	2	0
31	0	1	0	1	31	2	1	1	0
32	1	1	1	0	32	1	1	0	1
33	1	0	0	0	33	2	1	1	1
34	0	0	0	0	34	2	2	2	1
35	1	0	0	0	35	2	2	1	1
36	1	2	1	1	36	2	1	1	1

Fonte: Koch, *et al* (1986)

Tabela C.1.a Valores observados e preditos do modelo de “odds” proporcional sem interação (função de interesse F) para os dados da Tabela C.1, segundo a metodologia de Koch, *et al.* (1977).

F	Observados	Preditos
F_{111}	-1.8245	-1.9939
F_{112}	0.9555	0.6466
F_{121}	-0.5705	-0.3248
F_{122}	2.0794	2.3157
F_{131}	-0.5705	-0.4407
F_{132}	2.0794	2.1997
F_{141}	0.2231	0.3872
F_{142}	3.5553	3.0277
F_{211}	-3.5553	-3.2586
F_{212}	-0.5705	-0.6181
F_{221}	-2.0794	-1.5895
F_{222}	1.0986	1.0110
F_{231}	-1.2528	-1.7054
F_{232}	0.5705	0.9350
F_{241}	-0.8210	-0.9775
F_{242}	3.5553	1.7630

Nota: As categorias 3 e 4 da Tabela C.1 estão reunidas numa mesma categoria

Tabela C.1.b Valores estimados da distribuição marginal de primeira ordem a partir dos valores preditos das funções F, fornecidos na Tabela C.1.a.

Grupo	Categoria	Condições de Avaliação			
		3	7	10	14
Ativo	1	0.1198	0.4195	0.3916	0.5956
	2	0.5364	0.4818	0.4976	0.3560
	3	0.3438	0.0987	0.1108	0.0484
Placebo	1	0.0370	0.1695	0.1538	0.2937
	2	0.6128	0.5717	0.4536	0.5348
	3	0.3502	0.2590	0.3926	0.1718

Nota: Os valores $\hat{\phi}_{gtj}$ são assim calculados:

$$\hat{\phi}_{gt1} = \frac{\exp(F_{gt1})}{1 + \exp(F_{gt1})};$$

$$\hat{\phi}_{gt3} = \frac{1}{1 + \exp(F_{gt2})} e$$

$$\hat{\phi}_{gt2} = 1 - \hat{\phi}_{gt1} - \hat{\phi}_{gt3}.$$

Tabela C.2 Dados Individuais para 48 pacientes classificados segundo o tamanho da veia exofágica no terço médio, citado no Exemplo 1.2.

Grupo											
DAPE			DPS			AER					
Paciente	Anos de Aval.			Paciente	Anos de Aval.			Paciente	Anos de Aval.		
	1	2	3		1	2	3		1	2	3
1	3	2	3	1	3	1	1	1	2	0	0
2	3	3	1	2	3	0	1	2	3	1	2
3	2	1	2	3	2	0	2	3	1	1	1
4	2	1	1	4	2	2	3	4	1	0	0
5	3	2	2	5	2	2	1	5	2	2	0
6	1	2	3	6	2	2	0	6	1	0	0
7	3	2	2	7	2	1	0	7	3	0	1
8	1	2	2	8	1	0	0	8	3	0	1
9	2	2	2	9	2	0	0	9	3	3	3
10	2	2	2	10	3	3	2	10	2	1	2
11	3	1	2	11	2	2	1	11	3	1	1
12	3	1	0	12	3	1	0	12	2	0	0
13	2	1	0	13	2	2	1	13	3	1	0
14	2	2	2	14	2	1	0				
15	3	3	3	15	2	0	1				
16	2	3	2	16	3	1	1				
17	2	2	2								
18	3	1	0								
19	3	1	1								

Fonte: Fundação do Fígado (FM-USP)

Tabela C.3.II Frequência observada do número de frutos da cultura do pepino classificados em 5 categorias para 3 densidades de plantio na segunda repetição.

Densidade de Plantio	Categoria	Semana de Colheita		
		1 ^a	2 ^a	3 ^a
20 000	1	103	112	89
	2	17	12	10
	3	0	2	2
	4	4	6	9
	5	17	17	21
40 000	1	134	179	125
	2	27	16	13
	3	1	0	2
	4	10	13	19
	5	33	45	27
80 000	1	117	153	115
	2	32	19	18
	3	2	0	1
	4	18	22	20
	5	72	66	69

Fonte: EEI/EMPASC SA (SC)

Tabela C.3.III Frequência observada do número de frutos da cultura de pepino classificados em 5 categorias para 3 densidades de plantio na terceira repetição.

Densidade de Plantio	Categoria	Semana de Colheita		
		1ª	2ª	3ª
20 000	1	86	129	118
	2	22	25	13
	3	2	1	2
	4	3	11	9
	5	15	17	14
40 000	1	75	115	84
	2	14	8	7
	3	0	1	0
	4	2	9	8
	5	23	15	19
80 000	1	140	189	148
	2	39	38	17
	3	1	0	1
	4	19	16	23
	5	61	60	61

Fonte: EEI/EMPASC SA (SC)

Apêndice D: Exemplo 1.2.

