

Universidade Federal de Santa Catarina
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção

**MODELOS NÃO LINEARES COM DIFERENTES ESTRUTURAS DE
COVARIÂNCIA EM CURVAS DE CRESCIMENTO: UMA APLICAÇÃO
NO ESTUDO DA SEVERIDADE DA DOENÇA *Late blight***

Dissertação de Mestrado

Clara Matiko Ueda

Florianópolis

2003

**MODELOS NÃO LINEARES COM DIFERENTES
ESTRUTURAS DE COVARIÂNCIA EM CURVAS DE CRESCIMENTO:
UMA APLICAÇÃO NO ESTUDO DA SEVERIDADE DA
DOENÇA *Late blight***

Dissertação apresentada no
Programa de Pós-Graduação em
Engenharia de Produção da
Universidade Federal de Santa Catarina
como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre em
Engenharia de Produção.

Orientador: Paulo José Ogliari, Dr.

Florianópolis
2003

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

U22 Ueda, Clara Matiko
Modelos não lineares com diferentes estruturas de covariância em curvas de crescimento: uma aplicação no estudo da severidade da doença *Late blight* / Clara Matiko Ueda. _ Florianópolis, 2003. 111f.

Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

Orientador: Prof. Dr. Paulo José Ogliari.

1. Análise de regressão

CDD – 21.ed.519.536
CIP – NBR 12899 – AACR/2

Clara Matiko Ueda

**Modelos Não Lineares com Diferentes
Estruturas de Covariância em Curvas de Crescimento:
uma Aplicação no Estudo da Severidade da
Doença *Late blight***

Esta dissertação foi julgada adequada e aprovada para a
obtenção do título de **Mestre em Engenharia de Produção** no
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da
Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 15 de Setembro de 2003.

Prof. Edson Pacheco Paladini, Dr.

Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Engenharia de Produção

BANCA EXAMINADORA

Prof. Paulo José Ogliari, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina -UFSC
Orientador

Prof. Dalton Francisco de Andrade, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina -UFSC

Prof. Pedro Alberto Barbeta, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina -UFSC

Ao meu marido, Mauro,
e aos meus filhos Ana, Simone e Marcelo,
dedico esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Paulo José Ogliari, pelo apoio, paciência, amizade e orientação durante a realização do trabalho.

Aos professores do Programa de Mestrado, pelos ensinamentos, paciência e dedicação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da UFSC, pelo empenho e realização do curso.

Ao Cesumar – Centro Universitário de Maringá, pelo suporte financeiro.

À minha família, pelo apoio, paciência e compreensão.

À minha mãe, pelo incentivo, paciência e amizade.

Aos amigos, pelas preocupações, incentivo e apoio. Em especial Akemi, Carla, Carlos, Claudia, Gazola, Isolde, Lauri, Margareth e Rosangela.

Aos colegas do curso, pela convivência, apoio e amizade.

A todos que contribuíram e torceram para a realização desta pesquisa.

“Embora isto possa parecer um paradoxo,
toda ciência exata é dominada por
idéia de aproximação”.

Bertrand Russell

Resumo

UEDA, Clara Matiko. **Modelos Não Lineares com Diferentes Estruturas de Covariância em Curvas de Crescimento: uma Aplicação no Estudo da Severidade da Doença *Late blight***. 2003. 111f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, UFSC, Florianópolis.

Este trabalho apresenta um estudo desenvolvido com dados longitudinais, usando a metodologia de modelos não lineares em curvas de crescimento, com diferentes estruturas para a matriz de covariância, fixando uma função para a parte determinística. Após a seleção da melhor matriz de covariância, foram experimentadas diferentes funções, a fim de se escolher o modelo não linear mais adequado. Este procedimento foi aplicado em dados da porcentagem de severidade da doença *Late blight* em quatro variedades de batata (*Solanum tuberosum*), causada por *Phytophthora infestans*. O modelo não linear selecionado foi o que usa uma das parametrizações da função de Gompertz e matriz de covariância de Simetria Composta. Os testes de hipóteses realizados sobre os parâmetros do modelo confirmaram a existência de diferença significativa entre as variedades.

Palavras-chave: Modelos não Lineares, Matriz de Covariância, Curvas de Crescimento, Dados Longitudinais.

Abstract

UEDA, Clara Matiko. **Modelos Não Lineares com Diferentes Estruturas de Covariância em Curvas de Crescimento: uma Aplicação no Estudo da Severidade da Doença *Late blight***. 2003. 111f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, UFSC, Florianópolis.

This work presents a study developed with percentage longitudinal data, using the nonlinear models methodology in growing curves, with different structures for the covariance matrix, fixing a function for the deterministic part. After the selection of the best covariance matrix, different functions were experimented to choose the most adequate nonlinear model. This procedure was applied in percentage severity data of the *Late blight* disease in four varieties of potatoes (*Solanum tuberosum*) caused by *Phytophthora infestans*. The selected nonlinear model uses one of the parameterizations of the Gompertz function and the Compound Symmetry covariance matrix. The hypothesis tests carried out on the parameters of the model confirmed the existence of significant differences among the varieties take place.

Keywords: Nonlinear models, Covariance Matrix, Growing Curves, Longitudinal Data.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

1 – INTRODUÇÃO	16
1.1 – Tema e Problema	16
1.2 – Objetivos	18
1.2.1 – Objetivo Geral	18
1.2.2 – Objetivos Específicos	18
1.3 – Desenvolvimento do Trabalho	19
1.4 – Limitação da Pesquisa	20
1.5 – Estrutura	20
2 – REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 – Curvas de Progresso da Doença e Curvas de Crescimento	21
2.1.1 – Classificação Epidemiológica da Doença	22
2.1.2 – Modelos Matemáticos e as Curvas de Progresso da Doença	24
2.1.3 – Modelos de Crescimento	25
2.2 – Análise de Perfis para Experimentos Inteiramente Casualizados	30
2.2.1 – Análise Univariada de Perfis	32
2.2.2 – Análise Multivariada de Perfis	35
2.3 – Análise de Curvas de Crescimento através de Modelos Lineares e Não Lineares	37
2.3.1 – Modelos Lineares	37
2.3.2 – Modelos Não Lineares	38
2.3.3 – Modelos Lineares Mistos	40
2.3.4 – Modelos Não Lineares Mistos	42
2.4 – Algumas Estruturas para a Matriz de Covariância	46
2.4.1 – Estrutura de Independência	47
2.4.2 – Estrutura de Simetria Composta (CS)	47

2.4.3 – Estrutura Autoregressiva de Primeira Ordem (AR(1))	48
2.4.4 – Estrutura Geral ou Não Estruturada (UN).....	48
2.4.5 – Estrutura de Modelos de Efeitos Aleatórios	49
2.5 – Estimação e Testes de Hipóteses para Modelos Não Lineares com Matriz de Covariância Não Estruturada	50
2.6 – Estimação para Modelos Não Lineares Misto ou de Efeitos Aleatórios	53
2.7 – Critério de Informação de Akaike e Bayesiano de Schwarz	55
3 – METODOLOGIA	57
3.1 – Delineamento Experimental	57
3.2 – Variáveis	58
3.3 – Limitação da Pesquisa	60
3.4 – Métodos de Estimação das Matrizes de Covariância e dos Parâmetros de Locação	61
3.5 – Testes de Hipóteses, Intervalos de Confiança e Qualidade do Ajuste	64
4 – RESULTADOS	65
4.1 – Matriz de Covariância e de Correlação	65
4.2 – Análise dos Perfis	66
4.3 – Modelos Ajustados	69
5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
5.1 – Conclusões	83
5.2 – Sugestões para Novas Pesquisas	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
APÊNDICE	88
APÊNDICE A: Método de Máxima Verossimilhança	88
APÊNDICE B: Método de Gauss-Newton	90
APÊNDICE C: Produto de Kronecker ou Produto Tensorial de Matrizes	93
APÊNDICE D: Programas “ <i>mixed-CS</i> ” e “ <i>mixed-AR(1)</i> ”	94
APÊNDICE E: Programas “ <i>delta Y</i> ” e “ <i>matrizUN</i> ”	95
APÊNDICE F: Programas “ <i>transformada CS</i> ”, “ <i>transformada AR(1)</i> ” e “ <i>transformada UN</i> ”	97

APÊNDICE G: Métodos Usados do <i>Proc nlmixed</i> do SAS®	101
APÊNDICE H: Programa “ <i>contraste</i> ”	103
APÊNDICE I: Programas “ <i>logística1 CS</i> ”, “ <i>logística2 CS</i> ”, “ <i>logística3 CS</i> ”, “ <i>logística4 CS</i> ”, “ <i>logística5 CS</i> ” e “ <i>Gompertz2 CS</i> ”	105

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1: Gráfico da média das porcentagens de severidade da doença <i>Late blight</i> na batata, para a variedade Monona	21
Figura 2.2: Curvas de crescimento: (a) crescimento exponencial (quadrado) linear (losango) da quantidade de doença; (b) crescimento logístico (quadrado) e monomolecular (losango) da quantidade de doença	24
Figura 2.3: Diagrama de dispersão de experimentos que apresentam curvas sigmoidais, onde Y é a variável resposta e t é o tempo	26
Figura 2.4: Curva Sigmoidal	30
Figura 2.5: Representação gráfica dos perfis médios observados da resposta correspondentes a uma situação com 3 subpopulações e 4 condições de avaliação	36
Figura 4.1: Gráfico da porcentagem de severidade da doença <i>Late blight</i> na batata, para cada unidade experimental, da variedade Katahdin	67
Figura 4.2: Gráfico da porcentagem de severidade da doença <i>Late blight</i> na batata, para cada unidade experimental, da variedade Kennebec	67
Figura 4.3: Gráfico da porcentagem de severidade da doença <i>Late blight</i> na batata, para cada unidade experimental, da variedade Monona	68
Figura 4.4: Gráfico da porcentagem de severidade da doença <i>Late blight</i> na batata, para cada unidade experimental, da variedade Sebago	68

Figura 4.5: Gráfico das médias de porcentagem de severidade da doença *Late blight* na batata, obtidos de quatro canteiros de repetição de cada uma das variedades69

Figura 4.6: Gráfico das funções estimadas e plotagem dos valores médios observados para as quatro variedades – modelo 281

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1: Estrutura básica para estudos com planejamento longitudinal	31
Tabela 2.2: Análise de variância para o modelo proposto	34
Tabela 3.1: Dados de progresso da doença (% de severidade) para <i>Late blight</i> na batata (causada por <i>Phytophthora infestans</i>) para quatro variedades, em Nova York, em 1980	59
Tabela 4.1: Matriz de Covariância e Correlação	66
Tabela 4.2: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os seus erros padrões para o modelo 1 – independência	70
Tabela 4.3: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os seus erros padrões para o modelo 2 – simetria composta (CS)	71
Tabela 4.4: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os seus erros padrões para o modelo 3 – autoregressiva de 1ª ordem (AR(1))	72
Tabela 4.5: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os seus erros padrões para o modelo 5 – efeito aleatório em α	74
Tabela 4.6: Valores do $-2\log L$, critérios de informação AIC e BIC para cada modelo	75
Tabela 4.7: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 6 – Função Logística 1	76
Tabela 4.8: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 7 – Função Logística 2	76

Tabela 4.9: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 8 – Função Logística 3	77
Tabela 4.10: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 9 – Função Logística 4	77
Tabela 4.11: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 10 – Função Logística 5	78
Tabela 4.12: Parâmetros estimados pelo Método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 11 – Função Gompertz 2.....	78
Tabela 4.13: Valores do -2Log L, AIC e BIC para os modelos 2 e 6 a 11	79
Tabela 4.14: Resultados dos testes de χ^2 de Wald para o modelo 2	81
Tabela 4.15: Intervalos de confiança de 95% para os parâmetros do modelo 2	82
Tabela 4.16: Valores preditos do modelo 2.....	82

INTRODUÇÃO

1.1 TEMA E PROBLEMA

Em muitas situações, os experimentos na área Biológica e Agronômica lidam com medidas tomadas repetidas vezes sobre os mesmos indivíduos com um número limitado de medições. Situações como essas constituem casos específicos dos chamados estudos longitudinais, que são investigações científicas, com interesse em estudar o comportamento de uma ou mais características dos elementos de uma ou mais populações. As características estudadas são chamadas de variáveis respostas, que poderão ser numa dimensão específica como, por exemplo, o tempo, a dosagem de uma substância, a distância de uma certa origem, entre outros.

Muitos pesquisadores já desenvolveram trabalhos aplicando a metodologia de estudos longitudinais, tais como: Andrade e Singer (1986), Singer (2002), onde evidenciaram que esse tipo de modelagem estabelece a relação entre a variável resposta e o tempo. Nesta relação, a variável resposta, em geral, é explicada por uma parte determinística e por uma parte aleatória. A parte determinística, no caso deste trabalho, será um modelo não linear nos parâmetros, que descreve o comportamento médio da resposta, e a parte aleatória são os resíduos. Uma característica importante dos dados longitudinais, é que como as medidas são tomadas num mesmo indivíduo, é necessário considerar uma possível dependência entre elas, isto é, espera-se alguma correlação entre essas observações, além de se esperar que as variâncias não sejam constantes ao longo do tempo. Grande parte do esforço empregado na análise está relacionada com a modelagem dessa estrutura de covariância.

Em muitas aplicações, a relação entre a variável resposta e o tempo é não linear nos parâmetros e, neste caso, o modelo não linear se ajusta melhor aos dados do que o modelo linear e, geralmente, os parâmetros possuem uma interpretação biológica, o que os torna mais interessantes do ponto de vista da aplicação.

Existem vários modelos não lineares para a parte determinística, assim como para a matriz de covariância. Desta forma, inicialmente, serão testadas várias estruturas de covariância para uma dada função, e, depois, com a matriz selecionada, testar outras funções não lineares.

O ajuste de curvas também é utilizado para fazer previsões da variável resposta média ao longo do tempo com poucos parâmetros do modelo não linear, e ainda possibilita a obtenção de um maior conhecimento sobre a variabilidade da resposta ao longo do tempo. A metodologia de ajuste de curvas é conhecida como Análise de Curvas de Crescimento, conforme Kshirsagar (1995).

Têm-se observado que muitos pesquisadores da área Agrônômica e Zootécnica que trabalham com experimentos com dados longitudinais têm aplicado, como aproximação de um fenômeno não linear, a metodologia de modelos lineares mistos, como pode ser encontrado em Lima (1996). Cabe ressaltar que, para alguns experimentos, provavelmente a metodologia mais adequada para descrever e interpretar melhor a parte biológica do fenômeno estudado seria utilizar os modelos não lineares mistos. Ogliari (1998) aplicou a metodologia de modelos não lineares mistos no estudo da resposta média do volume do eucalipto. Davidian e Giltinan (1995), entre outros trabalhos, também têm aplicado essa metodologia, em muitos estudos para comparação dos padrões de crescimento da soja.

A metodologia de modelos não lineares mistos é recente. Ela está sendo usada praticamente só pelos estatísticos; outros pesquisadores, como Agrônomos, Biólogos, Médicos, Engenheiros, ainda não a usam. Estes pesquisadores analisam os dados considerando que as observações são independentes, quando de fato não são, implicando na estimativa do erro padrão.

Sob este enfoque, o objetivo principal deste trabalho, é demonstrar a utilização de modelos não lineares e não lineares mistos para a modelagem de curvas de crescimento, que são utilizadas principalmente em trabalhos das áreas de microbiologia, tendo aplicações diretas na Agricultura, na Engenharia de Produção, entre outras.

Para tanto, neste trabalho, a metodologia citada será aplicada ao estudo de Campbell e Madden (1990), onde foi verificada a proporção de severidade da

epidemia *Late blight* na batata, doença causada pelo fungo *Phytophthora infestans*, através da curva de progresso da epidemia em quatro variedades de batata.

A aplicação dos modelos não lineares mistos para dados longitudinais leva em consideração algumas estruturas de covariância, como nos estudos de Ogliari (1998) e Davidian e Giltinan (1995), para modelar a estrutura de dependência dos dados, podendo-se assim analisar os efeitos da doença sobre as diferentes variedades, através de testes de hipóteses e intervalos de confiança corretos.

Com isso, espera-se contribuir com os pesquisadores, no sentido de usar uma metodologia de análise mais apropriada dos dados, pois esta também permite uma interpretação biológica mais precisa do ponto de vista da aplicação e, conseqüentemente, tendo maior precisão na tomada de decisão, já que a mesma é utilizada também para fazer previsões da variável resposta média ao longo do tempo.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Realizar a análise estatística de curvas de crescimento da severidade de doenças, levando-se em conta o modelo de crescimento não linear e a estrutura de correlação presente nos dados.

1.2.2 Objetivos Específicos

1 – Realizar estudos de diferentes modelos não lineares para representar a curva de crescimento.

- 2 – Realizar estudos de diferentes estruturas para a matriz de covariância para contemplar a correlação presente nos dados.
- 3 – Verificar se os diferentes tratamentos apresentam padrões de evolução de severidade de doenças diferentes nos seus parâmetros.
- 4 – Desenvolver uma estratégia para a construção de modelos de regressão não linear para dados longitudinais.
- 5 – Aplicar a estratégia desenvolvida em dados de severidade da doença *Late blight* na batata.

1.3 DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO

Para atingir o objetivo principal do trabalho, qual seja: a obtenção de modelos não lineares com diferentes matrizes de covariância no estudo da severidade de doença *Late blight* na batata (*Solanum tuberosum*) causada pelo fungo *Phytophthora infestans*, procede-se a explanação da teoria de modelos não lineares e não lineares mistos e de técnicas julgadas essenciais na obtenção de tais modelos.

Será descrito um processo para realizar a análise preliminar dos dados longitudinais, que é a análise de perfis.

Toma-se uma função para a parte determinística e procura-se a estrutura de covariância que melhor se ajusta aos dados. Para obter o melhor modelo de crescimento não linear, realiza-se um estudo sobre diversos modelos de curvas de crescimento, com a matriz de covariância escolhida.

A fim de verificar se as diferentes variedades de batata apresentam diferenças nos seus parâmetros e no perfil de desenvolvimento da doença será realizado estudo de inferência estatística, com a aplicação de testes de hipóteses sobre o melhor modelo encontrado.

1.4 LIMITAÇÃO DA PESQUISA

Existem e também podem ser criadas muitas matrizes de covariância. Neste trabalho, serão usadas as mais referidas na literatura. Existem também muitas funções não lineares para ajustar à parte determinística e será usada aquela, entre as escolhidas para a seleção, que apresentar o melhor resultado dentre os critérios escolhidos.

1.5 ESTRUTURA

A dissertação está estruturada em cinco capítulos.

No primeiro capítulo, denominado Introdução, consta uma contextualização do tema abordado, o problema da pesquisa, os objetivos, os métodos usados no estudo e a estrutura do trabalho.

O segundo capítulo, denominado Revisão de Literatura, trata da metodologia existente usada para a construção do modelo, para alcançar os objetivos do trabalho.

No terceiro capítulo, denominado Métodos, estão descritos todos os procedimentos que são usados para a análise do caso.

No quarto capítulo estão reunidos os resultados obtidos na análise e encaminhando para a conclusão e sugestões para outras análises que fazem parte do capítulo cinco.

REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CURVAS DE PROGRESSO DA DOENÇA E CURVAS DE CRESCIMENTO

A *curva de progresso da doença*, de acordo com Campbell e Madden (1990) e Bergamin Filho e Amorim (1996), pode ser apresentada como plotagem da quantidade de doença presente numa população de plantas em diversos tempos. O gráfico dessa curva revela a característica da epidemia, como pode ser visto na Figura 2.1. Ela significa uma integração do patógeno, do hospedeiro e do ambiente, e oferece condições para analisar, comparar e compreender epidemias de doenças de plantas.

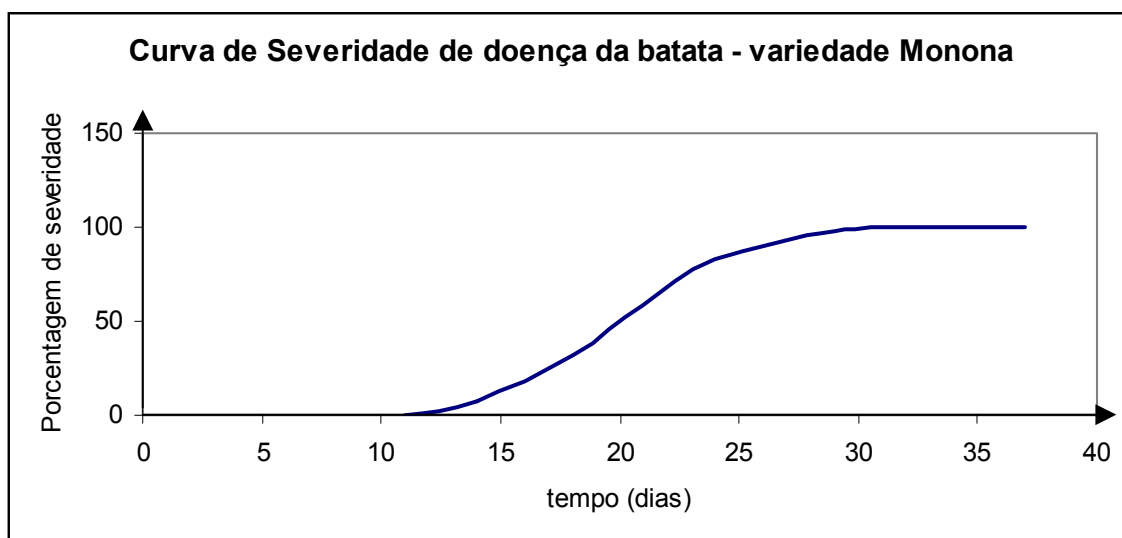


Figura 2.1: Gráfico da média das porcentagens de severidade da doença *Late blight* na batata, para a variedade Monona.

Bergamin Filho e Amorim (1996), consideram que:

A análise de epidemias, através da curva de progresso da doença, constitui-se apenas num segmento de uma especialidade mais ampla, conhecida dos

ecologistas como análise da curva de crescimento. Crescimento é definido como uma mudança de magnitude de qualquer característica mensurável, como peso, número, comprimento ou, neste contexto, proporção da doença. A análise da curva de crescimento teve origem no trabalho de Malthus, datado de 1798, enquanto que a análise da curva de progresso da doença teve início no trabalho pioneiro de Vanderplank, datado de 1963.

Segundo Bergamin Filho e Amorim (1996), modelos matemáticos de crescimento traduzem, na forma de expressões matemáticas, a relação existente entre doença e tempo. Estas expressões propiciam a análise dos dados obtidos da doença, por exemplo em experimentos onde variedades com diferentes níveis de resistência são testados. A capacidade de permitir comparações se constitui numa justificativa suficiente para o estudo das curvas de progresso de doenças e para o desenvolvimento de expressões matemáticas (modelos) que as descrevam, sendo que este último pode contribuir para um melhor entendimento do processo epidêmico.

2.1.1 Classificação Epidemiológica da Doença

Conforme Arneson (2002), Pfender (1982), Bergamin Filho e Amorim (1996) e Campbell e Madden (1990), Vanderplank no clássico livro “Plant diseases: epidemics and control” de 1963, baseou toda sua teoria epidemiológica na analogia entre crescimento de capital (dinheiro) e crescimento de doença. Ele considerou dois tipos de crescimento de capital para essa analogia: o de juros simples e o de juros compostos. Neste contexto, as taxas de juros são consideradas taxas de infecção e o capital, como doença. Desta forma, são conceituados dois grupos: doenças de juros simples e doenças de juros compostos. Na doença de juros simples, *plantas infectadas durante o ciclo da cultura não servirão de fonte de inóculo para novas infecções durante o mesmo ciclo*, isto é, o aumento gradativo do número de plantas doentes durante o ciclo da cultura não é devido à movimentação do patógeno, a partir de plantas doentes, em direção a novos sítios de infecção e, sim, ao inóculo original. Desta forma, a velocidade de aumento da doença não tem qualquer relação com a quantidade de doença em cada instante e o aumento gradativo do número de plantas doentes durante o ciclo da cultura

é função do inóculo original previamente existente. Enquanto que, no caso de doença de juros compostos, plantas infectadas durante o ciclo da cultura servirão de fonte de inóculo para novas infecções durante o mesmo ciclo, isto é, *plantas doentes rendem novas plantas durante o ciclo da cultura*. Assim, está implícita uma movimentação do patógeno, a partir de plantas doentes, em direção a novos sítios de infecção. Logo, a velocidade de aumento da doença é proporcional à própria quantidade de doença em cada instante. Em ambos os casos, a razão de crescimento da doença aumenta com a disponibilidade do tecido saudável, que diminui durante o curso da epidemia.

Desta forma, a equação de juros simples pode ser escrita como

$$\frac{dx}{dt} = QR(1 - x), \quad (2.1)$$

onde $(1 - x)$ representa a quantidade de tecido sadio (x , neste contexto, é a quantidade da doença e sempre é expresso em proporção da doença), Q é a quantidade de inóculo previamente existente, R é a taxa de infecção, x_0 é a quantidade de doença no tempo 0 e t é o tempo. A integração desta equação para x e (x_0, x) e t e $(0, t)$, produz

$$\ln\left(\frac{1}{1-x}\right) = \ln\left(\frac{1}{1-x_0}\right) + QRt, \quad (2.2)$$

que é representada na Figura 2.2.(b) e é conhecida pelo nome de *curva monomolecular*.

Por outro lado, a equação de juros compostos pode ser escrita como

$$\frac{dx}{dt} = Rx(1 - x), \quad (2.3)$$

onde x , $(1 - x)$, R e t são como definidos na equação (2.1) e a integração desta equação produz

$$\ln\left(\frac{x}{1-x}\right) = \ln\left(\frac{x_0}{1-x_0}\right) + Rt, \quad (2.4)$$

e o seu gráfico tem a forma de S (Figura 2.2.(b)), é conhecido como *curva logística*.

Outras duas curvas de crescimento como o crescimento exponencial e o linear podem ser vistas na Figura 2.2.(a)

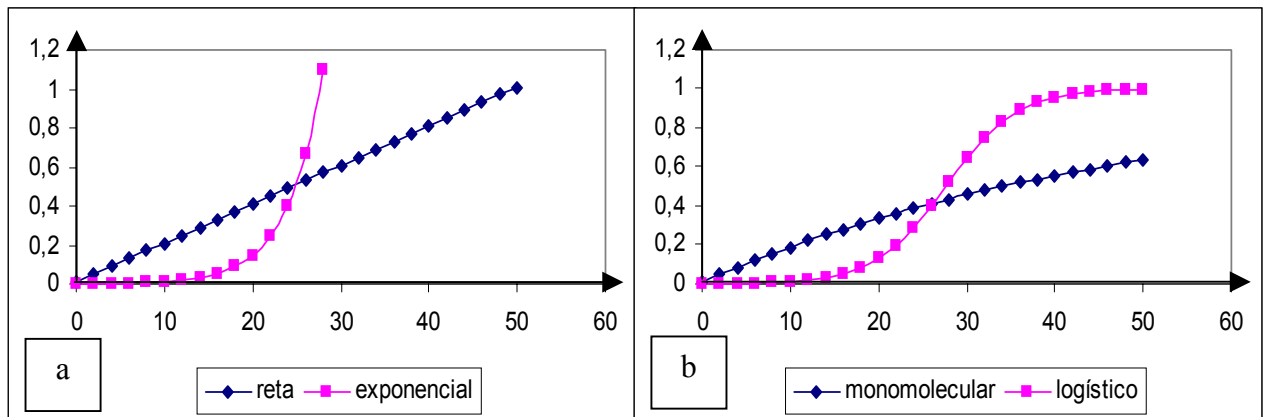


Figura 2.2: Curvas de crescimento: (a) crescimento exponencial e linear da quantidade de doença; (b) crescimento logístico e monomolecular da quantidade de doença.

Dados fictícios.

2.1.2 Modelos Matemáticos e as Curvas de Progresso da Doença

Conforme Campbell e Madden (1990), Bergamin Filho e Amorim (1996) e Pfender (1982), após a publicação, no ano de 1963, da obra de Vanderplank, tornou-se prática usual das análises de epidemia, o raciocínio de que, se uma doença for de juros simples o modelo monomolecular deveria ser apropriado e, se for de juros compostos, deveria utilizar o modelo logístico, ou reciprocamente, classificando como doença de juros simples ou de juros compostos, dependendo de qual dos modelos, monomolecular ou logístico, ajusta-se melhor aos dados experimentais. Por outro lado, usando um raciocínio bastante simplista, costumava-se usar o modelo monomolecular para doenças de raízes e o modelo logístico para doença de folhas.

De acordo com os pesquisadores citados, este procedimento valorizou o aspecto biológico dos dados de progresso da doença, não levando em conta cuidados com o ajustamento estatístico dos modelos, produzindo análises incorretas. A literatura recente tem alertado para este fato. A inclusão de determinada doença no grupo de juros simples ou de juros compostos é função de características biológicas; por outro

lado, o uso de determinado modelo matemático para análise de curvas de progresso da doença é função de um ajuste apropriado entre o modelo e os dados.

Além dos modelos monomolecular e logístico, há outros modelos que se aproximam mais dos dados experimentais, fornecendo conclusões, inferências e previsões mais precisas. Alguns modelos apropriados para curvas de crescimento serão abordados nas próximas seções.

2.1.3 Modelos de Crescimento

Em diversas áreas de investigação científica é uma tarefa muito comum analisar dados obtidos a partir de fenômenos de crescimento (dados de crescimento). De acordo com Mazucheli (1995), os modelos utilizados na análise de dados de crescimento são, na sua maioria, não lineares, baseados em considerações teóricas do fenômeno de crescimento em estudo. Além dos modelos exponencial e monomolecular, já mencionados aqui, serão tratados outros modelos de curvas de crescimento.

Algumas vezes, quando se quer comparar diversas técnicas ou quando se quer aproximar um modelo não linear desconhecido para analisar dados de crescimento, são usados modelos de curva de crescimento polinomial. Entretanto, segundo Neter et al. (1990), uma possível desvantagem das curvas polinomiais é que elas não incorporam informações a respeito do comportamento das diferenças de doenças entre os parâmetros; as estimativas podem ser difíceis de interpretar ou mesmo não ter interpretação biológica. Ademais, as extrapolações podem levar a previsões absurdas.

Muitas vezes os modelos mais preferidos nos processos de crescimento em forma de S, são as curvas sigmoidais ou modelos de crescimento sigmoidal (Figura 2.3).

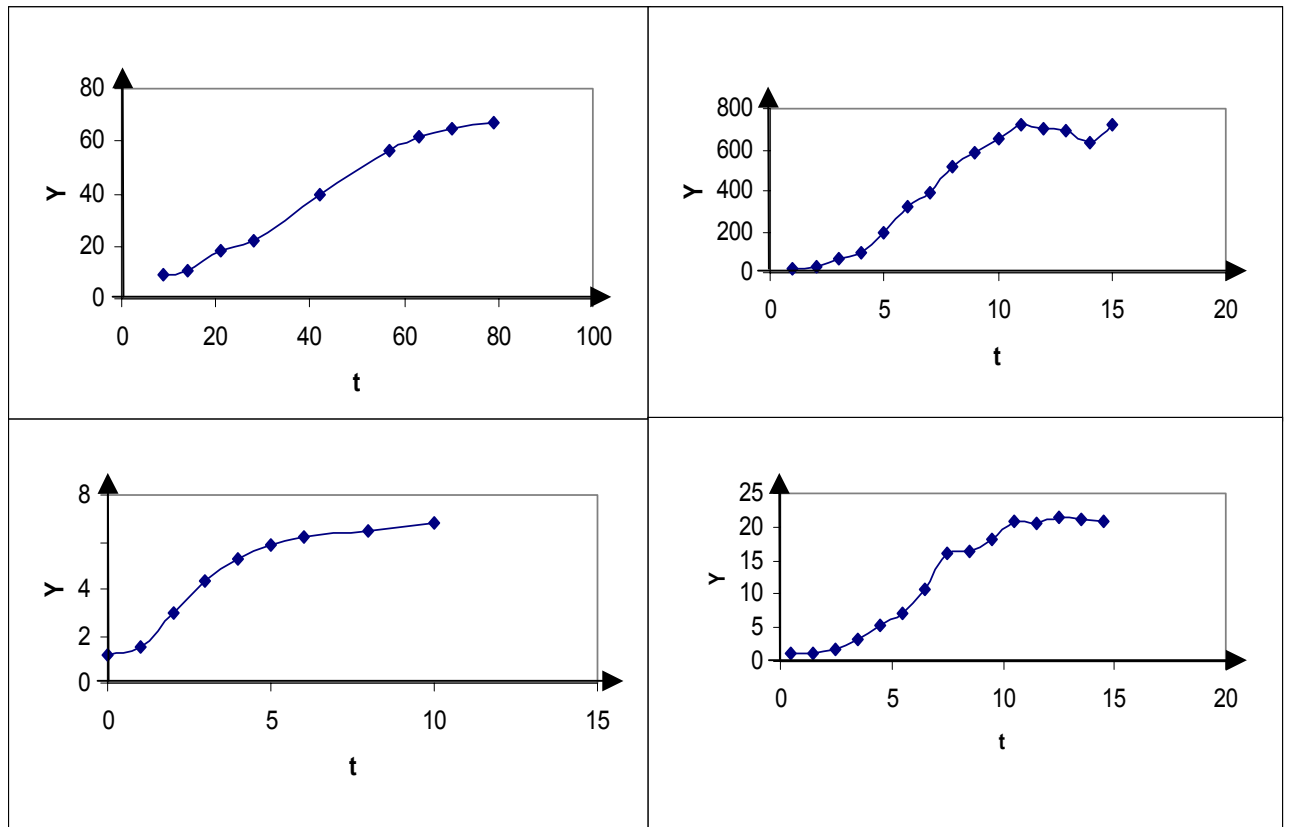


Figura 2.3: Diagrama de dispersão de experimentos que apresentam curvas sigmoidais, onde Y é a variável resposta e t é o tempo. Dados fictícios.

Modelos de Crescimento Sigmoidal: as curvas sigmoidais ocorrem de forma bastante freqüente em Biologia, Agronomia, Engenharia, Ecologia, etc. Ratkowsky (1983) diz que uma curva sigmóide inicia em algum ponto fixo, com a razão de crescimento aumentando monotonicamente até atingir o ponto de inflexão e, em seguida, essa razão decai até aproximar, assintoticamente de algum valor final (Figura 2.3). Muitos modelos matemáticos apresentam essas características e são bastante utilizados na análise de dados de curvas de crescimento. Dentre esses modelos, têm-se o logístico, o de Gompertz, o tipo-Weibull, o Morgan-Mercer-Flodin e o Richards, que são apresentados a seguir.

Neste trabalho será tomada uma curva com as características acima, ou seja, curvas sigmoidais, com diversas matrizes de covariância, para selecionar a melhor matriz. Depois desta seleção, será feita a escolha do melhor modelo para a parte determinística, dentre alguns considerados.

Modelo Logístico: o modelo logístico foi um dos modelos mais utilizados na análise de dados de curvas de crescimento para o estudo de populações humanas, e atualmente é usado na modelagem do crescimento de vegetais e animais (Mazucheli, 1995). De acordo com Ratkowsky (1983), os parâmetros deste modelo possuem boas propriedades estatísticas, pois, em geral, os seus estimadores são viciados e os modelos apresentam medidas de curvatura não significativas, mesmo em casos onde a amostra não é muito grande. Para o modelo logístico encontram-se muitas parametrizações na literatura, e uma das mais usadas é

$$f(x, \beta) = \frac{\beta_1}{1 + \exp(\beta_2 - \beta_3 x)} \quad (2.5)$$

podendo-se considerar outras parametrizações:

$$f(x, \beta) = \frac{1}{\beta_1 + \beta_2 \exp(-\beta_3 x)}, \quad (2.6)$$

$$f(x, \beta) = \frac{1}{\beta_1 + \beta_2 \beta_3^x}, \quad (2.7)$$

$$f(x, \beta) = \frac{\beta_1}{1 + \exp(\beta_2) \beta_3^x}, \quad (2.8)$$

$$f(x, \beta) = \frac{1}{\beta_1 + \exp(\beta_2) \beta_3^x}, \quad (2.9)$$

$$f(x, \beta) = \frac{\beta_1}{1 + \beta_2 \exp(-\beta_3 x)}, \quad (2.10)$$

em que $\beta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3)$ é o vetor de parâmetros desconhecidos do modelo.

Modelo de Gompertz: o modelo de Gompertz também é muito usado na análise de curvas de crescimento de populações de animais e vegetais. Campbell e Madden (1990) e Bergamin Filho e Amorim (1996) relatam que apesar do Modelo de Gompertz ter sido introduzido na epidemiologia vegetal depois do modelo logístico, ele foi proposto por Gompertz, uma década antes de Verhust propor o modelo logístico.

Uma forma do modelo de Gompertz comumente usada é

$$f(x, \beta) = \beta_1 \exp[-\exp(\beta_2 - \beta_3 x)] \quad (2.11)$$

e uma outra forma:

$$f(x, \beta) = \exp(\beta_1 - \beta_2 \beta_3^x). \quad (2.12)$$

em que $\beta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3)$ é o vetor de parâmetros desconhecidos do modelo.

Modelo de Richards: o modelo de Richards, segundo Mazucheli (1995) é uma extensão do modelo de crescimento Von Bertalanffy proposto em 1951, utilizado no estudo de relações alométricas em organismos, de dinâmica de populações de peixes, crescimento de produção agrícola, etc. Ratkowsky (1983) observa que, dos cinco modelos estudados aqui, o de Richards é o que exhibe curvatura intrínseca mais significativa, sendo, portanto, o seu comportamento mais distante do linear. Uma particular parametrização desse modelo é dada por:

$$f(x, \beta) = \frac{\beta_1}{[1 + \exp(\beta_2 - \beta_3 x)]^{1/\beta_4}}, \quad (2.13)$$

e, também são citados os dois modelos seguintes,

$$f(x, \beta) = \frac{\beta_1}{\{1 + \beta_2 [\exp(-\beta_3 x)]\}^{1/\beta_4}}, \quad (2.14)$$

$$e, f(x, \beta) = \frac{\beta_1 / \beta_2}{\{1 + \exp[-\beta_2 (1 + \beta_3)(x - \beta_3)]\}^{1/(1+\beta_4)}}, \quad (2.15)$$

em que $\beta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4)$ é o vetor de parâmetros desconhecidos do modelo.

Modelo de Morgan-Mercer-Flodin (MMF): Ratkowsky (1983) menciona que Morgan, Mercer e Flodin apresentaram o modelo homônimo, em 1975, como uma extensão de dois modelos já existentes em cinética catalítica. A parametrização que foi, inicialmente proposta, é dada por:

$$f(x, \beta) = \frac{\beta_2 \beta_3 + \beta_1 x^{\beta_4}}{\beta_3 + x^{\beta_4}}, \quad (2.16)$$

e uma outra parametrização é

$$f(x, \beta) = \frac{\beta_2 \exp(\beta_3) + \beta_1 x^{\beta_4}}{\exp(\beta_3) + x^{\beta_4}}. \quad (2.17)$$

em que $\beta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4)$ é o vetor de parâmetros desconhecidos do modelo.

Modelo tipo Weibull: conforme Lawless (apud Mazucheli, 1995), o modelo tipo Weibull recebe este nome por ter originado da distribuição de Weibull, que é uma das distribuições mais utilizadas em análise de sobrevivência e confiabilidade. Ratkowsky (1983) apresenta este modelo como uma boa alternativa para os modelos logístico e de Gompertz, principalmente quando estes exibem comportamento distante do linear. Dentre os modelos de crescimento sigmoidal com quatro parâmetros, experiências práticas têm mostrado que o modelo tipo Weibull é o modelo que possui o comportamento mais próximo do comportamento linear. Este modelo pode ser escrito sob muitas outras parametrizações, como

$$f(x, \beta) = \beta_1 - (\beta_2) \cdot \exp(-\beta_3 x^{\beta_4}), \quad (2.18)$$

$$f(x, \beta) = \beta_1 - (\beta_2) \cdot \exp[-\exp(-\beta_3)x^{\beta_4}], \quad (2.19)$$

$$f(x, \beta) = \exp(\beta_1) - \exp[\beta_2 - \exp(-\beta_3)x^{\beta_4}]. \quad (2.20)$$

em que $\beta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4)$ é o vetor de parâmetros desconhecidos do modelo.

Interpretação dos Parâmetros do Modelo Sigmoidal

Os modelos logísticos e os de Gompertz são modelos de curvas sigmoidais com três parâmetros, quais sejam: β_1 , β_2 e β_3 , enquanto que os modelos tipo-Weibull, Morgan-Mercen-Flodin e Richards são modelos que podem apresentar quatro parâmetros: β_1 , β_2 , β_3 e β_4 . Nesses modelos não lineares, os parâmetros citados, em geral, têm interpretações, a partir de considerações físicas.

De acordo com Ratkowsky (1983), em diversos modelos, o parâmetro β_1 indica a assíntota horizontal $y = \beta_1$, onde β_1 é o valor limite superior (ver Figura 2.4). O gráfico da função possui um ponto de inflexão em $t = \beta_2/\beta_3$, indicando que esse é o ponto onde o crescimento da função atinge o máximo. O parâmetro β_2 indica a posição do intercepto no eixo y, ou seja, o valor da variável resposta quando a variável independente é igual a zero. No modelo de Richards, a posição do intercepto é a diferença entre a assíntota e β_2 . O parâmetro β_3 dá a razão entre a variação da resposta inicial (determinada pela grandeza de β_2) e a resposta final (determinada pela grandeza de β_1). O parâmetro β_4 presente somente nos modelos de quatro parâmetros, permite maior flexibilidade de

ajuste, se comparado com modelos de três parâmetros, e sua interpretação é inerente ao fenômeno de crescimento que se deseja analisar.

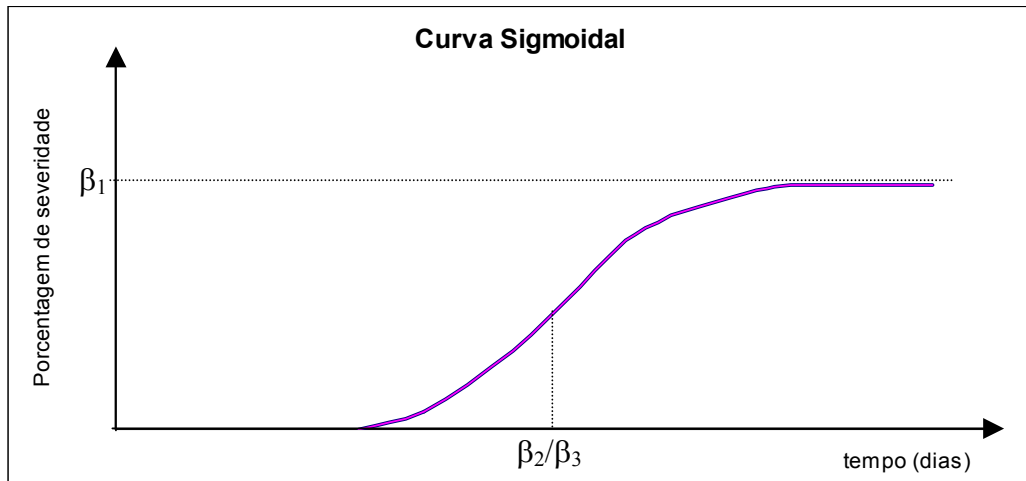


Figura 2.4: Curva sigmoideal

2.2 ANÁLISE DE PERFIS PARA EXPERIMENTOS INTEIRAMENTE CASUALIZADOS

Usa-se a Análise de Perfis para estudar dados longitudinais, fazendo comparações entre os componentes dos perfis médios de resposta. A estrutura utilizada está apresentada na Tabela 2.1, sendo esta uma estrutura de dados multivariados.

De acordo com Higashi (1995), a seleção de uma estratégia apropriada para a Análise de Perfis deve levar em conta os objetivos do estudo, a natureza do fenômeno em consideração, as suposições dos modelos e as características dos dados experimentais. Mais especificamente, a Análise de Perfis leva em consideração as seguintes questões:

- (a) se os perfis de resposta dos diferentes tratamentos são paralelos, ou seja, não existe interação entre tratamento e tempo;
- (b) se os perfis são paralelos e coincidentes, ou seja, não existe efeito de tratamento;
- (c) se os perfis são paralelos e horizontais, isto é, não existe efeito de tempo.

Tabela 2.1: Estrutura básica para estudos com planejamento longitudinal.

Subpopulação (tratamentos)	Unidade de investigação	Condições de avaliação				Covariáveis			
		1	2	...	T	1	2	...	c
1	1	y_{111}	y_{112}	...	y_{11T}	z_{111}	z_{112}	...	z_{11c}
1	2	y_{121}	y_{122}	...	y_{12T}	z_{121}	z_{122}	...	z_{12c}
⋮	⋮	⋮	⋮		⋮	⋮	⋮		⋮
1	n_1	y_{1n_11}	y_{1n_12}	...	y_{1n_1T}	z_{1n_11}	z_{1n_12}	...	z_{1n_1c}
2	1	y_{211}	y_{212}	...	y_{21T}	z_{211}	z_{212}	...	z_{21c}
2	2	y_{221}	y_{222}	...	y_{22T}	z_{221}	z_{222}	...	z_{22c}
⋮	⋮	⋮	⋮		⋮	⋮	⋮		⋮
2	n_2	y_{2n_21}	y_{2n_22}	...	y_{2n_2T}	z_{2n_21}	z_{2n_22}	...	z_{2n_2c}
⋮	⋮	⋮	⋮		⋮	⋮	⋮		⋮
g	1	y_{g11}	y_{g12}	...	y_{g1T}	z_{g11}	z_{g12}	...	z_{g1c}
g	2	y_{g21}	y_{g22}	...	y_{g2T}	z_{g21}	z_{g22}	...	z_{g2c}
⋮	⋮	⋮	⋮		⋮	⋮	⋮		⋮
g	n_g	y_{gn_g1}	y_{gn_g2}	...	y_{gn_gT}	z_{gn_g1}	z_{gn_g2}	...	z_{gn_gc}

Fonte: Andrade & Singer (1986).

Os métodos estatísticos para Análise de Perfis são bastante conhecidos e largamente difundidos e implementados em alguns programas estatísticos, como por exemplo, o SAS[®], entre outros.

De acordo com Andrade e Singer (1986) e Higashi (1995), duas abordagens clássicas têm sido consideradas, respeitando a natureza essencialmente multivariada dos vetores respostas y_{ij} : a técnica conhecida como *Análise Multivariada de Perfis* ou simplesmente *Análise de Perfis* e outra de Modelo Misto Univariado. O enfoque multivariado dos perfis permite a adoção de um modelo não estruturado para a matriz de covariância das observações, isto é, o modelo

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \cdots & \sigma_{1T} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \cdots & \sigma_{2T} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \sigma_{1T} & \sigma_{2T} & \cdots & \sigma_T^2 \end{bmatrix}. \quad (2.21)$$

A necessidade de observações completas e o pequeno poder dos testes são as desvantagens deste método. O *Modelo Misto Univariado* pode ser usado para observações incompletas e produz testes mais sensíveis com a adoção de modelos mais parcimoniosos para a matriz de covariância das observações, tais como o modelo de simetria composta:

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \cdots & \rho \\ \rho & 1 & \cdots & \rho \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \rho & \rho & \cdots & 1 \end{bmatrix}, \quad (2.22)$$

e o autoregressivo de 1ª ordem:

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \cdots & \rho^{t-1} \\ \rho & 1 & \cdots & \rho^{t-2} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \rho^{t-1} & \rho^{t-2} & \cdots & 1 \end{bmatrix}. \quad (2.23)$$

Além disso, estes modelos podem ser usados para observações incompletas.

2.2.1 Análise Univariada de Perfis (Modelos Mistos Univariados)

Em um modelo misto univariado, tratamentos e condições são considerados como dois fatores fixos completamente cruzados e as unidades de investigação (indivíduos), como um fator aleatório hierárquico dentro de tratamentos. Assim, o modelo baseado em desvios médios pode ser escrito como:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \pi_{j(i)} + \beta_k + \alpha\beta_{ik} + \pi'_{j(i)k} + e_{ijk}, \quad (2.24)$$

$$i = 1, \dots, g, \quad j = 1, \dots, n_i, \quad k = 1, \dots, t,$$

onde

μ : média geral populacional;

α_i : “efeito” do i -ésimo tratamento;

β_k : “efeito” da k -ésima condição;

$\alpha\beta_{ik}$: “efeito” da interação entre o i -ésimo tratamento e a k -ésima condição;

$\pi_{j(i)}$: “efeito aleatório” da j -ésima unidade de investigação dentro do i -ésimo tratamento;

e_{ijk} : erro aleatório, e

$\pi'_{j(i)k}$: “efeito aleatório” da interação entre a k -ésima condição e a j -ésima unidade de investigação, dentro do i -ésimo grupo, com as restrições

$$\sum_i \alpha_i = \sum_k \beta_k = \sum_i \alpha\beta_{ik} = \sum_k \alpha\beta_{ik} = \sum_j \pi_{j(i)} = \sum_k \pi'_{j(i)k} = 0.$$

Além disso, é suposto que $\pi_{j(i)}$, $\pi'_{j(i)k}$ e e_{ijk} são variáveis aleatórias com distribuição normal, independentemente distribuídas, com média zero e variâncias σ_π^2 , $\sigma_{\pi'}^2$ e σ_e^2 , respectivamente. As variâncias σ_π^2 , $\sigma_{\pi'}^2$ e σ_e^2 estão associadas com as variabilidades “entre” unidades de investigação, “dentro” de unidades de investigação e do erro, respectivamente.

No modelo dado por (2.24), tem-se que:

$$E(y_{ijk}) = \mu + \alpha_i + \beta_k + \alpha\beta_{ik} \text{ e } \Sigma = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho & \cdots & \rho \\ \rho & 1 & \rho & \cdots & \rho \\ \rho & \rho & 1 & \cdots & \rho \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho & \rho & \rho & \vdots & 1 \end{bmatrix},$$

com Σ seguindo o padrão de simetria composta, onde $\sigma^2 = \sigma_e^2 + \sigma_{\pi'}^2 + \sigma_\pi^2$ e $\rho = \sigma_\pi^2 / (\sigma_e^2 + \sigma_{\pi'}^2 + \sigma_\pi^2)$.

Considerando que o modelo dado por (2.24) representa os dados longitudinais adequadamente, com número de unidades de investigação igual para todos os tratamentos, as hipóteses nulas relativas à interação tratamento x condição e aos efeitos de condição e tratamento, podem ser testadas através das estatísticas F_3 , F_2 e F_1 , respectivamente, as quais são apresentadas na Tabela 2.2.

Tabela 2.2: Análise de variância para o modelo proposto.

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma de Quadrados	Estatística para o Teste
Tratamento	$g - 1$	SQ_1	$F_1 = \frac{n - g}{g - 1} \frac{SQ_1}{SQ_2}$
Unidade de investigação (dentro do tratamento)	$n - g$	SQ_2	
Condição	$t - 1$	SQ_3	$F_2 = (n - g) \frac{SQ_3}{SQ_5}$
Tratamento \times Condição	$(g - 1)(t - 1)$	SQ_4	
Condição \times Unidade de investigação (dentro do tratamento)	$(n - g)(t - 1)$	SQ_5	$F_3 = \frac{g - 1}{n - g} \frac{SQ_4}{SQ_5}$
Total	$nt - 1$	SQ_6	

Fonte: Andrade & Singer (1986).