Análise pelo Critério de Mínimos Quadrados Ponderados.

Seja

$$\mathbf{A}_g = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_3 \otimes \mathbf{1}'_3 \\ \mathbf{1}'_3 \otimes \mathbf{I}_3 \end{bmatrix}$$

e $\pi_g = (\pi_1, \dots, \pi_L)'$ para $g = 1, 2$, onde l é um perfil resposta formado pela ordem (11, 12, 13, ..., 31, 32, 33).

A distribuição marginal de primeira ordem como calculada no capítulo 4 é igual a

$$\hat{\phi}_{gtj} = \mathbf{A}\pi$$

onde $\mathbf{A} = \mathbf{I}_2 \otimes \mathbf{A}_g$ e $\pi = (\pi'_1, \pi'_2)'$ e estão na Tabela D.1.

Tabela D.1 Distribuição Marginal de Primeira ordem dos pacientes submetidos a uma das 2 técnicas cirúrgicas, em 3 condições de avaliação

Técnica Cirúrgica	Categoria	Condição de Avaliação		
		0	1	3
1	1	0.1053	0.3684	0.3158
	2	0.4211	0.4737	0.5263
	3	0.4735	0.1579	0.1579
2	1	0.0625	0.6250	0.8125
	2	0.6875	0.3125	0.1250
	3	0.2500	0.0625	0.0625

O vetor funções \mathbf{F} definido no capítulo 4 é igual

$$\mathbf{F} = (-.5390 \ 1.6749 \ 0.5108 \ 2.7081 \ -0.7732 \ 1.6740 \ 1.4663 \ 2.7081)'$$

A hipótese que diz respeito ao objetivo (iii), pode ser formulada a partir do ajuste do modelo

$$H_{1F} : F_{gtk} = \mu_k + \alpha_g + \nu_t + bF_{g1k}$$

com $\sum_{g=1}^2 \alpha_g = 0$ e $\sum_{t=1}^2 \nu_t = 0$, onde μ_k representa o logito médio associado a k -ésima categoria de resposta, α_g é o efeito do g -ésimo grupo, ν_t é o efeito da t -ésima condição de avaliação e b representa o efeito da classificação inicial na resposta do paciente. Desta maneira temos:

$$E_{\mathbf{A}}(\mathbf{F}) = \mathbf{X}\beta$$

onde

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 1 & -2.1396 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 0.1059 \\ 1 & 0 & 1 & -1 & -2.7081 \\ 0 & 1 & 1 & -1 & 1.0986 \\ 1 & 0 & -1 & 1 & -2.1396 \\ 0 & 1 & -1 & 1 & 0.1059 \\ 1 & 0 & -1 & -1 & -2.7081 \\ 0 & 1 & -1 & -1 & 1.0986 \end{bmatrix}$$

e

$$\beta = (\mu_1, \mu_2, \alpha_1, \nu_1, b)'$$

O teste da hipótese H_{JC} (objetivo (iii)), através da estatística de Wald $Q_W = 2.2086$ com 3 graus de liberdade, é não significativo com $p = 0.5303$. O modelo neste caso não é rejeitado. Isto significa que a resposta dos pacientes às técnicas cirúrgicas 1 e 2 manteve o mesmo comportamento nos 2 anos de avaliação. As estimativas de mínimos quadrados ponderados para o vetor β e sua matriz de covariância estimada obtidos conforme A.5, são

$$\mathbf{b} = [-0.9588 \quad 2.2376 \quad -0.0349 \quad -0.6282 \quad -0.4388]$$

e

$$V(\mathbf{b}) = \begin{bmatrix} 1.4896 & -0.19615 & -0.0605 & -0.0892 & 0.5188 \\ -0.1962 & 0.2134 & 0.0121 & -0.0295 & -0.0998 \\ -0.0605 & 0.0121 & 0.0279 & 0.0081 & -0.0223 \\ -0.0892 & -0.0295 & 0.0081 & 0.1002 & -0.0286 \\ 0.5188 & -0.0998 & -0.0223 & -0.0286 & 0.1917 \end{bmatrix}$$

As hipóteses referentes aos objetivos (i) e (ii) são formuladas com base no modelo ajustado.

Para a hipótese de igualdade de efeito de tratamento ($\alpha_1 = 0$), temos

$$H_{GF} : \mathbf{c}\beta = 0$$

com $\mathbf{c} = [0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0]$. A estatística de Wald $Q_C = 0.0437$ com 1 grau de liberdade, não conduz a rejeição de H_{GF} com $p = 0.8344$, indicando que o logito esperado é igual para ambas a técnicas cirúrgicas.

A hipótese de igualdade de efeito nos 2 anos de avaliação $\nu_1 = 0$ é dada por:

$$H_{CF} : \mathbf{c}\beta = 0$$

com $\mathbf{c} = [0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0]'$.

O teste da hipótese H_{CF} pela estatística Wald é $Q_C = 3.9392$ ($p = 0.0471$) com 1 grau de liberdade. Isto significa que o logito médio é diferente nas condições de avaliação.