Na Tabela 2.2 tem-se que:

$$SQ_1 = \frac{1}{rt} \sum_{i=1}^g y_{i..}^2 - \frac{1}{nt} y_{...}^2,$$

$$SQ_2 = \frac{1}{t} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^r y_{ij.}^2 - \frac{1}{rt} \sum_{i=1}^g y_{i..}^2,$$

$$SQ_3 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^t y_{.k}^2 - \frac{1}{nt} y_{...}^2,$$

$$SQ_4 = \frac{1}{r} \sum_{i=1}^g \sum_{k=1}^t y_{i.k}^2 - \frac{1}{nt} y_{...}^2 - SQ_1 - SQ_3,$$

$$SQ_5 = SQ_6 - SQ_1 - SQ_2 - SQ_3 - SQ_4, \text{ e}$$

$$SQ_6 = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^t y_{ijk}^2 - \frac{1}{nt} y_{...}^2,$$

onde $i = 1, 2, \dots, g$ e n_i foi tomado igual a r . Além disso, nas expressões acima, o uso de ponto (.) no índice, indica soma com respeito a aquele índice, ou seja,

$$y_{i..} = \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^t y_{ijk}.$$

Sob as suposições impostas ao modelo (2.24), as estatísticas F_3 , F_2 e F_1 , sob H_0 , seguem as distribuições exatas F centrais com $(g-1)(t-1)$ e $(n-g)(t-1)$, $(t-1)$ e $(n-g)(t-1)$, e $(g-1)$ e $(n-g)$ graus de liberdade, respectivamente.

Conforme já mencionado, não se espera que Σ siga o padrão de uniformidade em estudos com planejamentos longitudinais. Tendo em vista a simplicidade na obtenção e interpretação das estatísticas F_1 , F_2 e F_3 e a ampla divulgação dos modelos univariados, eles são bastante utilizados neste tipo de estudo. Assim, vários autores têm proposto correções no número de graus de liberdade das estatísticas F para acomodar desvios do padrão de uniformidade de Σ , e detalhes sobre este procedimento podem ser encontrados em Andrade e Singer (1986).

Um dos atrativos do método multivariado está no fato de seu emprego não exigir restrições na matriz de covariância das observações, embora a quantidade de parâmetros a serem estimados nessa matriz é proporcional ao número de condições de avaliação. A eficiência dessa estimação pode ser afetada quando esse número for grande (20 ou mais) causando também grande esforço computacional, em função da dimensão das matrizes envolvidas. O método univariado oferece uma alternativa computacionalmente atraente, apesar de impor uma estrutura extremamente restritiva para a matriz de covariância das observações. Sendo assim, serão consideradas neste trabalho outras alternativas de análise, baseadas em modelos intermediários e, às vezes mais realistas, para as matrizes de covariância.

2.2.2 Análise Multivariada de Perfis

Para se representar o conjunto de todas as observações, o modelo multivariado na forma matricial é dado por:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\beta + \varepsilon \quad (2.25)$$

onde:

\mathbf{Y} é uma matriz de dimensão $n \times t$ de respostas, em que cada linha corresponde a uma unidade de investigação e cada coluna corresponde a uma das medidas repetidas, onde n é o número de observações e t o número de ocasiões,

\mathbf{X} é uma matriz de delineamento, com n linhas e g colunas, onde g é o número de subpopulações,

β é uma matriz $g \times t$ em que cada linha corresponde ao vetor parâmetro das médias para as unidades de investigação da i -ésima subpopulação ($i = 1, \dots, g$) e

ε é uma matriz de dimensões $n \times t$ de erros aleatórios não-observáveis.

As linhas de ε são assumidas ser independentes e identicamente distribuídas com distribuição $N(\mathbf{0}, \Sigma)$, onde Σ é uma matriz simétrica, positiva-definida e os elementos nas colunas de ε podem ser correlacionados, conforme Andrade e Singer (1986) e Higashi (1995).

Para efeito de visualização, considere, por exemplo, a representação gráfica da Figura 2.5, que é uma análise baseada no modelo com média

$$E(\mathbf{Y}) = \mathbf{X}\beta,$$

correspondente aos perfis médios observados da resposta num caso particular com $g = 3$ subpopulações e $t = 4$ condições de avaliação.

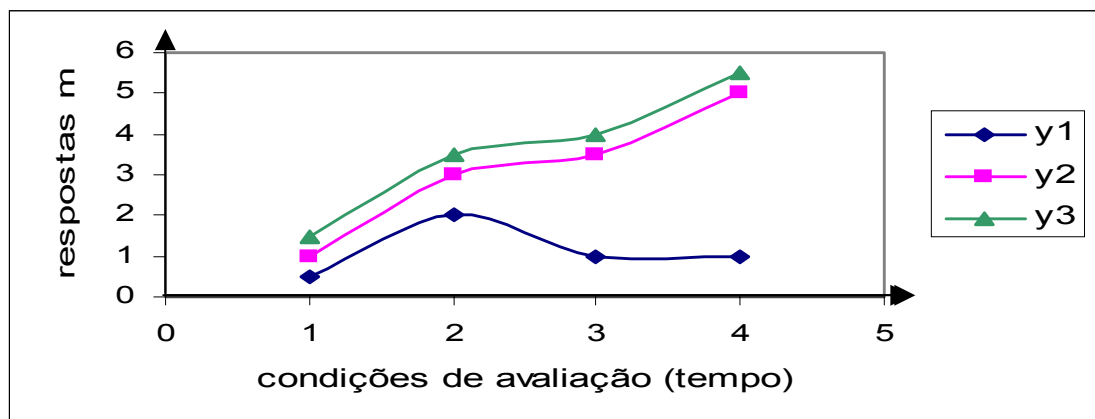


Figura 2.5: Representação gráfica dos perfis médios observados das respostas correspondentes a uma situação com 3 subpopulações e 4 condições de avaliação.

Dados fictícios.

As questões (a), (b) e (c) relacionadas na seção 2.2 podem ser traduzidas através das seguintes hipóteses, como mencionado em Andrade e Singer (1986):

H_{01} : os perfis médios de resposta das diferentes subpopulações são paralelos, isto é, não existe interação entre o(s) fator(es) que define(m) a(s) subpopulação(ões) e o fator que define as condições de avaliação;

H_{05} : os perfis médios de resposta das diferentes subpopulações são coincidentes, isto é, não existe efeito desse(s) fator(es);

H_{0T} : os perfis médios de resposta das diferentes subpopulações são horizontais, isto é, não existe efeito do fator que define as condições de avaliação.

Se o paralelismo dos perfis médios de respostas for aceitável, as outras duas hipóteses podem ser expressas como:

$$H_{0S}: \sum_{k=1}^t \mu_{1k} = \sum_{k=1}^t \mu_{2k} = \dots = \sum_{k=1}^t \mu_{gk} \quad e$$

$$H_{0T}: \sum_{i=1}^g \mu_{i1} = \sum_{i=1}^g \mu_{i2} = \dots = \sum_{i=1}^g \mu_{it} \quad .$$

Para efeito de unificação dos resultados estatísticos, é conveniente expressar todas as hipóteses apresentadas acima na forma da hipótese linear geral:

$$H: \mathbf{C}\beta\mathbf{U} = \mathbf{0}, \quad (2.26)$$

onde \mathbf{C} e \mathbf{U} são matrizes de constantes conhecidas com postos c e u , respectivamente, sendo que \mathbf{C} é uma matriz $c \times g$ que controla os contrastes entre as subpopulações e \mathbf{U} , $T \times u$, controla os contrastes de tempo. Testes para a hipótese linear geral (2.26) podem ser obtidos através de diversos critérios heurísticos e detalhes podem ser encontrados em Andrade e Singer (1986).

2.3 ANÁLISE DE CURVAS DE CRESCIMENTO ATRAVÉS DE MODELOS LINEARES E NÃO LINEARES

2.3.1 Modelos Lineares

Os modelos lineares têm como objetivo descrever uma variável resposta de cada unidade experimental, \mathbf{Y}_i , $i = 1, \dots, n$, de dimensão $n \times 1$, por uma função linear de p variáveis independentes \mathbf{X}_i , isto é,

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\beta + \varepsilon_i \quad (2.27)$$

onde \mathbf{X}_i é a matriz de delineamento de dimensão $n \times p$, β é o vetor de parâmetros desconhecidos de dimensão $p \times 1$ e ε_i é o vetor de erros aleatórios de ordem $n \times 1$. O termo $\mathbf{X}_i\beta$ representa o valor esperado e, assim, $E[\mathbf{Y}_i] = \mu_i = \mathbf{X}_i\beta$. É suposto que \mathbf{X}_i tem posto coluna completo (modelo de regressão) e o estimador de Máxima

Verossimilhança, desenvolvido no apêndice A, e o de Mínimos Quadrados são dados por $\hat{\beta} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{Y}$. Usualmente as suposições para inferência dos parâmetros do modelo são: que o vetor de erros aleatórios ε_i seja distribuído normalmente e independentemente com variância constante. Essas exigências são a essência do que é chamado de modelo linear. Linearidade, neste contexto, quer dizer que o modelo é linear nos parâmetros, por exemplo,

$$\mathbf{Y}_i = \beta_0 + \beta_1\mathbf{X}_i + \beta_2\mathbf{X}_i^2 + \dots + \beta_{p-1}\mathbf{X}_i^{p-1} + \varepsilon_i, \quad (2.28)$$

em que \mathbf{X}_i é conhecido.

Os modelos da forma (2.28) são chamados de modelos de regressão polinomial e têm sido usados para descrever processos de crescimento ou processos análogos em muitas disciplinas. Usualmente as potências mais altas de \mathbf{X}_i são 3 ou 4, embora isto não seja uma limitação. É possível descrever uma curva de progresso da doença adequadamente com quatro ou cinco parâmetros e obter um alto valor de R^2 (coeficiente de determinação). Frequentemente, modelos lineares como modelos de curva de crescimento polinomial têm sido usados para aproximar um modelo não linear desconhecido.

2.3.2 Modelos Não Lineares

Os modelos lineares englobam uma grande parte de aplicações, mas em alguns experimentos a linearidade não ocorre, isto é, existem ocasiões que é empiricamente indicado ou teoricamente justificado ser mais apropriado um modelo não linear. Vonesh e Chinchili (1997) afirmam que a grande maioria dos experimentos nas áreas de Agricultura e Biologia exige um modelo não linear, destacando-se os modelos sigmoidais e as curvas de crescimento assintóticas, já descritas na seção 2.1.3.

Segundo Neter et al. (1990), os modelos não lineares nos parâmetros são da forma:

$$\mathbf{Y}_i = f(\mathbf{X}_i, \beta) + \varepsilon_i, \quad (2.29)$$

no qual, \mathbf{X}_i e β são definidos como na seção 2.3.1, $f(\mathbf{X}_i, \beta)$ é função resposta não linear e ε_i é o termo do erro em que se supõe esperança zero, variância constante e não correlacionado, exatamente como em modelos lineares.

Um modelo de regressão não linear é “intrinsecamente linear” se este puder ser reduzido a um modelo linear através de uma reparametrização adequada ou linearizado através de uma transformação. Por exemplo, $f(X,\beta) = \beta_1[\exp(\beta_2 X)]$ é uma função intrinsecamente linear, pois pode ser linearizada por transformação logarítmica, como segue:

$$\log(f(X,\beta)) = \log(\beta_1) + \log[\exp(\beta_2 X)]$$

ou,

$$g(X,\beta) = \alpha_1 + \alpha_2 X,$$

no qual, $g(X,\beta) = \log(f(X,\beta))$, $\alpha_1 = \log(\beta_1)$ e $\alpha_2 = \beta_2$.

Os modelos que não podem ser reduzidos à forma linear são chamados de “intrinsecamente não lineares”, segundo Bates e Watts (apud Ratkowsky, 1983). O inconveniente de uma transformação é que se pode alterar a estrutura e distribuição do erro, ou seja, se os erros do modelo original satisfizerem as suposições usuais de normalidade, independência e homogeneidade de variância, os erros do novo modelo, em geral, não satisfarão tais suposições.

Os métodos de estimação usuais para os parâmetros dos modelos não lineares são os de Máxima Verossimilhança e o de Mínimos Quadrados. Neter et al. (1990) comentam que algumas vezes é mais prático achar as estimativas de Mínimos Quadrados pelo procedimento de busca direta, ao invés de obter primeiro as equações normais e, depois, achar a solução dessas equações iterativamente, usando um método numérico.

Na literatura, encontram-se vários métodos iterativos para obtenção das estimativas de mínimos quadrados dos parâmetros de um modelo de regressão não linear. Os métodos de busca direta mais utilizados são: o método de Gauss-Newton ou método da linearização, método “Steepest-Descent” ou método do gradiente e o método de Marquardt, segundo Neter et al., 1990.

Segundo Bates e Watts (1988), esses métodos produzem estimativas bastante semelhantes e são, de modo geral, de rápida convergência. A rapidez na convergência depende tanto da complexidade do modelo em estudo quanto da escolha dos valores iniciais, que são características de qualquer método iterativo. Ratkowsky (1983) cita

alguns procedimentos para obtenção de bons valores iniciais para o modelo de crescimento e modelo de regressão assintótico. Neter et al. (1990) sugerem também algumas formas para obter valores iniciais.

Método de Gauss-Newton: segundo Neter et al. (1990), o método de Gauss-Newton, ou método de linearização, consiste em expandir a função f do modelo (2.29) em série de Taylor de primeira ordem para aproximar a regressão não linear por termos lineares e, assim, empregar o método de Mínimos Quadrados Ordinários para estimar os parâmetros.

Conforme Neter et al. (1990), para o método de Gauss-Newton, a escolha dos valores iniciais é muito importante, pois uma má escolha pode levar a uma convergência lenta, convergência ao mínimo local e não ao global, ou até mesmo não convergência. Valores iniciais bons, geralmente resultarão em uma convergência rápida, e quando existirem vários mínimos locais, levarão à convergência ao mínimo absoluto.

Segundo Jennrich (apud Mazucheli, 1995), apesar da estabilidade numérica do método de Gauss-Newton, ele pode apresentar problemas, tais como: convergência lenta, se for exigida uma grande precisão, sendo necessário um número muito grande de iterações para convergir; ocorrência de matriz singular ou tornar-se singular durante o processo, inviabilizando a obtenção da inversa; ou convergência para um mínimo local e não para o mínimo absoluto.

No Apêndice B, encontra-se, de forma resumida, o desenvolvimento do método de Gauss-Newton (Neter et al., 1990).

2.3.3 Modelos Lineares Mistos

Em todos os modelos considerados até agora, as variáveis respostas Y_i , $i = 1, \dots, n$, foram assumidas serem independentes. Existem, no entanto, muitas situações em que esta suposição não ocorre. Em um delineamento experimental, em que a variável resposta Y_i consiste de medidas repetidas ao longo do tempo, na mesma unidade experimental, a hipótese de independência não se verifica. Dobson (2002) cita um

exemplo de peso de pessoas com idades de 30, 40, 50 e 60 anos. Essas medidas tomadas na mesma pessoa, em diferentes tempos, podem ser mais parecidas entre si do que medidas tomadas em diferentes pessoas, fazendo com que, possivelmente, elas sejam correlacionadas.

Ainda, segundo a autora, se a variável resposta do modelo tem ambos efeitos, fixo e aleatório, o termo modelo misto é usado e, além disso, a correlação entre as observações é ocasionada devido aos efeitos aleatórios.

Segundo Dobson (2002), Vonesh e Chinchili (1997), McCulloch e Searle (2001) e Davidian e Giltinan (1995), a forma geral para o modelo linear de efeitos mistos para respostas multivariadas normais pode ser escrito como

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_i, i=1, 2, \dots, n \quad (2.30)$$

onde

$\mathbf{y}_i = (y_{i1}, y_{i2} \dots y_{ip_i})'$ é o vetor de observações para o i -ésimo indivíduo ou unidade experimental, de dimensão $p_i \times 1$,

\mathbf{X}_i é a matriz de delineamento de dimensão $p_i \times s$, para o i -ésimo indivíduo ou unidade experimental,

$\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de parâmetros de efeitos fixos da população, de dimensão $s \times 1$,

\mathbf{Z}_i é a matriz de delineamento de dimensão $p_i \times v$ que liga \mathbf{b}_i a \mathbf{y}_i ,

\mathbf{b}_i é o vetor de efeitos aleatórios de dimensão $v \times 1$,

$\boldsymbol{\varepsilon}_i$ é o vetor de erros aleatórios independentes com média zero e covariância Σ .

Assumindo \mathbf{b}_i e $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ normalmente distribuídos, $E(\mathbf{y}_i) = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}$ é o componente não aleatório do modelo, $\mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i$ descreve os efeitos aleatórios entre unidades experimentais e $\boldsymbol{\varepsilon}_i$ efeitos aleatórios dentro da unidade experimental.

Este modelo é o (2.27) acrescido do termo aleatório $\mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i$.

Se G e R_i denotam as matrizes de covariância para \mathbf{b}_i e $\boldsymbol{\varepsilon}_i$, respectivamente, então a matriz de covariância para \mathbf{y}_i é

$$V(\mathbf{y}_i) = \mathbf{Z}_iG\mathbf{Z}_i' + R_i. \quad (2.31)$$

Assumindo a distribuição normal para \mathbf{b}_i e $\boldsymbol{\varepsilon}_i$, os parâmetros do modelo podem ser estimados usando os métodos de Máxima Verossimilhança e Máxima Verossimilhança Restrita (Residual) que estão detalhados no apêndice A.

De acordo com Suyama (apud Ogliari, 1998), a estrutura dos dados é (*completa*) *incompleta*, se (não) houver observações perdidas. Os dados longitudinais são ditos (*não*) *balanceados com relação ao tempo* se as observações (não) forem feitas nos mesmos instantes de tempo em todas as unidades experimentais e (*ir*) *regulares no tempo* se o intervalo entre duas medidas consecutivas quaisquer (não) for constante ao longo do estudo.

Em modelos lineares mistos, os efeitos fixos são usados para modelar a média de \mathbf{y}_i , enquanto os efeitos aleatórios explicam a estrutura de covariância de \mathbf{y}_i . Este modelo torna possível a análise de dados de medidas repetidas, modelando a estrutura de covariância dessas medidas, e ainda apresenta uma grande vantagem com relação ao modelo linear geral, permitindo análise com dados incompletos, desbalanceados e irregulares.

O esforço empregado na análise de modelos mistos está praticamente concentrado na modelagem dessa estrutura de dependência. Procedimentos computacionais para análise de modelos lineares mistos estão disponíveis em programas estatísticos, como por exemplo, no *proc mixed* do SAS[®], o qual possibilita a escolha de diversas estruturas para a matriz de covariância.

Para os modelos lineares mistos, o método de Máxima Verossimilhança e o de Máxima Verossimilhança Restrita podem ser usados para estimar os parâmetros da média e da covariância.

2.3.4 Modelos Não Lineares Mistos

Os modelos não lineares generalizados mistos são também conhecidos como modelos não lineares de efeitos aleatórios. Estes são os modelos apresentados na seção 2.3.3, com a substituição da função linear por uma função não linear dos parâmetros da população, sem necessariamente assumir dados normalmente distribuídos e independentes, variância constante ou experimento balanceado e dados completos.

Segundo Davidian e Giltinan (1995), o uso desta estrutura de modelagem foi iniciado por Sheiner, Rosenberg e Melmon, na década de 70, que reconheceram a necessidade

de acomodar, ao mesmo tempo, variações entre e dentro dos sujeitos, em análise de dados da farmacocinética. Os modelos não lineares mistos receberam, recentemente, muita atenção na literatura estatística. Dentre os pesquisadores que têm realizado trabalhos nessa área pode-se citar Racine-Poon e Mallet, na década de 80, e mais recentemente, na década de 90, Lindstrom e Bates, Vonesh e Carter, Davidian e Giltinan, Davidian e Gallant e Wakerfield (apud Davidian e Giltinan, 1995).

De acordo com Lindstrom e Bates (1990), os modelos não lineares mistos (ou de efeitos aleatórios) tornaram-se bastante conhecidos devido a sua flexibilidade na escolha de estruturas de covariância, que levam em consideração a correlação e a heterogeneidade de variâncias na mesma unidade experimental, e também pela flexibilidade de tratar com dados desbalanceados e/ou incompletos, que outros modelos não permitem.

Para construir o modelo não linear de efeitos mistos existem questões inerentes a esse processo que são muito diferentes dos modelos lineares e não lineares de efeitos fixos. As particularidades deste procedimento, segundo Pinheiro e Bates (1995) e McCulloch e Searle (2001) são:

- decidir quais efeitos devem ser considerados aleatórios e quais devem ser fixos;
- usar covariáveis para explicar a variabilidade dos parâmetros entre os indivíduos;
- usar matrizes de covariâncias estruturadas dos efeitos aleatórios (isto é, matrizes diagonais) para reduzir o número de parâmetros do modelo.

Dados longitudinais, tais como dados de crescimento, são geralmente não lineares com relação a uma dada função de resposta e, freqüentemente, são incompletos e/ou desbalanceados. Os modelos não lineares de efeitos aleatórios têm sido utilizados nessas situações, e em estudos de crescimento descrevem, além da função de resposta média, a variabilidade dentro e entre unidades experimentais. Essa estrutura também tem a vantagem de reduzir o número de parâmetros da matriz de covariância.

Considerando-se que, em grande parte dos trabalhos que tratam dos modelos de crescimento, há o interesse no ajuste de curvas individuais, e nesse aspecto a estrutura de modelos de efeitos aleatórios oferece um atrativo especial.

A forma geral do modelo não linear para medidas repetidas, segundo Vonesh e Chinchilli (1997), pode ser expressa na forma:

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \mathbf{a}_i, \beta_i) + \varepsilon_i \quad \text{para } i = 1, \dots, n. \quad (2.32)$$

onde

$\mathbf{y}_i = [y_{i1}, \dots, y_{ip_i}]'$ é um vetor $p_i \times 1$ das observações da i -ésima unidade experimental;

\mathbf{X}_i é a matriz de delineamento dentro do sujeito de dimensão $p_i \times w$, sendo w o número de variáveis regressoras ;

β_i é o vetor de parâmetros de locação desconhecidos de dimensão $r \times 1$ para a i -ésima unidade experimental;

\mathbf{a}_i é o vetor de valores de t covariáveis entre unidades experimentais, de dimensão $t \times 1$;

\mathbf{f} é alguma função específica não linear de $(\mathbf{X}_i, \mathbf{a}_i, \beta_i)$;

ε_i é o vetor de erros aleatórios independentes com média zero e covariância Σ , de dimensão $p_i \times 1$.

Qualquer modelo não linear representa um caso especial da equação (2.32) e é proveniente dela, especificando uma estrutura apropriada para β_i e ε_i .

De acordo com Vonesh e Carter (apud Ogliari, Andrade e Leandro, 1999) assume-se que as variáveis respostas no tempo, para n unidades experimentais ($i = 1, \dots, n$), possam ser expressas em termos da equação (2.32) com

$$\varepsilon_i = \mathbf{Z}_i(\theta)\mathbf{b}_i + \mathbf{e}_i \quad \text{para } i = 1, \dots, n, \quad (2.33)$$

onde

\mathbf{Z}_i é uma matriz $p_i \times v$ de funções conhecidas de θ ,

\mathbf{b}_i é um vetor $v \times 1$ de efeitos aleatórios da i -ésima unidade experimental,

\mathbf{e}_i é um vetor $p_i \times 1$ de efeitos aleatórios dentro da unidade experimental.

Assume-se que os \mathbf{e}_i 's são independentemente distribuídos com média 0 e covariância $\sigma_d^2 \mathbf{I}_{p_i}$, isto é, $\mathbf{e}_i \sim \text{i.i.d.}(0, \sigma_d^2 \mathbf{I}_{p_i})$. Supõe-se que os \mathbf{b}_i 's são independentes e identicamente distribuídos com média 0 e matriz de covariância D , onde D é uma matriz $v \times v$ definida, positiva, desconhecida, isto é, $\mathbf{b}_i \sim \text{i.i.d.}(0, D)$. Supõe-se também que \mathbf{e}_i e \mathbf{b}_i são mutuamente independentes.

Assim, a esperança de \mathbf{y}_i é

$$E(\mathbf{y}_i) = \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \mathbf{a}_i, \beta_i), \quad (2.34)$$

e, a variância de \mathbf{y}_i é dada por

$$V(\mathbf{y}_i) = \Sigma_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i' + \sigma^2 \mathbf{I}_{p_i}. \quad (2.35)$$

As dificuldades presentes nos modelos não lineares são a seleção de modelos de regressão não lineares e a escolha de uma, entre várias estruturas de covariâncias.

Modelos *Population Averaged* (PA) e *Subject Specific* (SS): segundo Davidian (slide), os modelos *Population Averaged* (PA) e *Subject Specific* (SS) são comumente usados na análise de dados longitudinais ou medidas repetidas. O modelo PA apresenta um procedimento natural, que consiste em modelar a resposta média. Neste procedimento, não existe um modelo teórico disponível para o comportamento individual. Enquanto que, em dados de crescimento, o procedimento natural é utilizar a modelagem SS, pois este fornece um modelo para o comportamento individual descrevendo bem todos os indivíduos, embora os parâmetros possam mudar de um indivíduo para o outro.

Zeger, Liang e Albert (apud Vonesh e Chinchilli, 1997) introduziram a terminologia de modelos *Population Averaged* (PA) e *Subject Specific* (SS) para identificar duas abordagens comuns na análise de dados longitudinais. Os modelos PA são usados quando o interesse principal é modelar a esperança marginal da variável resposta. Por exemplo, se a proposta de uma análise é determinar se um novo tratamento ou droga é mais eficiente que a terapia convencional, um melhor ajuste seria um modelo PA para os dados da resposta, pois compara perfis de resposta média entre terapias convencional e experimental. Os modelos SS, por outro lado, consistem na modelagem de mudanças nas respostas individuais. Isto é realizado introduzindo efeitos aleatórios associados ao indivíduo no modelo. Por exemplo, considere o interesse na seleção da dose apropriada de uma droga baseada na característica da população associada com o volume de distribuição e liberação. Para isto, pode-se modelar o volume e os parâmetros liberados como variáveis aleatórias SS.

Existem dois pontos que diferenciam modelos PA e SS. Primeiro, os coeficientes de regressão de um modelo PA descrevem como é a curva de resposta média populacional. Em contraste, os coeficientes de regressão de um modelo SS descrevem como é a curva de resposta média individual. A segunda diferença fundamental entre

os modelos PA e SS é a especificação de uma estrutura de covariância subjacente. Os modelos PA modelam a esperança marginal escolhendo uma estrutura de covariância, que descreva o padrão de correlação entre as medidas repetidas. Os modelos SS, entretanto, modelam a heterogeneidade individual usando os efeitos aleatórios do sujeito específico e são estes efeitos aleatórios que, parcialmente, determinam a estrutura de covariância.

2.4 ALGUMAS ESTRUTURAS PARA A MATRIZ DE COVARIÂNCIA

Segundo Andrade e Singer (1986), os parâmetros associados à matriz de covariância correspondente têm uma importância fundamental, pois é nessa matriz que está contida a informação essencial sobre o aspecto longitudinal dos dados, ou seja, correlação entre as observações realizadas na mesma unidade de investigação, embora nosso maior interesse esteja centrado na estimação e interpretação das médias.

Segundo Ogliari (1997), conhecendo-se bem o fenômeno sobre o qual os dados foram gerados, podem ser constituídos diversos modelos e matrizes de covariâncias que podem ser utilizados. A escolha de estruturas de covariâncias mais parcimoniosas é mais vantajosa quando comparada com a estrutura geral ou não estruturada, pois pode-se usar estruturas mais adequadas ao fenômeno, além de aliviar bastante os aspectos computacionais com os modelos mais parcimoniosos.

A escolha de uma matriz de covariância depende da forma com que os dados foram coletados. Pode-se distinguir dois casos, segundo Andreoni (apud Ogliari, 1997):

- 1- quando planeja-se tomar observações nas mesmas ocasiões de tempo para todas as unidades experimentais, obtendo-se assim, dados balanceados completos ou incompletos;
- 2- quando as ocasiões de observação variam irregularmente de uma unidade experimental para outra.

Neste trabalho serão utilizadas as seguintes estruturas de matriz de covariância para os dados:

- 1- estrutura de independência;

- 2- estrutura de simetria composta;
- 3- estrutura autoregressiva de 1ª ordem;
- 4- estrutura geral ou não estruturada;
- 5- estrutura de modelos de efeitos aleatórios.

As estruturas 1, 2, 3 e 4 são de modelo não linear de efeito fixo, enquanto que a 5 é de modelo não linear misto.

2.4.1 Estrutura de Independência

A estrutura de independência é dada por:

$$\Sigma = \sigma^2 \mathbf{I}, \quad (2.36)$$

onde σ^2 representa a variância comum a todas observações e \mathbf{I} denota uma matriz identidade. Nesse caso supõe-se que os dados são independentes, isto é, as observações não são correlacionadas, e que as variâncias são homogêneas, isto é, constantes ao longo das condições de avaliação. Estas suposições geralmente não são válidas para dados longitudinais. Esta estrutura pode ser utilizada quando o estudo da matriz de covariância amostral indicar a sua adequação.

2.4.2 Estrutura de Simetria Composta (CS)

A estrutura de covariância, que se segue, é um caso especial daquela em que todas as variâncias e todas as covariâncias são iguais, e é conhecida como estrutura de simetria composta e dada por:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 + \sigma^2 & \sigma_1^2 & \cdots & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 \\ \sigma_1^2 & \sigma_1^2 + \sigma^2 & \cdots & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \cdots & \sigma_1^2 + \sigma^2 & \sigma_1^2 \\ \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \cdots & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 + \sigma^2 \end{pmatrix}, \quad (2.37)$$

onde $\frac{\sigma_1^2}{\sigma_1^2 + \sigma^2}$ é o coeficiente de correlação entre quaisquer duas observações realizadas na mesma unidade amostral.

2.4.3 Estrutura Autoregressiva de Primeira Ordem (AR(1))

Em estudos longitudinais, espera-se que a correlação entre as observações de uma mesma unidade experimental, tomadas em tempos próximos, seja maior que quando tomadas em tempos mais distantes, isto é, decresça à medida que a distância entre elas aumente. Os candidatos naturais para representar essa característica são os modelos autoregressivos.

A estrutura de covariância obtida através de um processo autoregressivo de primeira ordem (AR(1)), é dada por

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \cdots & \rho^{t-1} \\ \rho & 1 & \cdots & \rho^{t-2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho^{t-1} & \rho^{t-2} & \cdots & 1 \end{bmatrix}, \quad (2.38)$$

com $|\rho| < 1$ e $\sigma^2 > 0$. Neste caso, com apenas dois parâmetros ($\theta = (\sigma^2, \rho)'$), consegue-se modelar uma situação muito comum em dados longitudinais. Apesar deste modelo ser bastante difundido em Econometria, o seu uso em análise de dados longitudinais é recente.

2.4.4 Estrutura Geral ou Não Estruturada (UN)

A estrutura de covariância mais complexa e mais geral é aquela em que todas as variâncias e todas as covariâncias podem ser diferentes entre si, ou seja,

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \cdots & \sigma_{1p} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \cdots & \sigma_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{1p} & \sigma_{2p} & \cdots & \sigma_p^2 \end{pmatrix} \quad (2.39)$$

onde σ_k^2 representa a variância das observações realizadas no k -ésimo instante para $k=1, \dots, p$ e σ_{ki} representa a covariância entre as observações realizadas nos instantes k e i , para $k=1, \dots, p$ e $i=1, \dots, p$. Esta estrutura é conhecida como estrutura de covariância não estruturada ou geral e possui $p(p+1)/2$ parâmetros a serem estimados, contidos no

vetor $\theta = [\sigma_1^2, \sigma_{12}, \dots, \sigma_{1p}, \sigma_2^2, \dots, \sigma_p^2]$. Neste caso, não é feita qualquer restrição sobre as variâncias e covariâncias entre os elementos de y_i , sendo aplicada quando não se têm informações empíricas ou teóricas dos dados para estabelecer uma estrutura mais restritiva, ou quando não precisar extrapolar o modelo além das ocasiões de observação consideradas.

Esse modelo tem a desvantagem de envolver um número muito grande de parâmetros, demandando um grande esforço computacional e, em alguns casos, tornando impossível estimá-los. Esse fato causa problemas tanto de estimação quanto de interpretação.

2.4.5 Estrutura de Modelos de Efeitos Aleatórios

A estrutura de modelos de efeitos aleatórios representa uma classe importante de estruturas de covariâncias por apresentar grande flexibilidade para a modelagem de dados não balanceados, incompletos e irregulares.

A forma geral do modelo é dada pela equação (2.32) e a variância é dada pela equação (2.35), que se segue:

$$\mathbf{V}(y_i) = \Sigma_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i' + \sigma_d^2 \mathbf{I}_{p_i}.$$

com σ_d^2 e \mathbf{D} como definida na seção 2.3.4. Neste caso, o número de parâmetros a estimar é igual ao número de parâmetros distintos de \mathbf{D} mais um, em geral bem menos do que $p(p+1)/2$.

Um caso particular dos modelos de efeitos aleatórios é quando se toma $\mathbf{Z}_i = \mathbf{1}_i$, vetor $p_i \times 1$, e $\mathbf{D} = \sigma_e^2$, isto é, $\Sigma = \sigma_e^2 \mathbf{1}\mathbf{1}' + \sigma_d^2 \mathbf{I}_{p_i}$. Esta é a estrutura de covariância conhecida como estrutura de simetria composta:

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \cdots & \rho \\ \rho & 1 & \cdots & \rho \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \rho & \rho & \cdots & 1 \end{bmatrix},$$

onde $\sigma^2 = \sigma_d^2 + \sigma_e^2$ e $\rho = \sigma_e^2 / (\sigma_e^2 + \sigma_d^2)$. Aqui é suposto que as variâncias e as correlações da variável resposta são constantes nas ocasiões de observação. Esta representação mostra que se pode construir outras estruturas especificando-se D e Z_i .

2.5 ESTIMAÇÃO E TESTES DE HIPÓTESES PARA MODELOS NÃO LINEARES COM MATRIZ DE COVARIÂNCIA NÃO ESTRUTURADA

Os modelos não lineares como definido em (2.29) têm um vetor β de dimensão $p \times 1$ de parâmetros de locação desconhecidos, que deve ser estimado por alguns dos métodos existentes, tais como o dos mínimos quadrados generalizados, Máxima Verossimilhança ou Máxima Verossimilhança Restrita. Além disso, assume-se que o vetor dos erros ε_i em (2.29) tem distribuição normal com matriz de covariância não estruturada Σ .

O estimador de mínimos quadrados generalizados do vetor de parâmetros β , denotados por $\hat{\beta}$, minimiza a soma de quadrados do erro,

$$S(\beta, \Sigma) = S(\beta) = \sum_{i=1}^n [y_i - f(x, \beta)]' \Sigma^{-1} [y_i - f(x, \beta)], \quad (2.40)$$

onde Σ^{-1} é a inversa da matriz de covariância das observações de dimensão $p \times p$, enquanto que o estimador de Σ , não estruturada, é dado por

$$\hat{\Sigma} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[y_i - f(x, \tilde{\beta}) \right] \left[y_i - f(x, \tilde{\beta}) \right]', \quad (2.41)$$

onde $\tilde{\beta}$ é o estimador de mínimos quadrados ordinários, que é obtido minimizando-se a soma de quadrados dos resíduos

$$S(\beta) = \sum_{i=1}^n [y_i - f(x, \beta)]' [y_i - f(x, \beta)] \quad (2.42)$$

Para estimar β em (2.40), considere L'.L, a decomposição de Cholesky de $\hat{\Sigma}^{-1}$, onde L é uma matriz triangular superior, de dimensão $p \times p$, e é usada a matriz L para transformar os dados originais y em y^* , como segue:

$$y^* = Ly.$$

Os dados transformados serão analisados pelo método de mínimos quadrados ordinários e o vetor de estimativas $\hat{\beta}$ passa a ser um vetor de estimativas de mínimos quadrados ordinários. Isto é possível, pois a transformação dos dados através da decomposição de Cholesky faz com que os dados transformados sejam tratados como independentes (Ogliari, 1998).

A hipótese para modelos não lineares pode ser escrita como

$$H_0: h(\beta) = 0 \quad \text{contra} \quad H_1: h(\beta) \neq 0, \quad (2.43)$$

onde $h(\beta)$ é uma função vetorial com derivada primeira contínua, de ordem $q \times 1$ ($q \leq r$).

Segundo Vonesh e Chinchilli (1997), em muitos casos $h(\beta)$ toma uma forma linear $(U' \otimes C)\beta$, onde C é uma matriz contraste $c \times t$ que seleciona comparações entre unidades experimentais e U é uma matriz de hipóteses $k \times u$ cujo objetivo são as restrições dos parâmetros dentro das unidades experimentais e \otimes se encontra definido no apêndice C.

Neste trabalho, a hipótese será tomada como $H_0: \beta = \beta^0$ para algum valor específico β^0 e (2.43) será escrito como $h(\beta) = \beta - \beta^0$.

Denotando por $H(\beta) = \frac{\partial h(\beta)}{\partial \beta'}$ a matriz de derivadas de $h(\beta)$ e avaliando em

$\beta = \hat{\beta}$, tem-se

$$\hat{H} = H(\hat{\beta}) = \left. \frac{\partial h(\beta)}{\partial \beta'} \right|_{\beta=\hat{\beta}}.$$

De acordo com Vonesh e Chinchilli (1997), considerando

$$\hat{\Omega} = \left[\sum_{i=1}^n J_i'(\hat{\beta}) \hat{\Sigma}_i^{-1} J_i(\hat{\beta}) \right]^{-1}$$

onde $J(\hat{\beta})$ é o Jacobiano da função f não linear, e a normalidade assintótica de $\sqrt{n}(\hat{\beta} - \beta^0)$, pode-se testar a hipótese não linear geral usando a estatística do teste de Wald

$$W = h'(\hat{\beta}) \cdot [H(\hat{\beta}) \cdot \hat{\Omega}(\hat{\beta}) \cdot H'(\hat{\beta})]^{-1} \cdot h(\hat{\beta}) \quad (2.44)$$

que terá, aproximadamente, uma distribuição qui-quadrado, χ_q^2 , com q graus de liberdade, desde que amostras sejam grandes. Para amostras pequenas ou moderadas há necessidade de considerar testes alternativos.

Gallant (apud Vonesh e Chinchilli, 1997) mostrou que para amostras pequenas e moderadas ocorre uma superestimação dos verdadeiros erros padrões de $\hat{\beta}$, pois a matriz $\hat{\Sigma}$ subestima a matriz Σ . Para corrigir esse desvio, ele sugere outros testes. Um deles é o teste F-Wald modificado, baseado na estatística

$$W_1 = \frac{(np-r)W}{q \cdot \text{SSE}(\hat{\beta}, \hat{\Sigma})} \quad (2.45)$$

onde

$$\text{SSE}(\hat{\beta}, \hat{\Sigma}) = \sum_{i=1}^n [y_i - f_i(\hat{\beta})]' \hat{\Sigma}^{-1} [y_i - f_i(\hat{\beta})] \quad (2.46)$$

é a soma dos quadrados dos resíduos com $\hat{\beta}$ substituindo β e $\hat{\Sigma}$ é qualquer estimador de Σ , que tenham sido calculado anteriormente.

Os testes de hipóteses serão feitos comparando os valores calculados por (2.45) e valores tabulados da distribuição F com q e $(np-r)$ graus de liberdade.

Outra alternativa sugerida por Gallant (apud Vonesh e Chinchilli, 1997) é fazer o teste dado por

$$W_2 = \frac{W}{q}, \quad (2.47)$$

comparando o valor obtido com o tabulado da distribuição F com q e $(np-r)$ graus de liberdade para estimativa de Σ .

Para obter um intervalo de confiança para uma função $\psi(\beta)$ com $100 \cdot (1 - \phi) \%$, faz-se a inversão do teste de hipótese mencionado em (2.43), definido por

$$h(\beta) = \psi(\beta) - \psi_0$$

e, considera-se ψ_0 para os quais a hipótese $H_0: h(\beta) = 0$ não é rejeitada ao nível de significância ϕ .

Conforme Ogliari (1998), fazendo

$$\hat{H} = \frac{\partial h(\hat{\beta})}{\partial \hat{\beta}'} = \frac{\partial |\Psi(\hat{\beta}) - \Psi_0|}{\partial \hat{\beta}'} = \frac{\partial \Psi(\hat{\beta})}{\partial \hat{\beta}'}$$

e $t_{\phi/2}$ sendo o ponto crítico ao nível de significância $\phi/2$ da distribuição t-Student com $(np-r)$ graus de liberdade, para o caso univariado ($q=1$), o teste de Wald não rejeita H_0 se

$$\frac{\Psi(\hat{\beta}) - \Psi_0}{\left[\hat{H} \hat{\Omega} \hat{H}' \right]^{1/2}} \leq t_{\phi/2}$$

ou,

$$\Psi(\hat{\beta}) - t_{\phi/2} \left[\hat{H} \hat{\Omega} \hat{H}' \right]^{1/2} \leq \Psi(\beta) \leq \Psi(\hat{\beta}) + t_{\phi/2} \left[\hat{H} \hat{\Omega} \hat{H}' \right]^{1/2}.$$

O intervalo de confiança para cada componente β_i do vetor de parâmetros β é dado por

$$\hat{\beta}_i - t_{\phi/2} \left[\hat{\Omega} \right]^{1/2} \leq \beta_i \leq \hat{\beta}_i + t_{\phi/2} \left[\hat{\Omega} \right]^{1/2} \quad (2.48)$$

Os testes de hipóteses e o intervalo de confiança para modelos não lineares com matriz de covariância de simetria composta e autoregressiva de primeira ordem, são feitos substituindo-se a estimativa da matriz não estruturada Σ em (2.41) pela estimativa da matriz respectiva, obtida pelo Método de Máxima Verossimilhança ou de Máxima Verossimilhança Restrita, conforme descrito no SAS® OnlineDoc, versão 8.

2.6 ESTIMAÇÃO PARA MODELOS NÃO LINEARES MISTOS OU DE EFEITOS ALEATÓRIOS

Os modelos não lineares mistos ou de efeitos aleatórios são usados em situações em que os dados são longitudinais, pois além de descreverem a função da resposta média, descrevem a variabilidade dentro e entre unidades experimentais, reduzindo o número de parâmetros da matriz de covariância.

Nas pesquisas que envolvem modelos de crescimento, nas quais existe interesse em ajustar curvas individuais, segundo Brandão (apud Ogliari, 1998), os modelos de efeitos aleatórios atendem a essa particularidade, pois eles partem da idéia de que as respostas individuais seguem uma mesma forma funcional, havendo variação dos parâmetros entre as unidades.

Os modelos não lineares de efeitos mistos com erros normais, segundo Vonesh e Chinchilli (1997), são apresentados no modelo de dois estágios, conforme descrito a seguir:

Primeiro estágio: consiste em obter o modelo de regressão não linear dentro da unidade experimental

$$\mathbf{Y}_i | \mathbf{b}_i = \mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \beta_i) + \Lambda_i^{1/2}(\beta_i) \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, n,$$

onde

$\mathbf{Y}_i = [y_{i1} \dots y_{ip_i}]'$ é o vetor de resposta $p_i \times 1$ da i -ésima unidade experimental,

\mathbf{X}_i é a matriz de delineamento dentro da i -ésima unidade, de dimensão $p_i \times w$, de valores de w variáveis explanatórias fixadas;

β_i é o vetor de parâmetros $k \times 1$ para a i -ésima unidade;

$\mathbf{f}(\mathbf{X}_i, \beta_i)$ é um vetor conhecido $p_i \times 1$ de funções de resposta com o j -ésimo elemento dado por $f(X_{ij}, \alpha_j)$ com $j = 1, 2, \dots, p_i$;

$\Lambda_i^{1/2}(\beta_i)$ é o fator de Cholesky de Λ_i . Assume-se que Λ_i seja uma matriz diagonal de funções conhecidas, de dimensão $p_i \times p_i$, que pode ou não depender dos parâmetros desconhecidos da i -ésima unidade, β_i , de dimensão $k \times 1$;

ε_i é o vetor $p_i \times 1$ de erros aleatórios dentro de unidades experimentais e tem distribuição $N_{p_i}(0, \sigma^2 I_{p_i})$, onde I_{p_i} é uma matriz identidade de dimensão $p_i \times p_i$.

Segundo estágio: consiste em formar o modelo entre indivíduos, que na forma vetorial é dado por

$$\beta_i = \mathbf{g}(\mathbf{a}_i, \beta) + \mathbf{B}_i \mathbf{b}_i \quad i = 1, \dots, n$$

onde,

\mathbf{a}_i é o vetor $t \times 1$ de valores de t covariáveis entre unidades (variáveis preditoras) em regressão multivariada, variáveis indicadoras na análise de variância multivariada ou ambas;

$\mathbf{g}(\mathbf{a}_i, \beta)$ é uma função vetorial $k \times 1$ que pode também ser não linear;

β é um vetor $r \times 1$ de parâmetros populacionais desconhecidos, onde $r = k.t$, com k igual ao número de parâmetros para a i -ésima unidade;

\mathbf{B}_i é uma matriz de dimensão $k \times v$ de valores conhecidos de posto completo;

\mathbf{b}_i é vetor aleatório $v \times 1$ distribuídos independentemente como $N_v(0, D)$, onde D é uma matriz $v \times v$ definida positiva e, independentes de ε_i .

Outra forma desse modelo em dois estágios seria expandir em série de Taylor de primeira ordem:

$$y_i | \mathbf{b}_i \cong f(X_i, \beta_i^*) + Z_i(\beta_i^*) \mathbf{b}_i + \Lambda_i^{1/2}(\beta_i^*) \varepsilon_i, \quad i=1, 2, \dots, n$$

com

$$E(y_i | \mathbf{b}_i) = f(X_i, \beta_i^*)$$

e

$$\Sigma_i = Z_i D Z_i' + \sigma^2 \Lambda_i.$$

Os métodos de estimação geralmente utilizados são os de Mínimos Quadrados Generalizados e de Máxima Verossimilhança. A obtenção das estimativas encontra-se desenvolvida em Vonesh e Chinchilli (1997) e Ogliari (1998).

2.7 CRITÉRIO DE INFORMAÇÃO DE AKAIKE E BAYESIANO DE SCHWARZ

Existem diversos critérios que podem ser usados para comparar e selecionar diversos modelos com diferentes números de parâmetros. Em particular, usa-se o critério de informação de Akaike (AIC) ou o critério de informação Bayesiano (BIC), desenvolvido por Schwarz, para proceder esta tarefa. O propósito da seleção do modelo é identificar um modelo que se ajusta melhor ao conjunto disponível de dados, com a complexidade do modelo sendo corrigida e/ou penalizada. (Nyholt, 2002)

Burnham e Anderson (apud Nyholt, 2002), baseados em considerações teóricas e em estudos de simulação, concluíram que BIC parece ser o critério mais adequado, se a complexidade do modelo verdadeiro não crescer com o tamanho do conjunto de dados, do contrário, é preferível o AIC.

O problema de estabelecer critérios foi tratado por Akaike e outros na década de 70, produzindo os conceitos de AIC, desenvolvido por Akaike, em 1974; Parzen et al., em 1998; Burnham e Anderson, em 1998; e BIC, desenvolvido por Schwarz, em 1978. Ambos, AIC e BIC, têm fundamentos teóricos sólidos: distância de Kullback-Leibler na teoria de informação (para AIC), e verossimilhança integrada no modelo bayesiano (BIC). Detalhes sobre a função de Kullback-Leibler e demonstrações para a obtenção da fórmula para o cálculo de AIC e BIC podem ser encontrados no SAS[®] OnlineDoc, versão 8.

O AIC e BIC são definidos como:

$$AIC = -2 \log(\hat{L}) + 2K + \dots \quad (2.49)$$

e

$$BIC = -2 \log(\hat{L}) + \log(N)K + \dots, \quad (2.50)$$

onde \hat{L} é a Máxima Verossimilhança, K o número de parâmetros a ser estimados no modelo, e N o tamanho da amostra. Os termos de ordem superior foram ignorados.

O valor do AIC não tem significado próprio. A diferença de valores AIC pode ser usada para selecionar o modelo. Segundo SAS[®] OnlineDoc, versão 8, se a diferença de dois valores AIC for menor que um, ela é considerada não significativa.

Um modelo é considerado melhor que outro modelo se ele tiver um menor valor AIC ou BIC, definido pelas equações (2.49) e (2.50), respectivamente.

METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os dados utilizados para a análise foram retirados de Campbell e Madden (1990). Os autores relatam que os dados foram fornecidos pelo Dr. W. E. Fry, do Departamento de Patologia, Cornell University. O planejamento deste experimento foi inicialmente realizado por Dr. W. E. Fry, que consistiu em observar a epidemia de *Late blight* na batata (causada por um fungo chamado *Phytophthora infestans*) ocorrendo em quatro variedades, no ano de 1980, em Nova York. Os dados foram obtidos de quatro canteiros formando as repetições de cada uma das quatro variedades da batata, a saber, Katahdin, Kennebec, Monona e Sebago. A doença foi iniciada inoculando-se os pés de batata com uma suspensão de *P. infestans* e avaliadas em intervalos de 3 a 4 dias após a inoculação, em 8 ocasiões. Por conveniência, a doença foi listada em porcentagem, e não em proporção, mas as análises foram baseadas em proporções. As porcentagens de severidade da doença avaliadas para esta epidemia são apresentadas na Tabela 3.1 e as curvas de progresso da doença são ilustradas nas Figuras 4.1 a 4.5 (ver Cap. 4).

Os autores Campbell e Madden (1990) usaram esses dados, e aplicaram a metodologia de modelos não lineares: monomolecular, logístico e Gompertz, linearizando esses modelos com efeito fixo, e a avaliação foi feita através do coeficiente de explicação, análise de resíduos e também pela área sob a curva de progresso da doença. No livro, os autores apresentaram somente o ajuste do modelo e não fizeram testes de hipóteses. Conforme o relato dos dados apresentados por Dr. J. E. Fry, este experimento se enquadra na categoria de planejamento de experimento inteiramente casualizado, mais especificamente com dados completos, mas não balanceado no tempo.

A proposta do presente estudo é realizar uma análise diferente daquela utilizada pelos autores anteriormente citados. A análise consiste em aplicar modelos não lineares mistos aos valores do progresso da doença *Late blight* da batata, utilizando várias estruturas para a matriz de covariância. A avaliação do modelo de covariância será realizada por meio de critérios de avaliação, como o AIC e o BIC da função determinística, através de testes de hipóteses.

Cabe ressaltar que os modelos não lineares mistos parecem ser mais vantajosos para este tipo de experimento, pois consideram o efeito aleatório da unidade experimental e formam uma matriz de covariância no modelo. Deste modo, acredita-se que as estimativas dos parâmetros para os modelos da média estudados serão mais precisas.

3.2 VARIÁVEIS

As variáveis independentes são o tratamento e o tempo que é o número de dias após a inoculação, considerada nos 11°, 14°, 18°, 21°, 24°, 29°, 32° e 37° dias.

A variável dependente é o percentual de severidade da doença para quatro variedades em quatro repetições, cujos resultados estão na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Dados de progresso da doença (% de severidade) para *Late blight* na batata (causada por *Phytophthora infestans*) para quatro variedades, em Nova York, em 1980.

Dias após inoculação	repetição	Variedades			
		Katahdin	Kennebec	Monona	Sebago
11	1	0,0	0,0	0,0	0,0
	2	0,0	0,0	0,0	0,0
	3	0,0	0,0	0,0	0,0
	4	0,0	0,0	0,0	0,0
14	1	2,5	0,9	11,8	0,7
	2	11,8	0,8	7,8	1,7
	3	2,3	1,7	2,8	1,0
	4	3,9	1,0	8,0	1,4
18	1	23,2	6,6	28,5	8,5
	2	26,2	5,2	35,3	4,2
	3	23,4	3,5	29,8	4,2
	4	21,5	6,5	34,0	5,8
21	1	37,8	14,3	51,0	11,3
	2	42,0	17,5	62,0	9,5
	3	32,5	16,5	60,3	11,5
	4	37,3	13,0	60,3	22,5
24	1	56,3	41,0	84,8	26,8
	2	58,8	32,8	81,5	31,8
	3	56,3	41,3	83,0	29,3
	4	55,3	35,0	80,8	36,3
29	1	83,5	65,8	96,3	42,0
	2	85,0	59,5	98,0	48,0
	3	72,5	60,3	98,3	45,3
	4	78,0	54,8	98,0	56,5
32	1	89,3	81,5	99,0	65,3
	2	92,5	76,0	99,5	70,5
	3	91,0	74,5	99,7	65,0
	4	87,0	71,3	99,7	65,3
37	1	98,3	92,5	100,0	75,5
	2	98,3	89,3	100,0	79,5
	3	98,0	87,5	100,0	83,0
	4	98,3	88,8	100,0	78,0

Fonte: Campbell e Madden (1990).

3.3 LIMITAÇÃO DA PESQUISA

A proposta deste trabalho não é comparar a análise feita pelos autores Campbell e Madden (1990) com a realizada aqui, e sim, apresentar uma análise alternativa do experimento, com uma metodologia estatística mais apropriada, com inferência estatística, uma vez que os critérios de avaliação utilizados são distintos.

A metodologia adotada neste trabalho para analisar os dados da Tabela 3.1, que envolve a relação entre a variável resposta e o tempo, é a de modelos não lineares para medidas repetidas. Em geral, este relacionamento é não linear nos parâmetros desconhecidos de interesse; os aspectos dos perfis são semelhantes para cada canteiro e a variação dentro do canteiro é homogênea. Para a parte fixa, observando o comportamento das curvas de crescimento, e experimentando diversos modelos de crescimento não lineares, optou-se por uma das parametrizações do modelo de Gompertz, dada por:

$$f(t,\beta) = \beta_1 \cdot \exp\{-\exp[-\beta_3(t - (\beta_2/\beta_3))]\} \quad (3.1)$$

que fornece uma boa representação do crescimento da porcentagem de severidade da doença $f(t,\beta)$ em função do tempo t , que será denominado Gompertz 1.

O número de modelos não lineares com suas parametrizações é bastante grande.

Neste trabalho, foram estudados os modelos utilizados pelos fitopatologistas.

No intuito de modelar a dependência entre as observações dentro das unidades fez-se uso de diferentes matrizes de covariância, quais sejam: independência, simetria composta (CS), autoregressiva de primeira ordem (AR(1)), não estruturada (UN) e de modelo de efeitos aleatórios. Estas estruturas são as mais comumente utilizadas para dados de experimentos com medidas repetidas. Porém, existem outras alternativas, podendo até criar matrizes adequadas ao problema em estudo.

3.4 MÉTODOS DE ESTIMAÇÃO DAS MATRIZES DE COVARIÂNCIA E DOS PARÂMETROS DE LOCAÇÃO

Para obter os modelos não lineares para dados longitudinais, como os utilizados neste trabalho, as matrizes de covariância de simetria composta (CS) e autoregressiva de primeira ordem (AR(1)) serão estimadas através do *proc mixed* do SAS[®] versão 8.0, escolhendo para a parte fixa o modelo das médias e usando os programas *mixed-CS* e *mixed-AR(1)*, respectivamente. No apêndice D encontram-se esses programas, juntamente com as saídas produzidas pelo *proc mixed*.

A matriz não estruturada (UN) foi estimada usando-se os programas *deltaY* e *matrizUN*. O programa *deltaY* estima os parâmetros da parte fixa do modelo de Gompertz definido em (3.1). Usando o método de mínimos quadrados ordinários, obtém-se o valor de Y estimado (Y_{est}) e utilizando o valor de Y observado (Y_{obs}), pode-se calcular o resíduo (ΔY), dado por: $\Delta Y = Y_{est} - Y_{obs}$. O programa *matrizUN* toma a saída ΔY do programa *deltaY* e estima a matriz de covariância não estruturada UN. Os programas *deltaY* e *matrizUN* encontram-se no Apêndice E.

A estimação dos parâmetros do modelo não linear com matriz de covariância não estruturada (UN) é feita com o uso do programa *transformada UN*. A *transformada UN*, num primeiro momento, faz uma transformação dos dados originais y, como descrito na seção 2.5. A seguir, faz uma adequação dos dados transformados e, por fim, a estimação dos parâmetros é feita usando-se o *proc nlmixed* do aplicativo SAS[®] versão 8.0. A transformação é necessária, uma vez que esse procedimento não permite a seleção de estruturas para as matrizes de covariância. O programa *transformada UN* encontra-se no apêndice F.

Para estimar os parâmetros do modelo não linear com matriz de covariância de simetria composta (CS) e autoregressiva de 1º ordem (AR(1)), procede-se de forma análoga à que foi feita para a matriz UN, substituindo-se a matriz estimada UN por matriz estimada CS e AR(1), respectivamente. Para isto, usam-se os programas *transformada CS* e *transformada AR(1)*, respectivamente, que se encontram no apêndice F.

Na literatura de modelos não lineares de efeitos mistos têm sido propostos diferentes métodos para estimar os parâmetros do modelo. No proc *nlmixed* do SAS®, conforme consta no manual SAS® OnlineDoc, versão 8, é usado o método de Máxima Verossimilhança.

De acordo com Pinheiro e Bates (1995), na estimação de Máxima Verossimilhança em modelos não lineares de efeitos mistos, o esforço computacional ocorre na avaliação da função do logaritmo da verossimilhança dos dados, pois ela envolve a avaliação de uma integral múltipla que, em muitos casos, não é integral de uma expressão na forma fechada. Diversos métodos numéricos têm sido propostos para a avaliação desta integral, entre os quais figuram-se: Aproximação linear de efeitos mistos (LME), Aproximação Laplaciana e Quadratura Gaussiana que se encontra no apêndice G. No proc *nlmixed* é usado o método da quadratura gaussiana adaptada ou o método de primeira ordem, conforme citado no SAS® OnlineDoc, versão 8.

Na primeira parte da análise foram considerados cinco modelos que se seguem, sendo que para a parte fixa, todos eles têm a mesma função de Gompertz 1 da equação (3.1) e cada um deles tem diferente estrutura de matriz de covariância, para selecionar a melhor matriz.

Modelo 1: neste modelo foi adotada para a matriz de covariância a matriz identidade, isto é, os dados foram considerados independentes, como definido em (2.36). Esse modelo não tem efeitos aleatórios. Os parâmetros da função da parte determinística foram estimados no *proc nlmixed*, sem efeito aleatório.

Modelo 2: para este modelo foi considerada a matriz de covariância de simetria composta (CS), definida em (2.37), estimada com o uso do programa *mixed CS* e os parâmetros da função da parte determinística foram estimados usando-se o programa *transformada CS*.

Modelo 3: no modelo 3 foi tomada a matriz de covariância autoregressiva de primeira ordem (AR(1)) da equação (2.38), obtida usando-se o programa *mixed AR(1)* e

os parâmetros da função da parte determinística foram estimados com o uso do programa *transformada AR(1)*.

Modelo 4: neste modelo foi considerada a matriz de covariância não estruturada (UN) da equação (2.39), estimada com o uso dos programas *deltaY* e *matrizUN* e os parâmetros da função da parte determinística foram estimados com o uso do programa *transformada UN*.

Modelo 5: este modelo foi tomado com efeito aleatório nas assíntotas β_{11} , β_{12} , β_{13} e β_{14} e os parâmetros foram estimados usando-se o *proc nlmixed* com efeito aleatório.

Depois de selecionada a melhor matriz, dentre os modelos 1 a 5, foi feita a seleção do melhor modelo, testando diversas funções para a parte fixa. As funções escolhidas para esta finalidade foram cinco reparametrizações do modelo logístico (equações 2.5 a 2.9) e uma outra reparametrização do modelo de Gompertz (equação 2.12).

Modelo 6: para a parte fixa foi tomada a função logística definida na equação (2.5).

Modelo 7: para a parte fixa foi tomada a função logística definida na equação (2.6).

Modelo 8: para a parte fixa foi tomada a função logística definida na equação (2.7).

Modelo 9: para a parte fixa foi tomada a função logística definida na equação (2.8).

Modelo 10: para a parte fixa foi tomada a função logística definida na equação (2.9).

Modelo 11: para a parte fixa foi tomada a função de Gompertz definida na equação (2.12).

3.5 TESTES DE HIPÓTESES, INTERVALOS DE CONFIANÇA E QUALIDADE DO AJUSTE

Uma hipótese de interesse é verificar se pode ser considerado que há igualdade entre as curvas dos tratamentos, isto é, se existe a igualdade entre os vetores dos parâmetros, e também verificar se existe igualdade entre os pontos de inflexão β_2/β_3 da curva.

Outra hipótese que foi considerada é se existe a igualdade entre tratamentos para um determinado parâmetro. Os testes de hipóteses serão realizados com o uso do programa chamado “*contraste*” que se encontra no apêndice H.

As estatísticas usadas para testar as hipóteses são as representadas nas equações (2.44), (2.45) e (2.47) da seção 2.5, enquanto que os intervalos de confiança são dados para cada parâmetro por (2.48).

Em qualquer dos casos mencionados para selecionar o melhor modelo entre os estudados, a avaliação foi feita baseada nos critérios de Akaike e Bayesiano de Schwarz. Esses critérios para a seleção dos modelos foram gerados pelo *proc nlmixed*, que faz parte dos programas *transformada UN*, *transformada CS* e *transformada AR(1)*.

RESULTADOS

4.1 MATRIZ DE COVARIÂNCIA E DE CORRELAÇÃO

Na matriz de covariância e de correlação da Tabela 4.1 observa-se que tanto no cálculo das correlações, quanto no das covariâncias, foram omitidos os valores para o tempo igual a 11 dias, pois todas as observações foram nulas.

As variâncias são diferentes no decorrer do tempo, aumentam e diminuem, e as covariâncias são bastante grandes, conforme era esperado. A heterogeneidade das variâncias e a variação das covariâncias sugerem que o modelo de covariância a ser utilizado deve conter essa característica, ou seja, a matriz de covariância deve ser adequada a essas variações, as quais foram contempladas utilizando-se diversas matrizes.

Quanto às correlações pode-se observar que elas são altas, isto é, maiores que 0,72, com exceção da correlação entre as variáveis y_{14} e y_{37} que é 0,62. Essas correlações foram calculadas com nível de significância de 5%. Os dados são altamente correlacionados como se esperava, pois a maioria das leituras foi feita sobre os mesmos sujeitos em diferentes ocasiões, ou seja, os dados são longitudinais.

Tabela 4.1: Matriz de Covariância e Correlação.

tempo	Covariâncias-correlações						
	y_{14}	y_{18}	y_{21}	y_{24}	y_{29}	y_{32}	y_{37}
y_{14}	14,92	34,61	53,76	59,62	56,89	36,90	21,10
y_{18}	0,75	144,51	223,87	235,85	225,30	150,26	88,81
y_{21}	0,72	0,97	372,31	391,00	373,15	237,81	138,53
y_{24}	0,74	0,94	0,97	435,24	406,89	265,02	155,62
y_{29}	0,73	0,94	0,97	0,97	401,45	259,87	160,23
y_{32}	0,72	0,94	0,92	0,96	0,97	177,54	110,11
y_{37}	0,62	0,84	0,82	0,85	0,91	0,94	76,87

Na tabela 4.1, os elementos da diagonal são as variâncias, acima da diagonal são as covariâncias e abaixo são as correlações.

4.2 ANÁLISE DOS PERFIS

Para continuar a análise preliminar dos dados, segue-se fazendo a análise de perfis, da qual se espera a confirmação dos resultados discutidos até aqui e a possibilidade da adoção de outras medidas.

Os perfis nas Figuras 4.1 a 4.4 são apresentados por unidade experimental, para a porcentagem de severidade da doença *Late blight* na batata, para cada uma das variedades: Katahdin, Kennebec, Monona e Sebago. A Figura 4.5 apresenta o perfil do valor médio dos dados obtidos de quatro canteiros de repetição de cada uma das variedades.

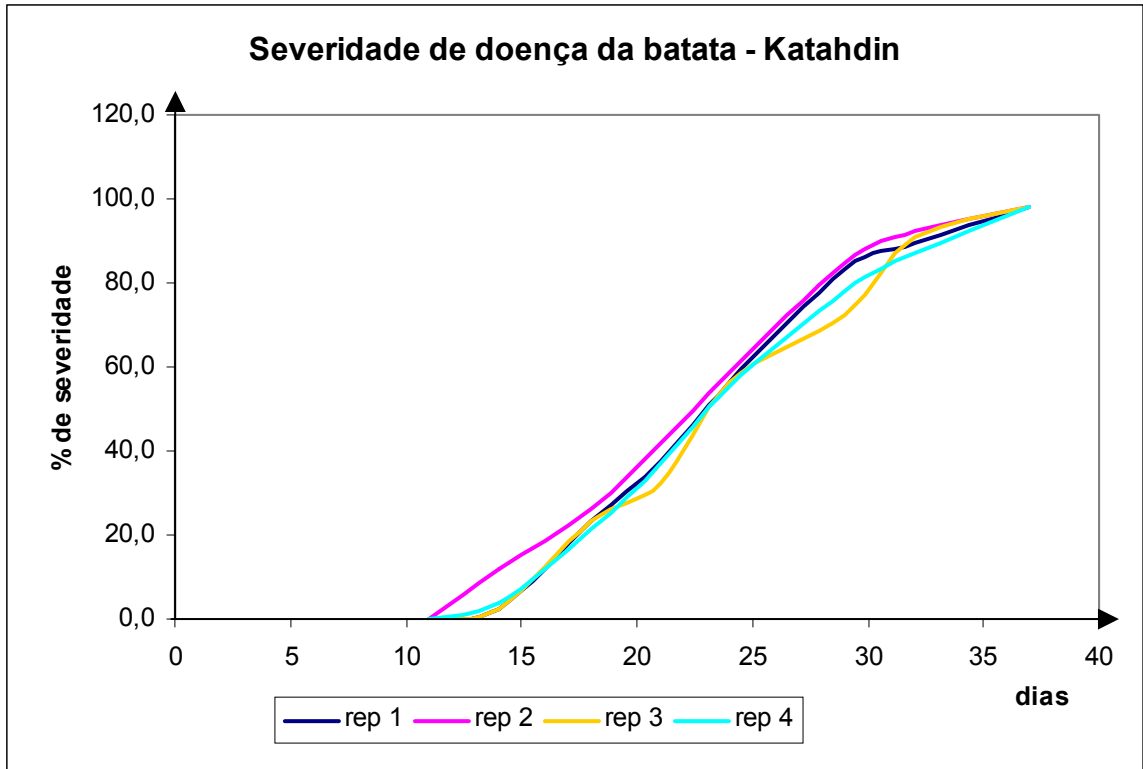


Figura 4.1: Gráfico da porcentagem de severidade da doença *Late blight* na batata, para cada unidade experimental, da variedade Katahdin.

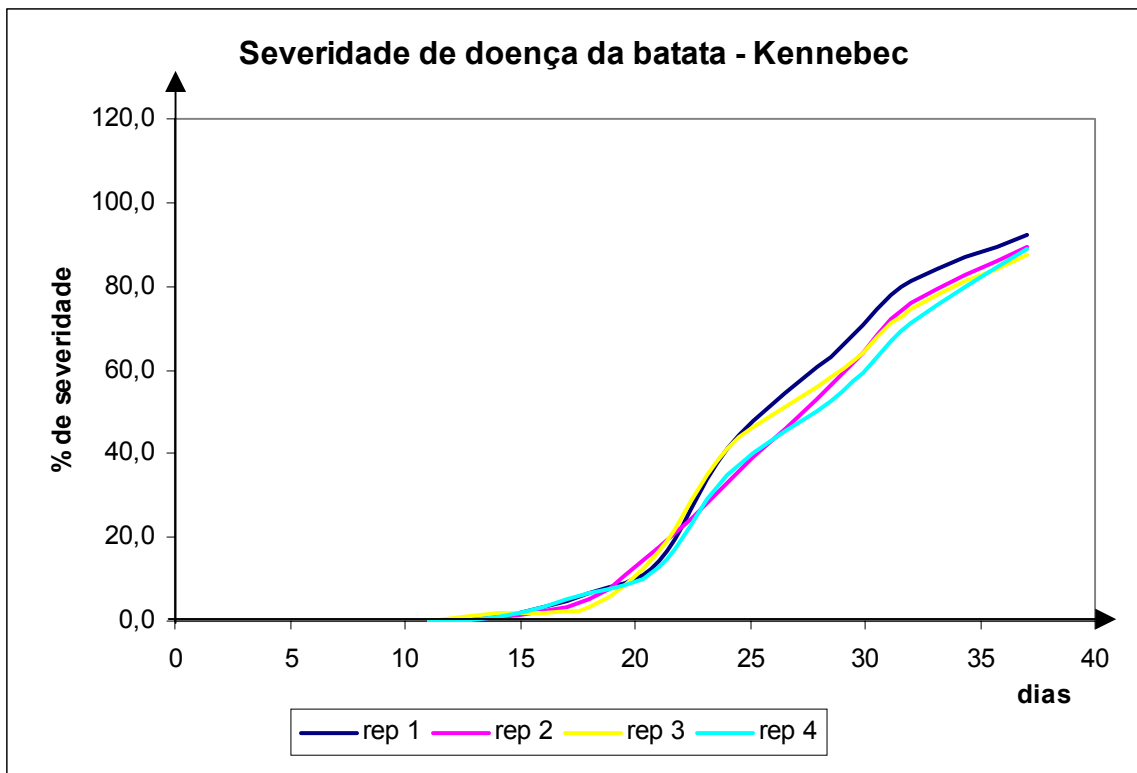


Figura 4.2: Gráfico da porcentagem de severidade da doença *Late blight* na batata, para cada unidade experimental, da variedade Kennebec.

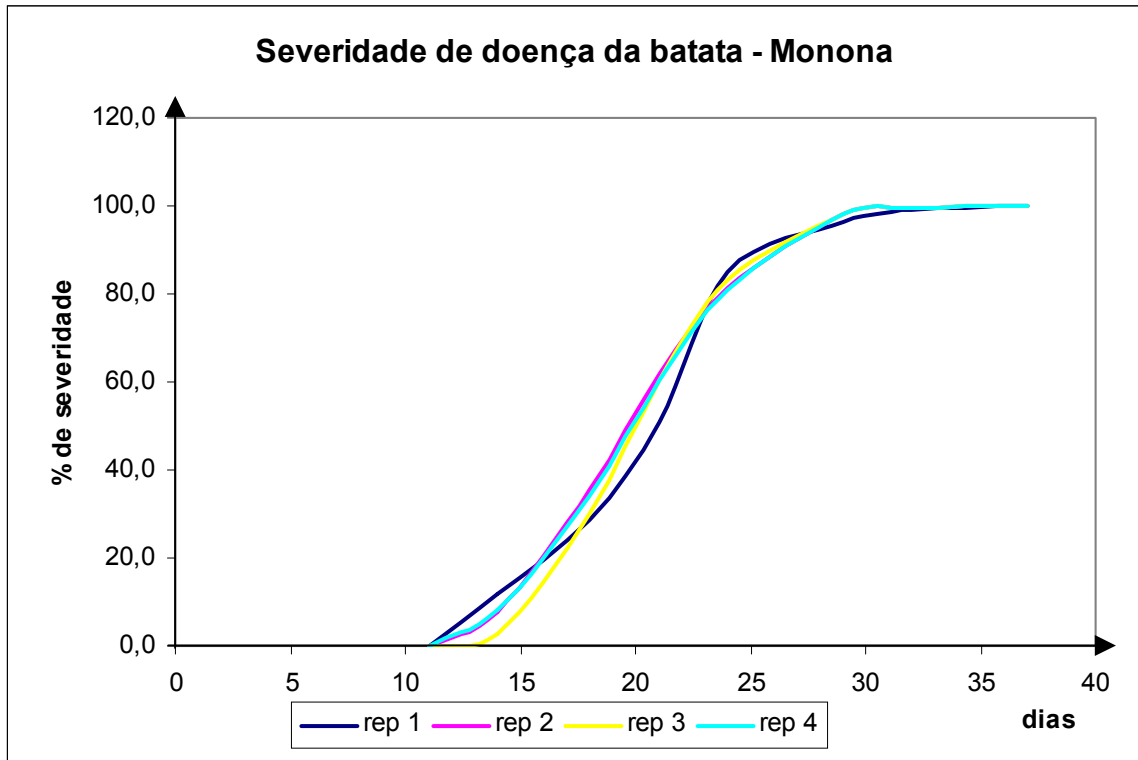


Figura 4.3: Gráfico da porcentagem de severidade da doença *Late blight* na batata, para cada unidade experimental, da variedade Monona.

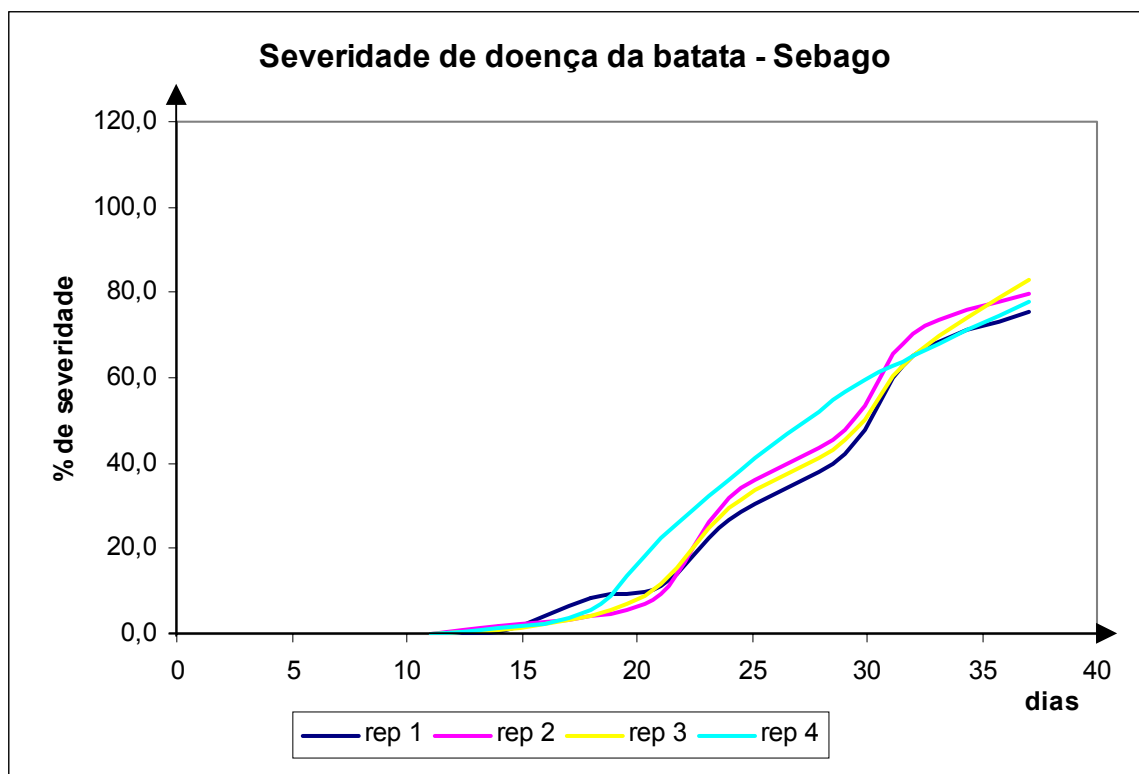


Figura 4.4: Gráfico da porcentagem de severidade da doença *Late blight* na batata, para cada unidade experimental, da variedade Sebago.

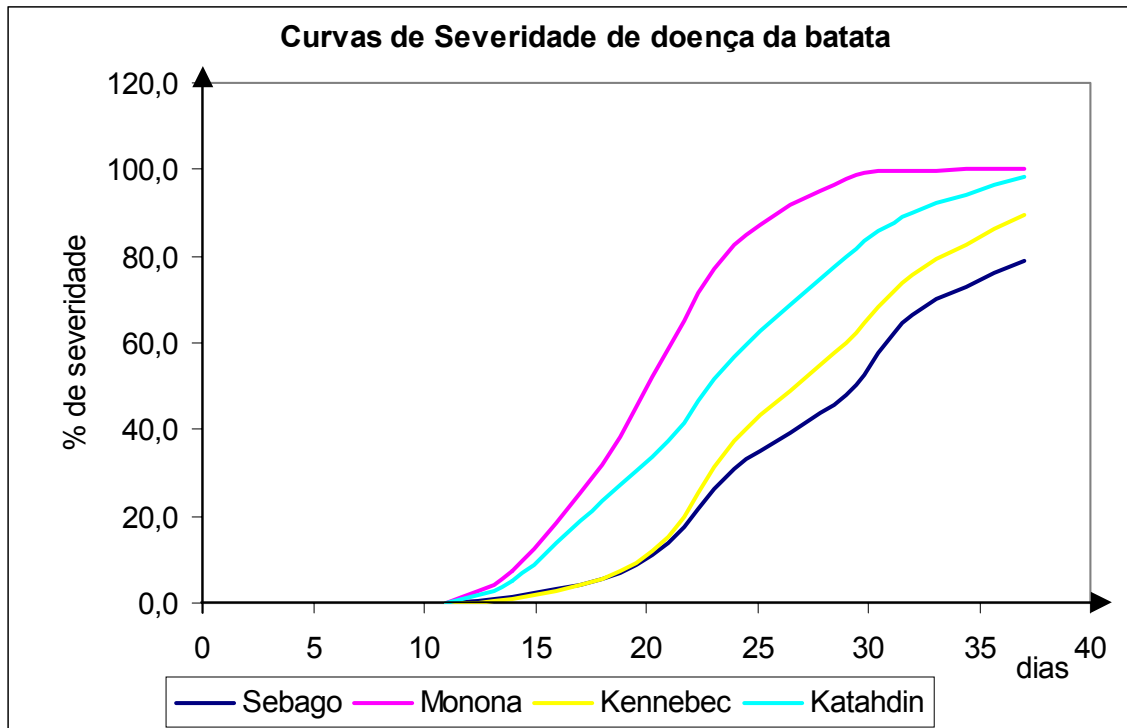


Figura 4.5: Gráfico das médias de porcentagem de severidade da doença *Late blight* na batata, obtidos de quatro canteiros de repetição de cada uma das variedades.

A Figura 4.5 indica que os perfis estão próximos no início da observação, distanciando-se em seguida, e no final aproximam-se novamente, indicando que a variância não é constante, enquanto que aquele perfil com maior valor da porcentagem de severidade da doença permanece sempre maior até o final do experimento, mostrando a existência da correlação dos dados. Observa-se, ainda, que existe uma diferença considerável no padrão de crescimento da curva para cada variedade, sugerindo a existência de diferença no padrão de evolução da doença para cada variedade. Para este fim serão feitos testes de hipóteses.

4.3 MODELOS AJUSTADOS

Os resultados obtidos para cada um dos cinco modelos de matriz de covariância estudados neste trabalho são apresentados a seguir.

Modelo 1

O modelo 1 é o de estrutura de independência, isto é, as observações são consideradas independentes e as variâncias homogêneas. Na Tabela 4.2 são apresentadas as estimativas dos parâmetros da média (parte fixa) do modelo de Gompertz 1, para as 4 variedades, e os respectivos erros padrões.

Tabela 4.2: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os seus erros padrões para o modelo 1 – independência.

parâmetros	estimativa	erro padrão
β_{11}	108,38	3,18
β_{21}	3,17	0,19
β_{31}	0,15	0,01
β_{12}	100,51	4,12
β_{22}	4,03	0,28
β_{32}	0,16	0,01
β_{13}	103,01	1,36
β_{23}	4,68	0,28
β_{33}	0,25	0,01
β_{14}	99,21	6,44
β_{24}	3,42	0,27
β_{34}	0,13	0,01

De acordo com a equação (2.36), esta estrutura é dada por: $\hat{\Sigma} = \hat{\sigma}^2 I$.

$$\hat{\Sigma}_I = \hat{\sigma}^2 \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ & & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ & & & 1 & 0 & 0 & 0 \\ & & & & 1 & 0 & 0 \\ & & & & & 1 & 0 \\ & & & & & & 1 \\ \text{(sim.)} & & & & & & & 1 \end{bmatrix}$$

Modelo 2

No modelo 2 foi usada a matriz de simetria composta (CS) e as estimativas dos parâmetros da média (parte fixa) do modelo de Gompertz 1 para as 4 variedades, com respectivos erros padrões são encontrados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os seus erros padrões para o modelo 2 – simetria composta (CS).

parâmetros	estimativa	Erro padrão
β_{11}	108,92	4,33
β_{21}	3,15	0,23
β_{31}	0,15	0,01
β_{12}	102,03	4,65
β_{22}	3,94	0,29
β_{32}	0,16	0,01
β_{13}	97,99	2,33
β_{23}	5,23	0,36
β_{33}	0,28	0,02
β_{14}	99,17	6,74
β_{24}	3,42	0,30
β_{34}	0,13	0,01

A matriz de covariância deste modelo é apresentada abaixo. As variâncias e as covariâncias são constantes nesse modelo.

$$\hat{\Sigma}_{CS} = \begin{bmatrix} 231,83 & 175,49 & 175,49 & 175,49 & 175,49 & 175,49 & 175,49 \\ & 231,83 & 175,49 & 175,49 & 175,49 & 175,49 & 175,49 \\ & & 231,83 & 175,49 & 175,49 & 175,49 & 175,49 \\ & & & 231,83 & 175,49 & 175,49 & 175,49 \\ & & & & 231,83 & 175,49 & 175,49 \\ & & & & & 231,83 & 175,49 \\ (sim.) & & & & & & 231,83 \end{bmatrix}$$

Modelo 3

No modelo 3 foi usada a matriz autoregressiva de 1ª ordem (AR(1)). As estimativas dos parâmetros da média (parte fixa) do modelo de Gompertz 1 para as 4 variedades e os respectivos erros padrões estão na Tabela 4.4.

Tabela 4.4: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os seus erros padrões para o modelo 3 – autoregressiva de 1ª ordem (AR(1)).

parâmetros	Estimativa	Erro padrão
β_{11}	108,99	5,31
β_{21}	3,09	0,29
β_{31}	0,15	0,01
β_{12}	101,99	6,22
β_{22}	3,82	0,36
β_{32}	0,16	0,02
β_{13}	101,00	3,54
β_{23}	5,05	0,39
β_{33}	0,27	0,02
β_{14}	99,00	9,00
β_{24}	3,22	0,39
β_{34}	0,13	0,02

Na matriz de covariância observa-se que as variâncias são todas constantes, enquanto que as covariâncias permanecem constantes ao longo de linhas paralelas à diagonal principal e elas vão decrescendo à medida que se distanciam dela.

$$\hat{\Sigma}_{AR(1)} = \begin{bmatrix} 153,83 & 130,23 & 110,25 & 93,33 & 79,01 & 66,89 & 56,62 \\ & 153,83 & 130,23 & 110,25 & 93,33 & 79,01 & 66,89 \\ & & 153,83 & 130,23 & 110,25 & 93,33 & 79,01 \\ & & & 153,83 & 130,23 & 110,25 & 93,33 \\ & & & & 153,83 & 130,23 & 110,25 \\ & & & & & 153,83 & 130,23 \\ (sim.) & & & & & & 153,83 \end{bmatrix}$$

Modelo 4

A dificuldade encontrada para estimar os parâmetros de uma matriz não estruturada é que são muitos parâmetros a serem estimados e poucos dados disponíveis. Particularmente, neste caso tem-se 7 tempos e 4 repetições, totalizando 28 dados para 28 parâmetros.

A estimativa da matriz de covariância não estruturada (UN) para os dados observados é:

$$\hat{\Sigma}_{UN} = \begin{bmatrix} 10,15 & 38,16 & 60,61 & 59,40 & 62,57 & 42,29 & 30,48 \\ & 148,86 & 234,34 & 236,61 & 241,52 & 162,85 & 111,55 \\ & & 377,77 & 386,38 & 388,19 & 259,47 & 174,75 \\ & & & 412,07 & 399,17 & 264,69 & 168,00 \\ & & & & 414,81 & 280,28 & 198,41 \\ & & & & & 190,54 & 138,15 \\ (\text{sim.}) & & & & & & 113,74 \end{bmatrix}$$

Essa matriz tem determinante negativo, não sendo possível, portanto estimar os parâmetros do modelo, pois a mesma deve ser positiva e definida.

Desta forma não foi possível obter o modelo 4.

Modelo 5

O modelo 5 foi definido pela incorporação do efeito aleatório ao parâmetro β_1 . Na Tabela 4.5 são apresentadas as estimativas dos parâmetros da média (parte fixa) do modelo de Gompertz 1 para as 4 variedades e os respectivos erros padrões.

Tabela 4.5: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os seus erros padrões para o modelo 5 – efeito aleatório em β_1 .

parâmetros	estimativa	erro padrão
β_{11}	108,08	3,23
β_{21}	3,19	0,18
β_{31}	0,15	0,01
β_{12}	100,26	4,12
β_{22}	4,04	0,27
β_{32}	0,17	0,01
β_{13}	102,96	1,67
β_{23}	4,69	0,27
β_{33}	0,25	0,01
β_{14}	99,05	6,34
β_{24}	3,42	0,26
β_{34}	0,13	0,01

O modelo com efeito aleatório apresenta a matriz de covariância dada por

$$\hat{\Sigma} = \begin{bmatrix} 12,22 & 0,01 & 0,01 & 0,02 & 0,03 & 0,03 & 0,03 \\ & 12,25 & 0,07 & 0,11 & 0,16 & 0,18 & 0,20 \\ & & 12,36 & 0,22 & 0,32 & 0,37 & 0,42 \\ & & & 12,55 & 0,49 & 0,56 & 0,64 \\ & & & & 12,95 & 0,84 & 0,95 \\ & & & & & 13,17 & 1,08 \\ \text{(sim.)} & & & & & & 13,45 \end{bmatrix}$$

As estimativas dos parâmetros de locação para as diversas estruturas da matriz de covariância são valores próximos.

Em todos os modelos, o processo iterativo para a obtenção da estimativa dos parâmetros convergiu com 12 a 14 iterações. O número de parâmetros da parte fixa a ser estimado foi o mesmo para todos os modelos da matriz de covariância estudados.

As medidas de qualidade de ajuste da matriz de covariância são apresentadas na Tabela 4.6.

Tabela 4.6: Valores do $-2\log L$, critérios de informação AIC e BIC para cada modelo.

Critérios	modelo 1 (Independente)	modelo 2 (CS)	modelo 3 (AR(1))	modelo 4 (UN)	modelo 5 (ef. aleatórios)
$-2\log L$	591,6	105,6	203,7		591,8
AIC (menor é melhor)	617,6	131,6	229,7		619,8
BIC (menor é melhor)	653,0	167,0	265,1		630,6

Comparando os valores de $-2\log L$, AIC e BIC para os modelos 1 a 5 da Tabela 4.6 e lembrando que o melhor modelo é aquele que apresenta menor resultado para cada uma das estatísticas, então verifica-se que o melhor modelo é o 2, em que foi usada a matriz de covariância de simetria composta (CS) e a função de Gompertz 1 para a parte fixa com $-2\log L = 105,6$, AIC = 131,6 e BIC = 167,0.

Após a seleção da matriz de simetria composta (CS), foi realizada a estimação e os erros padrões dos parâmetros obtidos para cada um dos modelos de 6 a 11, usando-se, respectivamente, os programas **logística1 CS**, **logística2 CS**, **logística3 CS**, **logística4 CS**, **logística5 CS** e **Gompertz2 CS** constantes do Apêndice I. Os resultados podem ser encontrados nas Tabelas 4.7 a 4.12.

Tabela 4.7: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 6 – Função Logística 1.

parâmetros	estimativa	erro padrão
β_{11}	104,52	3,47
β_{21}	5,39	0,34
β_{31}	0,24	0,02
β_{12}	98,50	3,75
β_{22}	6,53	0,43
β_{32}	0,25	0,02
β_{13}	101,33	2,55
β_{23}	7,68	0,49
β_{33}	0,38	0,02
β_{14}	91,06	4,55
β_{24}	6,11	0,46
β_{34}	0,22	0,02

Tabela 4.8: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 7 – Função Logística 2.

parâmetros	estimativa	erro padrão
β_{11}	0,01	0,00
β_{21}	2,05	0,76
β_{31}	0,24	0,02
β_{12}	0,01	0,00
β_{22}	8,60	4,64
β_{32}	0,26	0,02
β_{13}	0,01	0,00
β_{23}	19,62	9,48
β_{33}	0,38	0,02
β_{14}	0,01	0,00
β_{24}	5,51	3,06
β_{34}	0,23	0,02

Tabela 4.9: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 8 – Função Logística 3.

parâmetros	Estimativa	erro padrão
β_{11}	0,01	0,00
β_{21}	2,05	0,75
β_{31}	0,79	0,01
β_{12}	0,01	0,00
β_{22}	8,60	4,62
β_{32}	0,77	0,02
β_{13}	0,01	0,00
β_{23}	19,71	9,52
β_{33}	0,68	0,01
β_{14}	0,01	0,00
β_{24}	5,60	3,16
β_{34}	0,80	0,02

Tabela 4.10: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 9 – Função Logística 4.

parâmetros	estimativa	erro padrão
β_{11}	224,77	9,69
β_{21}	18,94	3,72
β_{31}	0,89	0,01
β_{12}	207,26	10,14
β_{22}	38,92	10,25
β_{32}	0,88	0,01
β_{13}	201,17	4,83
β_{23}	90,00	23,46
β_{33}	0,80	0,01
β_{14}	203,45	5,15
β_{24}	24,44	6,64
β_{34}	0,90	0,01

Tabela 4.11: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 10 – Função Logística 5.

parâmetros	estimativa	erro padrão
β_{11}	-1,00	34,04
β_{21}	1,70	4,02
β_{31}	1,18	3,24
β_{12}	-0,60	34,04
β_{22}	10,00	34,04
β_{32}	1,10	34,04
β_{13}	-0,99	0,00
β_{23}	29,91	156,05
β_{33}	0,67	0,16
β_{14}	-19,94	133,24
β_{24}	10,00	34,04
β_{34}	-1,11	34,04

Tabela 4.12: Parâmetros estimados pelo método da Máxima Verossimilhança e os erros padrões do modelo 11 – Função Gompertz 2.

parâmetros	estimativa	erro padrão
β_{11}	4,69	0,04
β_{21}	23,00	5,21
β_{31}	0,86	0,01
β_{12}	4,63	0,05
β_{22}	50,00	14,46
β_{32}	0,85	0,01
β_{13}	4,61	0,02
β_{23}	130,00	38,56
β_{33}	0,77	0,01
β_{14}	4,60	0,07
β_{24}	30,00	9,32
β_{34}	0,88	0,01

As medidas de qualidade de ajuste dos modelos 2, 6, 7, 8, 9, 10 e 11 estão apresentadas na Tabela 4.13.

Tabela 4.13: Valores do -2log L, AIC e BIC para modelos 2 e 6 a 11.

Crítérios	Modelo 6	modelo 7	modelo 8	modelo 9	modelo 10	modelo 11	modelo 2
-2Log L	118,4	118,7	118,7	110,0	615,6	106,7	105,6
AIC (menor é melhor)	144,4	144,7	144,7	136,0	641,6	132,7	131,6
BIC (menor é melhor)	179,7	180,0	180,0	171,3	676,9	168,0	167,0

Usando novamente o critério de Akaike (AIC), o modelo 2, em que foi usada a matriz de covariância de simetria composta (CS) e a função de Gompertz 1, e o modelo 11, em que foi usada a matriz CS e a função de Gompertz 2, foram os modelos que se ajustaram melhor aos dados, com -2log L = 105,6, AIC = 131,6 e BIC = 167,0 e -2log L = 106,7, AIC = 132,7 e BIC = 168,0, respectivamente.

Desta forma, para dar seqüência à análise estatística dos dados, foi escolhido o modelo 2.

Os testes de hipóteses, descritos abaixo, foram aplicados somente para o modelo 2, em que se tomou a matriz de covariância CS e a função de Gompertz 1 que foi considerada a mais adequada entre aquelas tomadas no escopo deste trabalho. As hipóteses foram formuladas da seguinte forma:

- a) A primeira hipótese é a de verificar se existem diferenças entre as funções de resposta média entre as quatro variedades, considerando todos os parâmetros β_1 , β_2 e β_3 .

$$H_0: \left(\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \otimes \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix} \right) \begin{bmatrix} \beta_{11} \\ \beta_{12} \\ \beta_{13} \\ \beta_{14} \\ \beta_{21} \\ \beta_{22} \\ \beta_{23} \\ \beta_{24} \\ \beta_{31} \\ \beta_{32} \\ \beta_{33} \\ \beta_{34} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_{11} - \beta_{12} \\ \beta_{11} - \beta_{13} \\ \beta_{11} - \beta_{14} \\ \beta_{21} - \beta_{22} \\ \beta_{21} - \beta_{23} \\ \beta_{21} - \beta_{24} \\ \beta_{31} - \beta_{32} \\ \beta_{31} - \beta_{33} \\ \beta_{31} - \beta_{34} \end{bmatrix} = 0.$$

- b) Caso a primeira hipótese for rejeitada, então pode-se comparar as variedades com relação ao parâmetro β_7 . Esta hipótese fica na forma:

$$H_0: \left([1 \ 0 \ 0] \otimes \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix} \right) \begin{bmatrix} \beta_{11} \\ \beta_{12} \\ \beta_{13} \\ \beta_{14} \\ \beta_{21} \\ \beta_{22} \\ \beta_{23} \\ \beta_{24} \\ \beta_{31} \\ \beta_{32} \\ \beta_{33} \\ \beta_{34} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_{11} - \beta_{12} \\ \beta_{11} - \beta_{13} \\ \beta_{11} - \beta_{14} \end{bmatrix} = 0.$$

- c) A terceira hipótese é feita para comparar as variedades com relação aos pontos de inflexão, como segue:

$$H_0: \left([1 \ 0 \ 0] \otimes \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix} \right) \begin{bmatrix} \beta_{21} \\ \beta_{31} \\ \beta_{22} \\ \beta_{32} \\ \beta_{23} \\ \beta_{33} \\ \beta_{24} \\ \beta_{34} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_{21} - \beta_{22} \\ \beta_{31} - \beta_{32} \\ \beta_{21} - \beta_{23} \\ \beta_{31} - \beta_{33} \\ \beta_{21} - \beta_{24} \\ \beta_{31} - \beta_{34} \end{bmatrix} = 0.$$

Na Tabela 4.14 estão apresentados os resultados dos testes de hipóteses descritos anteriormente, usando-se o teste de qui-quadrado de Wald, gerados pelo programa “*contraste*”.

Tabela 4.14 Resultados dos testes de χ^2 de Wald para o modelo 2.

Hipótese	χ^2 de Wald	Valor de p
1. Igualdade de tratamentos	57,35	<0,0001
2. Igualdade de alfas	1,70	0,1719
3. Igualdade dos pontos de inflexão	101,41	<0,0001

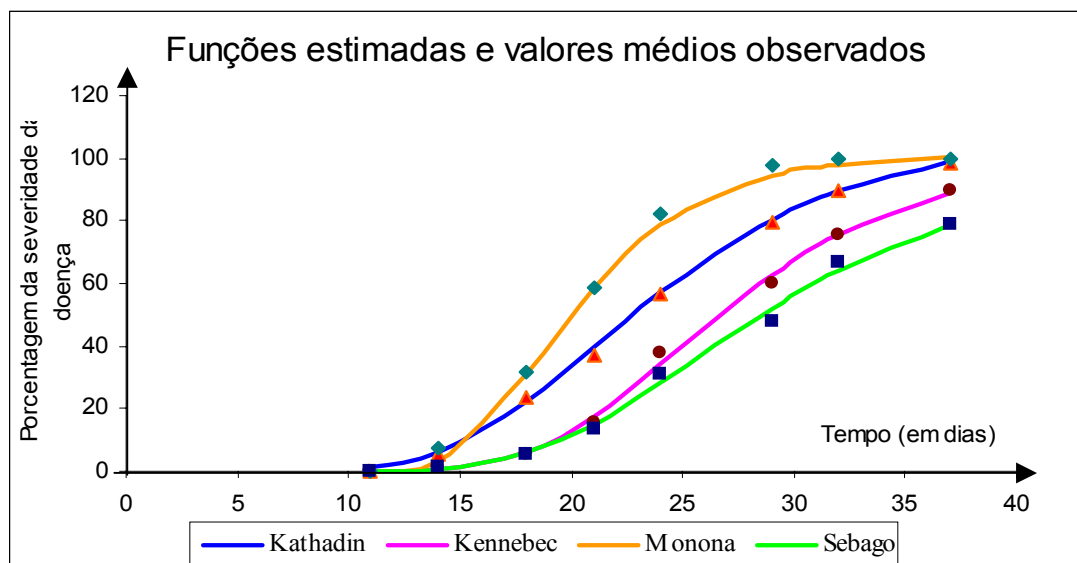
Para a estrutura da matriz de covariância CS e a função de Gompertz 1, usando o método da Máxima Verossimilhança, conclui-se, de acordo com as hipóteses da Tabela 4.14, a seguinte:

Hipótese 1: as quatro variedades apresentam curvas de progresso da doença diferentes estatisticamente, com valor $p < 0,0001$;

Hipótese 2: os valores máximos de severidade da doença não são diferentes estatisticamente para as quatro variedades, com valor $p = 0,1719$;

Hipótese 3: indica que as velocidades máximas de crescimento da doença são diferentes estatisticamente para as 4 variedades, com valor $p < 0,0001$.

Na Figura 4.6 é apresentado o gráfico das funções de crescimento construídas com o uso do modelo 2, para cada uma das variedades, juntamente com os valores observados.

**Figura 4.6:** Gráfico das funções estimadas e plotagem dos valores médios observados para as quatro variedades – modelo 2.

Na Tabela 4.15 constam os intervalos de confiança para os parâmetros, com 95%, e na Tabela 4.16 estão apresentados os valores preditos, ambas para o modelo 2.

Tabela 4.15: Intervalos de confiança de 95% para os parâmetros do modelo 2.

	Parâmetros											
	β_{11}	β_{12}	β_{13}	β_{14}	β_{21}	β_{22}	β_{23}	β_{24}	β_{31}	β_{32}	β_{33}	β_{34}
L.I.	100,34	92,83	93,38	85,82	2,69	3,36	4,52	2,82	0,13	0,13	0,24	0,11
L.S.	117,50	111,24	102,60	112,53	3,60	4,52	5,95	4,02	0,17	0,19	0,31	0,16

Tabela 4.16: Valores preditos do modelo 2.

Tempo	Valores preditos das variedades			
	Katahdin	Kennebec	Monona	Sebago
14	6,07	0,44	2,06	0,83
18	22,20	5,78	27,38	5,97
21	39,40	17,31	56,25	15,03
24	56,85	34,09	76,95	27,94
29	80,01	62,40	92,24	51,67
32	89,42	75,29	95,44	64,01
37	99,19	89,03	97,35	79,16

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 CONCLUSÕES

Como se esperava em dados de crescimento, as correlações entre as observações foram altas e as variâncias e as covariâncias também foram bastante grandes, aumentando e diminuindo no decorrer do tempo.

Na primeira parte da análise, em que foram experimentadas 5 diferentes matrizes de covariância e uma reparametrização do modelo de Gompertz 1 para a parte fixa, o melhor resultado alcançado foi com o modelo 2, em que tomou-se a matriz de simetria composta. Pode-se dizer que o pior desempenho aconteceu no modelo em que se considerou a matriz identidade, isto é, onde foram considerados que os dados não são correlacionados. A segunda parte, em que foi fixada a matriz de simetria composta e experimentadas seis funções não lineares para a parte fixa, o melhor resultado continuou sendo o modelo 2.

Graficamente nota-se que as funções estimadas do modelo 2 ficaram muito próximas dos valores médios observados para as quatro variedades, permitindo concluir que o modelo ajustou-se bem aos dados originais.

A análise estatística dos dados foi feita apenas para o modelo 2. Os testes de hipóteses confirmaram a situação que se apresentava graficamente, ou seja, a curva de progresso da doença apresenta diferença significativa entre as variedades. Ela também apresenta diferenças significativas quanto ao tempo em que ocorrem as velocidades máximas de crescimento da doença. Ela não apresentou diferença significativa no que se refere ao valor das assíntotas das quatro variedades, isto é, o padrão de desenvolvimento da doença entre as variedades é diferente, mas todas elas aproximam-se de um mesmo valor final.

5.2 SUGESTÕES PARA NOVAS PESQUISAS

Realizar estudos de mesma natureza da que foi desenvolvida neste trabalho, tomando outro conjunto de dados de crescimento e/ou mudando a matriz de covariância e/ou mudando a função não linear da parte fixa.

Usar vários modelos de estimação e/ou vários programas computacionais e comparar os resultados obtidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, D.F. e SINGER, J.M. **Análise de Dados Longitudinais**. Campinas: VII SINAPE, 1986.

ARNESON, P. A. **Plant Disease Epidemiology** Disponível em: <www.apsnet.org/education/AdvancedPlantPath/Topics/Epidemiology/Epidemiology.htm>. Acesso em: 10/10/2002.

BATES, D. M. e WATTS, D. G. **Nonlinear Regression Analysis & its applications**. New York: John Willey & Sons, 1988.

BERGAMIN FILHO, A., KIMATI, H. e AMORIM, L. Curvas de Progresso da Doença. Cap. 30 – volume 1, Princípios e Conceitos. **Manual de Fitopatologia**. São Paulo: Ceres, 1995.

BERGAMIN FILHO, A. e AMORIM, L. **Doenças de Plantas Tropicais: Epidemiologia e Controle Econômico**. São Paulo: Ceres, 1996.

CAMPBELL, C.L. e MADDEN, L.V. **Introduction to Plant Disease Epidemiology**. New York: John Wiley & Sons, 1990.

CHARNET, R., FREIRE, C.A.L., CHARNET, E.M.R. e BONVINO, H. **Análise de Modelos de Regressão Linear com aplicações**. Campinas: Unicamp, 1999.

DAVIDIAN, M. e GILTINAN, D.M. **Nonlinear Models for Repeated Measurement Data**. London: Chapman & Hall, 1995.

DAVIDIAN, M. **Nonlinear Models for repeated measurements – a review**. (slide) 1999 – Disponível em: < www.stat.ncsu.edu/~davidian/>. Acesso em: 21/11/2002.

DAVIDIAN, M. **Applied Longitudinal Data Analysis – class web page – ST732 – Spring 2002**. Lecture notes. 2001. Disponível em: <www.stat.ncsu.edu/~davidian/>. Acesso em: 21/11/2002.

DAYTON, C. M. **SUBSET: Best Subsets using Information Criteria**. Disponível em: <http://www.education.umd.edu/EDMS/Latent/Subset.pdf>. Acesso em: 06/12/2002.

DOBSON, A. J. **An Introduction to Generalized Linear Models**. 2ª ed. London: Chapman e Hall, 2002.

HIGASHI, C. **Análise de Perfis para Experimentos em Blocos Aleatorizados**. 1995. Dissertação (Mestrado em Estatística) – IME/USP, São Paulo.

KHATTREE, R. e NAIK, D.N. **Applied Multivariate Statistics with SAS Software**. 2ª ed. Cary: SAS Institute Inc., 1999.

KSHIRSAGAR, A. M. e SMITH, W. B. **Growth Curves**. New York: Marcel Dekker, Inc. 1995.

LIMA, C.G. **Análise de Dados Longitudinais proveniente de Experimento em Blocos Casualizados**. 1996. 126p. Tese (Doutorado) – ESALQ/USP, Piracicaba.

LINDSTROM, M.J. e BATES, D.M. Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data. **Biometrics**. 46:673-687, 1990.

MAKRIDAKIS, S., WHEELWRIGHT, S.C. e HYNDMAN, R.J. **Forecasting – methods and applications**. 3rd ed., New York: John Wiley & Sons, 1998.

MAZUCHELI, J. **Análise Bayesiana e Discriminação de Modelos Não Lineares**. 1995. Dissertação (Mestrado em Estatística) – Programa de Pós-graduação em Ciências de Computação e Matemática Computacional do Instituto de Ciências Matemáticas da USP, São Carlos.

McCULLOCH, C.E. e SEARLE, S.R. **Generalized, Linear, and Mixed Models**. New York: John Wiley & Sons, 2001.

MONTGOMERY, D.C. **Design and Analysis of Experiments**. New York: John Wiley & Sons, 3rd ed., 1991.

NETER, J., KUTNER, M.H., NACHTSHEIM, C.J. e WASSERMAN, W. **Applied Linear Regression Models**. Chicago: Irwin, 3rd ed., 1990.

NYHOLT, D.R. e LI, W. **Marker Selection by AIC and BIC**. Disponível em: <http://linkage.rockefeller.edu/wli/pub/gaw12.doc>. Acesso em: 06/12/2002.

OGLIARI, P. J. **Modelos Não Lineares para Dados Longitudinais provenientes de um experimento com árvores de eucalipto**. 1997. Seminário. ESALQ/USP, Piracicaba.

OGLIARI, P. J. **Modelos não lineares para dados longitudinais provenientes de experimentos em blocos casualizados**. 1998. 156p. Tese (Doutorado em Agronomia) – ESALQ/USP, Piracicaba.

OGLIARI, P.J., ANDRADE, D.F. e LEANDRO, R.A. Modelos de regressão não linear com diferentes estruturas para a matriz de covariâncias: uma aplicação a um ensaio com medidas repetidas no tempo. **Revista Brasileira de Estatística**. Rio de Janeiro, v.60, n.214, p.25-39, jul./dez. 1999.

OGLIARI, P.J., FREITAS, S.M., LEANDRO, R.A., ANDRADE, D.F. Modelos não lineares generalizados mistos aplicados a dados longitudinais discretos no delineamento em blocos casualizados. **Rev. Mat. Estat.** São Paulo, 18: 269-288, 2000.

OGLIARI, P. J. e ANDRADE, D. F. Analysing longitudinal data via nonlinear models in randomized block designs. **Computational Statistics & Data Analysis** 36: 319-332, 2001.

PFENDER, W. F. Monocyclic and Polycyclic Root Diseases: Distinguishing Between the Nature of the Disease Cycle and the Shape of the Disease Progress Curve. **Phytopathology** 72: 31-32, 1982.

PINHEIRO, J. C. e BATES, D. M. Approximations to the Log-Likelihood Function in the Nonlinear Mixed-Effects Model. **Journal of Computational and Graphical Statistics** 4: 12-35, 1995.

RATKOWSKY, D. A. **Nonlinear Regression Modeling**. New York: Marcel Dekker, 1983.

SAS[®] – OnlineDoc, version eight. Cary: SAS Institute Inc., 1999.

SINGER, J. M. **Análise Estatística de Dados Longitudinais**. São Paulo: s.d. Disponível em: <www.ime.usp.br/~jmsinger/>. Acesso em: 22/11/2002.

VONESH, E.F. e CHINCHILLI, V.M. **Linear and Nonlinear Models for the Analysis of Repeated Measurements**. New York: Marcel Dekker, 1997.

WOLFINGER, R. D. Heterogeneous Variance-Covariance Structures for Repeated Measures. American Statistical Association and the International Biometric Society; **Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics**, Vol.I, Number 2, pages 205-230 – 1996.

ZEGER, S.L., LIANG, K.Y. e ALBERT, P.S. Models for Longitudinal Data: a Generalized Estimating Equation Approach. **Biometrics** 44: 1049-1060 – 1988.

APÊNDICE A: MÉTODO DE MÁXIMA VEROSSIMILHANÇA

O Método de Máxima Verossimilhança permite a estimação dos parâmetros de modelos de regressão e a realização de testes de hipóteses relativos a restrições lineares e não lineares ao vetor de parâmetros.

O grande obstáculo à utilização prática do método de máxima verossimilhança consiste na freqüente incapacidade de obter-se uma solução explícita para a maioria dos problemas. Neste sentido, existe a necessidade de utilizar-se algum método de otimização numérica para a obtenção dos parâmetros de interesse.

A grande importância do Método de Máxima Verossimilhança consiste nas boas propriedades assintóticas dos estimadores, que são consistentes e assintoticamente eficientes.

O Método de Máxima Verossimilhança

Uma amostra aleatória (y_1, y_2, \dots, y_n) , retirada de uma população com uma função de densidade de probabilidade $f(y, \theta)$, a qual depende do vetor de parâmetros θ , tem uma função de densidade de probabilidade (pdf) conjunta dada por

$$\prod_{i=1}^n f(y_i, \theta).$$

Isto é, a função de densidade de probabilidade conjunta é simplesmente o produto das densidades de cada uma das observações,

$$f(y_1, \theta) \cdot f(y_2, \theta) \cdot \dots \cdot f(y_n, \theta)$$

onde θ é um vetor de parâmetros (fixo) e y_i é uma variável aleatória (variável).

Para uma dada amostra (y_1, y_2, \dots, y_n) a função de densidade de probabilidade conjunta vista como função do vetor de parâmetros desconhecidos θ , é denominada de **função de verossimilhança**.

O problema que se coloca é o de, dada uma amostra, obter-se uma estimativa dos valores dos parâmetros populacionais desconhecidos. Uma possibilidade para a resolução do problema de estimação é escolher o vetor $\hat{\theta}$ que maximize a probabilidade de obtenção da amostra específica (y_1, y_2, \dots, y_n) que se tem em mãos, ou seja, temos que achar o $\hat{\theta}$ que maximize a função de verossimilhança.

Do ponto de vista matemático a implementação deste procedimento parece ser simples, pois tudo que temos a fazer é maximizar a função de verossimilhança com respeito a $\hat{\theta}$. Para tanto, basta igualar a zero as derivadas parciais da função de verossimilhança e achar o vetor $\hat{\theta}$ que resolve este conjunto de equações. Na maioria dos casos nós trabalharemos com o logaritmo natural de uma função que, em geral é mais simples e produz os mesmos resultados da maximização da função original.

Na maioria das vezes, contudo, as condições de primeira ordem para o problema de maximização da função de verossimilhança, não permitem a obtenção de uma solução explícita para os estimadores em questão. O sistema de equações gerado pelas condições de primeira ordem é quase sempre não-linear, obrigando que a maximização seja feita por algum processo numérico. Os procedimentos de otimização numéricos funcionam de forma recursiva, sendo o valor dos parâmetros do período $t+1$ uma função do valor destes no período t . O algoritmo numérico consiste em tentar um valor para o parâmetro, e depois corrigí-lo continuamente até que algum critério de convergência seja atendido, quando então tem-se um máximo para a função de verossimilhança.

Tomando particularmente um problema mais simples de regressão linear, as funções

$$\prod_{i=1}^m (2\pi)^{-n_i/2} |\Sigma_i|^{-1/2} \exp\{-(y_i - X_i\beta)' \Sigma_i^{-1} (y_i - X_i\beta) / 2\}$$

por

$$\prod_{i=1}^m (2\pi)^{-n_i/2} |\Sigma_i|^{-1/2} |X_i' \Sigma_i^{-1} X_i|^{-1/2} \exp\{-(y_i - X_i\beta)' \Sigma_i^{-1} (y_i - X_i\beta) / 2\} \quad (A)$$

são **função de verossimilhança** e **função de verossimilhança restrita**, respectivamente.

APÊNDICE B: MÉTODO DE GAUSS-NEWTON

O método de Gauss-Newton, descrito em Neter et al. (1990 p540), começa denotando os valores iniciais dos parâmetros de regressão $\gamma_0, \gamma_1, \dots, \gamma_{p-1}$ por $\mathbf{g}_0^{(0)}, \mathbf{g}_1^{(0)}, \dots, \mathbf{g}_{p-1}^{(0)}$, onde o supraescrito nos parênteses denota o número da iteração. Obtidos os valores iniciais $\mathbf{g}_k^{(0)}$ para os parâmetros, aproxima-se as respostas médias $f(\mathbf{X}_i, \gamma)$ para os termos lineares na expansão da série de Taylor em torno do valor inicial $\mathbf{g}_k^{(0)}$. Tem-se para o i -ésimo caso:

$$f(\mathbf{X}_i, \gamma) \approx f(\mathbf{X}_i, \mathbf{g}^{(0)}) + \sum_{k=0}^{p-1} \left[\frac{\partial f(\mathbf{X}_i, \gamma)}{\partial \gamma_k} \right]_{\gamma=\mathbf{g}^{(0)}} (\gamma_k - \mathbf{g}_k^{(0)}) \quad (\text{A.1})$$

ou,

$$f(\mathbf{X}_i, \gamma) \approx f_i^{(0)} + \sum_{k=0}^{p-1} \mathbf{D}_{ik}^{(0)} \beta_k^{(0)} \quad (\text{A.2})$$

onde,

$$f_i^{(0)} = f(\mathbf{X}_i, \mathbf{g}^{(0)}) \quad (\text{A.3})$$

$$\beta_k^{(0)} = \gamma_k - \mathbf{g}_k^{(0)} \quad (\text{A.4})$$

$$\mathbf{D}_{ik}^{(0)} = \left[\frac{\partial f(\mathbf{X}_i, \gamma)}{\partial \gamma_k} \right]_{\gamma=\mathbf{g}^{(0)}} \quad (\text{A.5})$$

Uma aproximação para modelo de regressão não linear:

$$Y_i = f(\mathbf{X}_i, \gamma) + \varepsilon_i$$

fica:

$$Y_i = f_i^{(0)} + \sum_{k=0}^{p-1} \mathbf{D}_{ik}^{(0)} \beta_k^{(0)} + \varepsilon_i \quad (\text{A.6})$$

ou,

$$Y_i - f_i^{(0)} = \sum_{k=0}^{p-1} \mathbf{D}_{ik}^{(0)} \beta_k^{(0)} + \varepsilon_i \quad (\text{A.7})$$

que, fazendo $Y_i^{(0)} = Y_i - f_i^{(0)}$ fica

$$Y_i^{(0)} \approx \sum_{k=0}^{p-1} \mathbf{D}_{ik}^{(0)} \beta_k^{(0)} + \varepsilon_i \quad i = 1, \dots, n. \quad (\text{A.8})$$

Representando a aproximação do modelo de regressão linear (A.8) na forma matricial, tem-se:

$$\mathbf{Y}^{(0)} \approx \mathbf{D}^{(0)} \boldsymbol{\beta}^{(0)} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (\text{A.9})$$

onde:

$$\mathbf{Y}_{n \times 1}^{(0)} = \begin{bmatrix} \mathbf{Y}_1 - \mathbf{f}_1^{(0)} \\ \vdots \\ \mathbf{Y}_n - \mathbf{f}_n^{(0)} \end{bmatrix} \quad \mathbf{D}_{n \times p}^{(0)} = \begin{bmatrix} \mathbf{D}_{10}^{(0)} & \cdots & \mathbf{D}_{1,p-1}^{(0)} \\ \vdots & & \vdots \\ \mathbf{D}_{n0}^{(0)} & \cdots & \mathbf{D}_{n,p-1}^{(0)} \end{bmatrix}$$

$$\boldsymbol{\beta}_{p \times 1}^{(0)} = \begin{bmatrix} \beta_0^{(0)} \\ \vdots \\ \beta_{p-1}^{(0)} \end{bmatrix} \quad \boldsymbol{\varepsilon}_{n \times 1}^{(0)} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{bmatrix}$$

Note que o modelo de aproximação (2.29) está escrito na forma do modelo de regressão linear geral $\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$, com a matriz das derivadas parciais agora no lugar da matriz \mathbf{X} (mas sem uma coluna de 1 para o intercepto). Pode-se, portanto, estimar os parâmetros $\boldsymbol{\beta}^{(0)}$ por mínimos quadrados ordinários e usando o resultado $\mathbf{b} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}(\mathbf{X}'\mathbf{Y})$, obter:

$$\mathbf{b}^{(0)} = (\mathbf{D}^{(0)'}\mathbf{D}^{(0)})^{-1}\mathbf{D}^{(0)'}\mathbf{Y}^{(0)} \quad (\text{A.10})$$

onde $\mathbf{b}^{(0)}$ é o vetor de coeficientes de regressão estimada de mínimos quadrados. Como observado anteriormente, um programa de computação de regressão múltipla ordinária pode ser usado para obter as estimativas dos coeficientes de regressão $b_k^{(0)}$, com a especificação de não intercepto.

Usando as estimativas dos mínimos quadrados obtém-se estimativas dos coeficientes de regressão revisadas $g_k^{(1)}$ pela média de (A.4):

$$g_k^{(1)} = g_k^{(0)} + b_k^{(0)}$$

onde, $g_k^{(1)}$ denota a estimativa revisada de γ_k para o fim da primeira iteração. Na forma matricial, representa-se o processo revisado como segue:

$$\mathbf{g}^{(1)} = \mathbf{g}^{(0)} + \mathbf{b}^{(0)}. \quad (\text{A.11})$$

Denotando por

$$Q = \sum_{i=1}^n [Y_i - f(X_i, \boldsymbol{\gamma})]^2$$

a medida de critério de mínimos quadrados avaliado para $\mathbf{g}^{(0)}$, e anotando por $SSE^{(0)}$; tem-se:

$$SSE^{(0)} = \sum_{i=1}^n [Y_i - f(X_i, \mathbf{g}^{(0)})]^2 = \sum_{i=1}^n [Y_i - f_i^{(0)}]^2 . \quad (\text{A.12})$$

No fim da primeira iteração obtém-se, $\mathbf{g}^{(1)}$ que são os coeficientes de regressão estimados revisados, então, a medida do critério dos mínimos quadrados avaliados para este estágio, agora denotado por $SSE^{(1)}$, é:

$$SSE^{(1)} = \sum_{i=1}^n [Y_i - f(X_i, \mathbf{g}^{(1)})]^2 = \sum_{i=1}^n [Y_i - f_i^{(1)}]^2 \quad (\text{A.13})$$

Se o método de Gauss-Newton for aplicado adequadamente, no final da primeira iteração tem-se $SSE^{(1)}$ menor que $SSE^{(0)}$. Repete-se o procedimento usando $\mathbf{g}^{(1)}$ como novo valor inicial, o método produz um novo conjunto de estimativas revisadas, denotada por $\mathbf{g}^{(2)}$ e uma nova medida de critério de mínimos quadrados $SSE^{(2)}$. O processo iterativo continua até que as diferenças entre as estimativas dos coeficientes sucessivos $\mathbf{g}^{(s+1)} - \mathbf{g}^{(s)}$ e/ou as medidas do critério de mínimos quadrados sucessivos $SSE^{(s+1)} - SSE^{(s)}$ tornarem insignificante, satisfazendo o critério de convergência.

APÊNDICE C: PRODUTO DE KRONECKER OU PRODUTO TENSORIAL DE MATRIZES

Sejam $A, B: U \longrightarrow U$ aplicações lineares sobre um espaço vetorial U , de dimensão n , e $\varepsilon = \{e_1, e_2, \dots, e_n\}$ uma base de U . Sejam ainda $\alpha = (\alpha_{ij}) = [A, \varepsilon]$ e $\beta = (\beta_{ij}) = [B, \varepsilon]$ as matrizes de A e B na base ε . A matriz $\alpha \otimes \beta$, da aplicação linear

$$A \otimes B: U \otimes U \longrightarrow U \otimes U \text{ na base } \varepsilon \otimes \varepsilon = \{e_i \otimes e_j; i, j = 1, \dots, n\}$$

é denominada **produto de Kronecker**, ou **produto tensorial** das matrizes α e β , e é definida por:

$$\alpha \otimes \beta = \begin{pmatrix} \alpha_{11}\beta_{11} & \cdots & \alpha_{11}\beta_{1n} & \cdots & \alpha_{1n}\beta_{11} & \cdots & \alpha_{1n}\beta_{1n} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots & & \vdots \\ \alpha_{11}\beta_{n1} & \cdots & \alpha_{11}\beta_{nn} & \cdots & \alpha_{1n}\beta_{n1} & \cdots & \alpha_{1n}\beta_{nn} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots & & \vdots \\ \alpha_{n1}\beta_{11} & \cdots & \alpha_{n1}\beta_{1n} & \cdots & \alpha_{nn}\beta_{11} & \cdots & \alpha_{nn}\beta_{1n} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots & & \vdots \\ \alpha_{n1}\beta_{n1} & \cdots & \alpha_{n1}\beta_{nn} & \cdots & \alpha_{nn}\beta_{n1} & \cdots & \alpha_{nn}\beta_{nn} \end{pmatrix}.$$

Mais abreviadamente, pode-se escrever:

$$\alpha \otimes \beta = \begin{pmatrix} \alpha_{11}\beta & \cdots & \alpha_{1n}\beta \\ \vdots & & \vdots \\ \alpha_{n1}\beta & \cdots & \alpha_{nn}\beta \end{pmatrix}.$$

APÊNDICE D: PROGRAMAS “*mixed-CS*” e “*mixed-AR(1)*”

Os programas “*mixed-CS*” e “*mixed-AR(1)*” são usados para estimar as matrizes de covariância de simetria composta (CS) e autoregressiva de primeira ordem (AR(1)), respectivamente, utilizando-se o proc *mixed* do SAS.

PROGRAMA “*mixed-CS*”

```
libname clara 'c:\Meus documentos';
run;

data clara.batata6;
set clara.batata4;
If t=14 then X14=1; else X14=0;
If t=18 then X18=1; else X18=0;
If t=21 then X21=1; else X21=0;
If t=24 then X24=1; else X24=0;
If t=29 then X29=1; else X29=0;
If t=32 then X32=1; else X32=0;
If t=37 then X37=1; else X37=0;

proc mixed data=clara.batata6 method=reml;
model y = x14 x18 x21 x24 x29 x32 x37 /noint solution;
repeated /subject=rep type=cs r=1 rcorr=1;
run;
```

PROGRAMA “*mixed-AR(1)*”

```
libname clara 'c:\Meus documentos';
run;

data clara.batata6;
set clara.batata4;
If t=14 then X14=1; else X14=0;
If t=18 then X18=1; else X18=0;
If t=21 then X21=1; else X21=0;
If t=24 then X24=1; else X24=0;
If t=29 then X29=1; else X29=0;
If t=32 then X32=1; else X32=0;
If t=37 then X37=1; else X37=0;

proc mixed data=clara.batata6;
model y = x14 x18 x21 x24 x29 x32 x37 /noint solution;
repeated /subject=rep type=ar(1) r=1 rcorr=1;
run;
```

APÊNDICE E: PROGRAMAS “*deltaY*” e “*matrizUN*”

O programa “*deltaY*” estima os parâmetros do modelo não linear da parte fixa e produz um resultado que é o $\Delta Y = Y_{est} - Y_{obs}$; o programa “*matrizUN*” toma o ΔY e obtém a matriz de covariância não estruturada UN.

PROGRAMA “*deltaY*”

```
libname clara 'c:\meus documentos';
Data clara.batata1(keep = var var1 var2 var3 var4 rep t Y);
infile 'c:\meus documentos\clara\batata2.dat';

input var rep y14 y18 y21 y24 y29 y32 y37;
Y=y14;t=14;if var=1 then var1=1;else var1=0;if var=2 then var2=1;
else var2=0;if var=3 then var3=1;else var3=0;
if var=4 then var4=1;else var4=0; output;
Y=y18;t=18;output;
Y=y21;t=21;output;
Y=y24;t=24;output;
Y=y29;t=29;output;
Y=y32;t=32;output;
Y=y37;t=37;output;
run;

proc print data=clara.batata4;
title 'Arquivo batata4';
run;

proc nlin data=clara.batata4 method=gauss maxiter=100;
parms a1=99 a2=99 a3=99 a4=99
      b1=3.3 b2=3.3 b3=3.3 b4=3.3
      c1=0.15 c2=0.15 c3=0.15 c4=0.15;

model Y = (a1*var1+a2*var2+a3*var3+a4*var4)*
          exp(-exp((( -c1*(t-(b1/c1))))*var1)+((-c2*(t-(b2/c2))))*var2)+
          ((-c3*(t-(b3/c3))))*var3+((-c4*(t-(b4/c4))))*var4));

der.a1=var1*exp(-exp(-c1*(t-(b1/c1))));
der.a2=var2*exp(-exp(-c2*(t-(b2/c2))));
der.a3=var3*exp(-exp(-c3*(t-(b3/c3))));
der.a4=var4*exp(-exp(-c4*(t-(b4/c4))));

der.b1=var1*(-a1*(exp(-exp(-c1*(t-(b1/c1))))) *exp(-c1*(t-(b1/c1))));
der.b2=var2*(-a2*(exp(-exp(-c2*(t-(b2/c2))))) *exp(-c2*(t-(b2/c2))));
der.b3=var3*(-a3*(exp(-exp(-c3*(t-(b3/c3))))) *exp(-c3*(t-(b3/c3))));
der.b4=var4*(-a4*(exp(-exp(-c4*(t-(b4/c4))))) *exp(-c4*(t-(b4/c4))));

der.c1=var1*(a1*t*(exp(-exp(-c1*(t-(b1/c1))))) *exp(-c1*(t-(b1/c1))));
der.c2=var2*(a2*t*(exp(-exp(-c2*(t-(b2/c2))))) *exp(-c2*(t-(b2/c2))));
der.c3=var3*(a3*t*(exp(-exp(-c3*(t-(b3/c3))))) *exp(-c3*(t-(b3/c3))));
```



```

der.c4=var4*(a4*t*(exp(-exp(-c4*(t-(b4/c4)))))*exp(-c4*(t-(b4/c4))));

output out=clara.saida1 p=yest r=yresid;
run;

proc print data=clara.saida1;
title 'Arquivo: Clara.saida1'
run;

proc plot data=clara.saida1;
plot yresid*yest='*';
run;

```

PROGRAMA “matrizUN”

```

libname clara 'c:\meus documentos';

options ps=60;
proc iml;
  use clara.saida1;
  read all into m;
  Y=m[,3];      /* valores observados */
  e=m[,10];     /* e = erros ou residuos */
  print Y e;

  /**Calculo da matriz de covariancia com estrutura geral (nao estruturada)*/;
  /*n=numero total de individuos*/;

  n=16;

  /* p=numero de ocaesoes */;

  p=8;

  sigma=(e[1:7,]*(e[1:7,]`)+e[8:14,]*(e[8:14,]`)+e[15:21,]*(e[15:21,]`)
+e[22:28,]*(e[22:28,]`)+e[29:35,]*(e[29:35,]`)+e[36:42,]*(e[36:42,]`)
+e[43:49,]*(e[43:49,]`)+e[50:56,]*(e[50:56,]`)+e[57:63,]*(e[57:63,]`)
+e[64:70,]*(e[64:70,]`)+e[70:77,]*(e[70:77,]`)+e[77:84,]*(e[77:84,]`)
+e[85:91,]*(e[85:91,]`)+e[92:98,]*(e[92:98,]`)+e[99:105,]*(e[99:105,]`)
+e[106:112,]*(e[106:112,]`))/n;
  print sigma;
run;

```

APÊNDICE F: PROGRAMAS “*transformada CS*”, “*transformada AR(1)*” e “*transformada UN*”

Os programas “*transformada CS*”, “*transformada AR(1)*” e “*transformada UN*” são usados para estimar os parâmetros dos modelos com estrutura de simetria composta (CS), autoregressivo de primeira ordem (AR(1)) e não estruturada (UN), respectivamente.

PROGRAMA “*transformada CS*”

```
libname clara 'c:\meus documentos';
run;
quit;

proc iml;
  use clara.batata4;
  read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};

  cs= {
    231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83
  };

  ics=inv(cs);
  Choics = root(ics);
  print choics;
  Yt= (i(16)@choics)*Y;
  print Yt;
  Cho7=J(16,1)@choics;
  dados = Yt || Cho7 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
  print cho7 dados;
  create clara.cho7 from dados;
  append from dados;
  close clara.batata4;
  quit;

data clara.cho8;
  set clara.cho7;
  rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
         col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
         t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;
proc print data=clara.cho8; title 'arquivo clara.cho8';run;
```

```

proc nlmixed data=clara.cho8;

parms a1=109 a2=102 a3=101 a4=99
      b1=3.1 b2=3.9 b3=4.9 b4=3.4
      c1=0.15 c2=0.16 c3=0.26 c4=0.13 s2e=0.11;

funt =
  (p1*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
    exp(-exp(-c1*(t14-(b1/c1))*trat1-c2*(t14-(b2/c2))*trat2-
      c3*(t14-(b3/c3))*trat3-c4*(t14-(b4/c4))*trat4)))+
  (p2*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
    exp(-exp(-c1*(t18-(b1/c1))*trat1-c2*(t18-(b2/c2))*trat2-
      c3*(t18-(b3/c3))*trat3-c4*(t18-(b4/c4))*trat4)))+
  (p3*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
    exp(-exp(-c1*(t21-(b1/c1))*trat1-c2*(t21-(b2/c2))*trat2-
      c3*(t21-(b3/c3))*trat3-c4*(t21-(b4/c4))*trat4)))+
  (p4*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
    exp(-exp(-c1*(t24-(b1/c1))*trat1-c2*(t24-(b2/c2))*trat2-
      c3*(t24-(b3/c3))*trat3-c4*(t24-(b4/c4))*trat4)))+
  (p5*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
    exp(-exp(-c1*(t29-(b1/c1))*trat1-c2*(t29-(b2/c2))*trat2-
      c3*(t29-(b3/c3))*trat3-c4*(t29-(b4/c4))*trat4)))+
  (p6*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
    exp(-exp(-c1*(t32-(b1/c1))*trat1-c2*(t32-(b2/c2))*trat2-
      c3*(t32-(b3/c3))*trat3-c4*(t32-(b4/c4))*trat4)))+
  (p7*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
    exp(-exp(-c1*(t37-(b1/c1))*trat1-c2*(t37-(b2/c2))*trat2-
      c3*(t37-(b3/c3))*trat3-c4*(t37-(b4/c4))*trat4));

model Yt ~ normal(funt,s2e);
run;

```

PROGRAMA “transformada AR(1)”

```

libname clara 'c:\meus documentos'
run;
quit;

proc iml;
  use clara.batata4;
  read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};

  ar= {
    153.83      130.23      110.25      93.3301      79.0097      66.8865      56.6235,
    130.23      153.83      130.23      110.25      93.3301      79.0097      66.8865,
    110.25      130.23      153.83      130.23      110.25      93.3301      79.0097,
    93.3301     110.25      130.23      153.83      130.23      110.25      93.3301,
    79.0097     93.3301     110.25      130.23      153.83      130.23      110.25,
    66.8865     79.0097     93.3301     110.25      130.23      153.83      130.23,
    56.6235     66.8865     79.0097     93.3301     110.25      130.23      153.83
  };

  iar=inv(ar);
  Choiar = root(iar);
  print choiar;
  Yt= (i(16)@choiar)*Y;
  print Yt;

```

```

Cho9=J(16,1)@choiar;
dados = Yt || Cho9 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
print cho9 dados;
create clara.cho9 from dados;
append from dados;
close clara.batata4;
quit;

data clara.cho10;
set clara.cho9;
rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
      col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
      t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;
proc print data=clara.cho10; title 'arquivo clara.cho10';run;
proc nlmixed data=clara.cho10;

parms a1=109 a2=102 a3=101 a4=99
      b1=3.1 b2=3.8 b3=4.7 b4=3.2
      c1=0.15 c2=0.16 c3=0.25 c4=0.13 s2e=0.4;

funt =
(p1*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
  exp(-exp(-c1*(t14-(b1/c1))*trat1-c2*(t14-(b2/c2))*trat2-
          c3*(t14-(b3/c3))*trat3-c4*(t14-(b4/c4))*trat4)))+
(p2*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
  exp(-exp(-c1*(t18-(b1/c1))*trat1-c2*(t18-(b2/c2))*trat2-
          c3*(t18-(b3/c3))*trat3-c4*(t18-(b4/c4))*trat4)))+
(p3*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
  exp(-exp(-c1*(t21-(b1/c1))*trat1-c2*(t21-(b2/c2))*trat2-
          c3*(t21-(b3/c3))*trat3-c4*(t21-(b4/c4))*trat4)))+
(p4*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
  exp(-exp(-c1*(t24-(b1/c1))*trat1-c2*(t24-(b2/c2))*trat2-
          c3*(t24-(b3/c3))*trat3-c4*(t24-(b4/c4))*trat4)))+
(p5*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
  exp(-exp(-c1*(t29-(b1/c1))*trat1-c2*(t29-(b2/c2))*trat2-
          c3*(t29-(b3/c3))*trat3-c4*(t29-(b4/c4))*trat4)))+
(p6*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
  exp(-exp(-c1*(t32-(b1/c1))*trat1-c2*(t32-(b2/c2))*trat2-
          c3*(t32-(b3/c3))*trat3-c4*(t32-(b4/c4))*trat4)))+
(p7*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
  exp(-exp(-c1*(t37-(b1/c1))*trat1-c2*(t37-(b2/c2))*trat2-
          c3*(t37-(b3/c3))*trat3-c4*(t37-(b4/c4))*trat4)));

model Yt ~ normal(funt,s2e);
run;

```

PROGRAMA “transformada UN”

```

libname clara 'c:\meus documentos';
run;
quit;
proc iml;

use clara.batata4;
read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};

un= {

```

```

10.145 38.155 60.605 59.4 62.573 42.293 30.479,
38.155 148.86 234.34 236.61 241.52 162.85 111.55,
60.605 234.34 377.77 386.38 388.19 259.47 174.75,
59.4 236.61 386.38 412.07 399.17 264.69 168.0,
62.573 241.52 388.19 399.17 414.81 280.28 198.41,
42.293 162.85 259.47 264.69 280.28 190.54 138.15,
30.479 111.55 174.75 168.0 198.41 138.15 113.74
};
iun=inv(un);
choiun = root(iun);
print choiun;
Yt= (i(16)@choiun)*Y;
print Yt;
Cho5=J(16,1)@choiun;
dados = Yt || Cho5 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
print cho5 dados;
create clara.cho5 from dados;
append from dados;
close clara.batata4;
quit;

data clara.cho6;
set clara.cho5;
rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;
proc print data=clara.cho6; title 'arquivo clara.cho6';run;
proc nlmixed data=clara.cho6;

parms a1=105 a2=103 a3=101 a4=99
b1=3.4 b2=3.7 b3=4.6 b4=3.4
c1=0.16 c2=0.15 c3=0.25 c4=0.13 s2e=0.9;

funt =
(p1*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
exp(-exp(-c1*(t14-(b1/c1))*trat1-c2*(t14-(b2/c2))*trat2-
c3*(t14-(b3/c3))*trat3-c4*(t14-(b4/c4))*trat4)))+
(p2*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
exp(-exp(-c1*(t18-(b1/c1))*trat1-c2*(t18-(b2/c2))*trat2-
c3*(t18-(b3/c3))*trat3-c4*(t18-(b4/c4))*trat4)))+
(p3*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
exp(-exp(-c1*(t21-(b1/c1))*trat1-c2*(t21-(b2/c2))*trat2-
c3*(t21-(b3/c3))*trat3-c4*(t21-(b4/c4))*trat4)))+
(p4*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
exp(-exp(-c1*(t24-(b1/c1))*trat1-c2*(t24-(b2/c2))*trat2-
c3*(t24-(b3/c3))*trat3-c4*(t24-(b4/c4))*trat4)))+
(p5*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
exp(-exp(-c1*(t29-(b1/c1))*trat1-c2*(t29-(b2/c2))*trat2-
c3*(t29-(b3/c3))*trat3-c4*(t29-(b4/c4))*trat4)))+
(p6*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
exp(-exp(-c1*(t32-(b1/c1))*trat1-c2*(t32-(b2/c2))*trat2-
c3*(t32-(b3/c3))*trat3-c4*(t32-(b4/c4))*trat4)))+
(p7*(a1*trat1+a2*trat2+a3*trat3+a4*trat4)*
exp(-exp(-c1*(t37-(b1/c1))*trat1-c2*(t37-(b2/c2))*trat2-
c3*(t37-(b3/c3))*trat3-c4*(t37-(b4/c4))*trat4)));

model Yt ~ normal(funt,s2e);
run;

```

APÊNDICE G: MÉTODOS USADOS NO *Proc nlmixed* DO SAS®

Aqui serão tratados de forma resumida, alguns dos métodos utilizados no *Proc nlmixed* do SAS®.

QUADRATURA GAUSSIANA ADAPTADA

O método da quadratura gaussiana adaptada aproxima uma dada integral por uma soma ponderada sobre abscissas pré-definidas para efeitos aleatórios. A aproximação pode ser melhorada tomando-se um número adequado de pontos na quadratura ou acertando-se na escolha dos pontos. A quadratura gaussiana adaptada para a integral sobre u_i , centra a integral na estimativa empírica de Bayes de u_i , definida como vetor \hat{u}_i que minimiza

$$-\log[p(y_i|X_i, \phi, u_i)q(u_i|\xi)]$$

com ϕ e ξ sendo iguais às suas estimativas. A matriz hessiana final desta otimização pode ser usada para tomar como abscissas da quadratura.

A aproximação da integral da quadratura gaussiana adaptada é dada por

$$\int p(y_i | X_i, \phi, u_i)q(u_i, \xi)du_i \approx 2^{r/2} |\Gamma(X_i, \theta)|^{-1/2} \sum_{j_1=1}^p \cdots \sum_{j_r=1}^p \left[p(y_i | X_i, \phi, \alpha_{j_1, \dots, j_r})q(\alpha_{j_1, \dots, j_r} | \xi) \prod_{k=1}^r \omega_{jk} \exp z_{jk}^2 \right]$$

onde r é a dimensão de u_i , $\Gamma(X_i, \theta)$ é a matriz hessiana da minimização empírica de Bayes Z_{j_1, \dots, j_r} é um vetor com elementos $(z_{j_1}, \dots, z_{j_r})$, e

$$\alpha_{j_1, \dots, j_r} = \hat{u}_i + 2^{1/2} \Gamma(X_i, \theta)^{-1/2} Z_{j_1, \dots, j_r}.$$

O *proc nlmixed* seleciona o número de pontos na quadratura para avaliar a função log de verossimilhança para os valores iniciais dos parâmetros até que duas avaliações sucessivas tenham sua diferença relativas menor que o valor do QTOL.

DUAL QUASI-NEWTON (QUANEW)

O método dual quasi-Newton usa o gradiente $g(\theta_{(0)})$, e não usa a derivada segunda. Ele é adequado para problemas de otimização de porte médio a moderadamente grande e usa o gradiente que é mais rápido para calcular que a hessiana, mas, em geral, requer mais iterações que outras técnicas que usam derivadas segundas. O QUANEW é usado como algoritmo de otimização padrão no *proc nlmixed*, pois ele fornece um balanço apropriado entre a velocidade e a estabilidade requerida para maioria das aplicações do modelo misto não linear.

A cada iteração, uma busca por linha é realizada ao longo da direção de busca para achar um ótimo aproximado. O método de busca padrão usa interpolação quadrática e extrapolação cúbica para obter um tamanho de passo α satisfazendo condições de Goldstein. Uma das condições de Goldstein pode ser violada se a região factível define um limite superior do tamanho do passo. Violando o lado esquerdo da condição de Goldstein pode afetar a limitação positiva da quasi-Newton atualizada. Naquele caso, ou a atualização é saltada ou as iterações reiniciadas com uma matriz identidade, resultando numa direção de busca rápida descendente ou ascendente. Podem ser especificados algoritmos de busca exceto o padrão, com opção LIS.

O algoritmo QUANEW realiza sua própria técnica de busca. Todas as opções e parâmetros (exceto a opção INSTEP) controlados a busca em outros algoritmos não aplicados aqui. Em diversas aplicações, passos grandes nas primeiras iterações são inoportunas. Pode ser usada a opção INSTEP para impor um limite superior para o tamanho do passo α , durante as cinco primeiras iterações.

APÊNDICE H: PROGRAMA “*contraste*”

O programa “*contraste*” é usado para realizar os testes de hipóteses para o modelo 2.

PROGRAMA “*contraste*”

```

libname clara 'c:\meus documentos';
run;
quit;
proc iml;
  use clara.batata4;
  read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};

  cs= {
    231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83
  };

  ics=inv(cs);
  Choics = root(ics);
  print choics;
  Yt= (i(16)@choics)*Y;
  print Yt;
  Cho7=J(16,1)@choics;
  dados = Yt || Cho7 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
  print cho7 dados;
  create clara.cho7 from dados;
  append from dados;
  close clara.batata4;
  quit;

  data clara.cho8;
  set clara.cho7;
  rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
         col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
         t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;
  proc print data=clara.cho8; title 'arquivo clara.cho8';run;
  proc nlmixed data=clara.cho8;

  parms a1=109 a2=102 a3=101 a4=99
        b1=3.1 b2=3.9 b3=4.9 b4=3.4
        c1=0.15 c2=0.16 c3=0.26 c4=0.13 s2e=0.11;

  funt =

```


APÊNDICE I: PROGRAMAS “logística1 CS”, “logística2 CS”, “logística3 CS”, “logística4 CS”, “logística5 CS” e “Gompertz2 CS”

Os programas “logística1 CS”, “logística2 CS”, “logística3 CS”, “logística4 CS”, “logística5 CS” e “Gompertz2 CS” são usados para estimar os parâmetros dos modelos 6 a 11, respectivamente.

PROGRAMA “logística1 CS”

```
libname clara 'c:\meus documentos';
run;
quit;

proc iml;
  use clara.batata4;
  read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};

  cs= {
    231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83
  };

  ics=inv(cs);
  Choics = root(ics);
  print choics;
  Yt= (i(16)@choics)*Y;
  print Yt;
  Cho7=J(16,1)@choics;
  dados = Yt || Cho7 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
  print cho7 dados;
  create clara.cho7 from dados;
  append from dados;
  close clara.batata4;
  quit;

data clara.cho8;
  set clara.cho7;
  rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
         col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
         t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;
proc print data=clara.cho8; title 'arquivo clara.cho8';run;
proc nlmixed data=clara.cho8;

parms a1=104 a2=96 a3=102 a4=90
      b1=5.5 b2=6.8 b3=7.6 b4=6.2
      c1=0.24 c2=0.26 c3=0.38 c4=0.23 s2e=0.13;
```

```

funt =
p1*((a1*trat1)/(1+exp(b1-(c1*t14)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2-(c2*t14)))+
(a3*trat3)/(1+exp(b3-(c3*t14)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4-(c4*t14))))+
p2*((a1*trat1)/(1+exp(b1-(c1*t18)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2-(c2*t18)))+
(a3*trat3)/(1+exp(b3-(c3*t18)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4-(c4*t18))))+
p3*((a1*trat1)/(1+exp(b1-(c1*t21)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2-(c2*t21)))+
(a3*trat3)/(1+exp(b3-(c3*t21)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4-(c4*t21))))+
p4*((a1*trat1)/(1+exp(b1-(c1*t24)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2-(c2*t24)))+
(a3*trat3)/(1+exp(b3-(c3*t24)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4-(c4*t24))))+
p5*((a1*trat1)/(1+exp(b1-(c1*t29)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2-(c2*t29)))+
(a3*trat3)/(1+exp(b3-(c3*t29)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4-(c4*t29))))+
p6*((a1*trat1)/(1+exp(b1-(c1*t32)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2-(c2*t32)))+
(a3*trat3)/(1+exp(b3-(c3*t32)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4-(c4*t32))))+
p7*((a1*trat1)/(1+exp(b1-(c1*t37)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2-(c2*t37)))+
(a3*trat3)/(1+exp(b3-(c3*t37)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4-(c4*t37))));

model Yt ~ normal(funt,s2e);
run;

```

PROGRAMA “logística2 CS”

```

libname clara 'c:\meus documentos';
run;
quit;

proc iml;
  use clara.batata4;
  read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};

  cs= {
    231.83    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49,
    175.49    231.83    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49,
    175.49    175.49    231.83    175.49    175.49    175.49    175.49,
    175.49    175.49    175.49    231.83    175.49    175.49    175.49,
    175.49    175.49    175.49    175.49    231.83    175.49    175.49,
    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49    231.83    175.49,
    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49    231.83
  };

  ics=inv(cs);
  Choics = root(ics);
  print choics;
  Yt= (i(16)@choics)*Y;
  print Yt;
  Cho7=J(16,1)@choics;
  dados = Yt || Cho7 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
  print cho7 dados;
  create clara.cho7 from dados;
  append from dados;
  close clara.batata4;
  quit;

data clara.cho8;
  set clara.cho7;
  rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
         col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
         t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;
proc print data=clara.cho8; title 'arquivo clara.cho8';run;
proc nlmixed data=clara.cho8;

```

```

parms a1=0.01 a2=0.01 a3=0.01 a4=0.01
      b1=2.3 b2=8.7 b3=19.6 b4=5.6
      c1=0.24 c2=0.25 c3=0.38 c4=0.23 s2e=0.13;

funt =
p1*(trat1/(a1+b1*exp(-c1*t14))+trat2/(a2+b2*exp(-c2*t14))+
      trat3/(a3+b3*exp(-c3*t14))+trat4/(a4+b4*exp(-c4*t14)))+
p2*(trat1/(a1+b1*exp(-c1*t18))+trat2/(a2+b2*exp(-c2*t18))+
      trat3/(a3+b3*exp(-c3*t18))+trat4/(a4+b4*exp(-c4*t18)))+
p3*(trat1/(a1+b1*exp(-c1*t21))+trat2/(a2+b2*exp(-c2*t21))+
      trat3/(a3+b3*exp(-c3*t21))+trat4/(a4+b4*exp(-c4*t21)))+
p4*(trat1/(a1+b1*exp(-c1*t24))+trat2/(a2+b2*exp(-c2*t24))+
      trat3/(a3+b3*exp(-c3*t24))+trat4/(a4+b4*exp(-c4*t24)))+
p5*(trat1/(a1+b1*exp(-c1*t29))+trat2/(a2+b2*exp(-c2*t29))+
      trat3/(a3+b3*exp(-c3*t29))+trat4/(a4+b4*exp(-c4*t29)))+
p6*(trat1/(a1+b1*exp(-c1*t32))+trat2/(a2+b2*exp(-c2*t32))+
      trat3/(a3+b3*exp(-c3*t32))+trat4/(a4+b4*exp(-c4*t32)))+
p7*(trat1/(a1+b1*exp(-c1*t37))+trat2/(a2+b2*exp(-c2*t37))+
      trat3/(a3+b3*exp(-c3*t37))+trat4/(a4+b4*exp(-c4*t37)));

model Yt ~ normal(funt,s2e);
run;

```

PROGRAMA “logística3 CS”

```

libname clara 'c:\meus documentos';
run;
quit;
proc iml;
  use clara.batata4;
  read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};

  cs= {
    231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83
  };

  ics=inv(cs);
  Choics = root(ics);
  print choics;
  Yt= (i(16)@choics)*Y;
  print Yt;
  Cho7=J(16,1)@choics;
  dados = Yt || Cho7 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
  print cho7 dados;
  create clara.cho7 from dados;
  append from dados;
  close clara.batata4;
  quit;

data clara.cho8;
  set clara.cho7;
  rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
        col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
        t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;

```

```

proc print data=clara.cho8; title 'arquivo clara.cho8';run;
proc nlmixed data=clara.cho8;
parms a1=0.01 a2=0.01 a3=0.01 a4=0.01
      b1=2.3 b2=8.7 b3=19.7 b4=5.7
      c1=0.79 c2=0.77 c3=0.68 c4=0.79 s2e=0.13;

funt =
p1*(trat1/(a1+b1*(c1**t14))+trat2/(a2+b2*(c2**t14))+
      trat3/(a3+b3*(c3**t14))+trat4/(a4+b4*(c4**t14)))+
p2*(trat1/(a1+b1*(c1**t18))+trat2/(a2+b2*(c2**t18))+
      trat3/(a3+b3*(c3**t18))+trat4/(a4+b4*(c4**t18)))+
p3*(trat1/(a1+b1*(c1**t21))+trat2/(a2+b2*(c2**t21))+
      trat3/(a3+b3*(c3**t21))+trat4/(a4+b4*(c4**t21)))+
p4*(trat1/(a1+b1*(c1**t24))+trat2/(a2+b2*(c2**t24))+
      trat3/(a3+b3*(c3**t24))+trat4/(a4+b4*(c4**t24)))+
p5*(trat1/(a1+b1*(c1**t29))+trat2/(a2+b2*(c2**t29))+
      trat3/(a3+b3*(c3**t29))+trat4/(a4+b4*(c4**t29)))+
p6*(trat1/(a1+b1*(c1**t32))+trat2/(a2+b2*(c2**t32))+
      trat3/(a3+b3*(c3**t32))+trat4/(a4+b4*(c4**t32)))+
p7*(trat1/(a1+b1*(c1**t37))+trat2/(a2+b2*(c2**t37))+
      trat3/(a3+b3*(c3**t37))+trat4/(a4+b4*(c4**t37)));

model Yt ~ normal(funt,s2e);
run;

```

PROGRAMA “logística4 CS”

```

libname clara 'c:\meus documentos';
run;
quit;
proc iml;
  use clara.batata4;
  read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};

  cs= {
    231.83    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49,
    175.49    231.83    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49,
    175.49    175.49    231.83    175.49    175.49    175.49    175.49,
    175.49    175.49    175.49    231.83    175.49    175.49    175.49,
    175.49    175.49    175.49    175.49    231.83    175.49    175.49,
    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49    231.83    175.49,
    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49    175.49    231.83
  };

  ics=inv(cs);
  Choics = root(ics);
  print choics;
  Yt= (i(16)@choics)*Y;
  print Yt;
  Cho7=J(16,1)@choics;
  dados = Yt || Cho7 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
  print cho7 dados;
  create clara.cho7 from dados;
  append from dados;
  close clara.batata4;
  quit;

data clara.cho8;
  set clara.cho7;

```

```

rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
      col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
      t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;
proc print data=clara.cho8; title 'arquivo clara.cho8';
run;

proc nlmixed data=clara.cho8;
parms a1=225 a2=207 a3=204 a4=203
      b1=19 b2=39 b3=90 b4=24
      c1=0.89 c2=0.89 c3=0.80 c4=0.9 s2e=0.11;

funt =
p1*((a1*trat1)/(1+exp(b1*(c1**t14)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2*(c2**t14)))+
      (a3*trat3)/(1+exp(b3*(c3**t14)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4*(c4**t14))))+
p2*((a1*trat1)/(1+exp(b1*(c1**t18)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2*(c2**t18)))+
      (a3*trat3)/(1+exp(b3*(c3**t18)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4*(c4**t18))))+
p3*((a1*trat1)/(1+exp(b1*(c1**t21)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2*(c2**t21)))+
      (a3*trat3)/(1+exp(b3*(c3**t21)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4*(c4**t21))))+
p4*((a1*trat1)/(1+exp(b1*(c1**t24)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2*(c2**t24)))+
      (a3*trat3)/(1+exp(b3*(c3**t24)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4*(c4**t24))))+
p5*((a1*trat1)/(1+exp(b1*(c1**t29)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2*(c2**t29)))+
      (a3*trat3)/(1+exp(b3*(c3**t29)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4*(c4**t29))))+
p6*((a1*trat1)/(1+exp(b1*(c1**t32)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2*(c2**t32)))+
      (a3*trat3)/(1+exp(b3*(c3**t32)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4*(c4**t32))))+
p7*((a1*trat1)/(1+exp(b1*(c1**t37)))+(a2*trat2)/(1+exp(b2*(c2**t37)))+
      (a3*trat3)/(1+exp(b3*(c3**t37)))+(a4*trat4)/(1+exp(b4*(c4**t37))));
model Yt ~ normal(funt,s2e);
run;

```

PROGRAMA “logística5 CS”

```

libname clara 'c:\meus documentos';
run;
quit;
proc iml;
  use clara.batata4;
  read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};
  cs= {
    231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83
  };
  ics=inv(cs);
  Choics = root(ics);
  print choics;
  Yt= (i(16)@choics)*Y;
  print Yt;
  Cho7=J(16,1)@choics;
  dados = Yt || Cho7 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
  print cho7 dados;
  create clara.cho7 from dados;
  append from dados;
  close clara.batata4;
  quit;
  data clara.cho8;
  set clara.cho7;

```

```

rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
      col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
      t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;
proc print data=clara.cho8; title 'arquivo clara.cho8';
run;
proc nlmixed data=clara.cho8;
parms a1=-1 a2=-0.6 a3=-1 a4=-1
      b1=1.7 b2=10 b3=30 b4=10
      c1=1.1 c2=1.1 c3=0.8 c4=-1 s2e=6.6;
funt =
p1*(trat1/(a1+exp(b1*(c1**t14)))+trat2/(a2+exp(b2*(c2**t14)))+
      trat3/(a3+exp(b3*(c3**t14)))+trat4/(a4+exp(b4*(c4**t14))))+
p2*(trat1/(a1+exp(b1*(c1**t18)))+trat2/(a2+exp(b2*(c2**t18)))+
      trat3/(a3+exp(b3*(c3**t18)))+trat4/(a4+exp(b4*(c4**t18))))+
p3*(trat1/(a1+exp(b1*(c1**t21)))+trat2/(a2+exp(b2*(c2**t21)))+
      trat3/(a3+exp(b3*(c3**t21)))+trat4/(a4+exp(b4*(c4**t21))))+
p4*(trat1/(a1+exp(b1*(c1**t24)))+trat2/(a2+exp(b2*(c2**t24)))+
      trat3/(a3+exp(b3*(c3**t24)))+trat4/(a4+exp(b4*(c4**t24))))+
p5*(trat1/(a1+exp(b1*(c1**t29)))+trat2/(a2+exp(b2*(c2**t29)))+
      trat3/(a3+exp(b3*(c3**t29)))+trat4/(a4+exp(b4*(c4**t29))))+
p6*(trat1/(a1+exp(b1*(c1**t32)))+trat2/(a2+exp(b2*(c2**t32)))+
      trat3/(a3+exp(b3*(c3**t32)))+trat4/(a4+exp(b4*(c4**t32))))+
p7*(trat1/(a1+exp(b1*(c1**t37)))+trat2/(a2+exp(b2*(c2**t37)))+
      trat3/(a3+exp(b3*(c3**t37)))+trat4/(a4+exp(b4*(c4**t37))));

model Yt ~ normal(funt,s2e);
run;

```

PROGRAMA “Gompertz2 CS”

```

libname clara 'c:\meus documentos';
run;
quit;
proc iml;
  use clara.batata4;
  read all var{var trat1 trat2 trat3 trat4 rep t Y};

  cs= {
    231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83      175.49,
    175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      175.49      231.83
  };

  ics=inv(cs);
  Choics = root(ics);
  print choics;
  Yt= (i(16)@choics)*Y;
  print Yt;
  Cho7=J(16,1)@choics;
  dados = Yt || Cho7 || rep || trat1 || trat2 || trat3 || trat4;
  print cho7 dados;
  create clara.cho7 from dados;
  append from dados;
  close clara.batata4;
  quit;

```

```

data clara.cho8;
  set clara.cho7;
  rename col1=Yt col2=p1 col3=p2 col4=p3 col5=p4 col6=p5 col7=p6
         col8=p7 col9=rep col10=trat1 col11=trat2 col12=trat3 col13=trat4;
         t14=14; t18=18; t21=21; t24=24; t29=29; t32=32; t37=37;
proc print data=clara.cho8; title 'arquivo clara.cho8';run;
proc nlmixed data=clara.cho8;
  parms a1=4.7 a2=4.6 a3=4.6 a4=4.6
        b1=23 b2=50 b3=130 b4=30
        c1=0.86 c2=0.85 c3=0.77 c4=0.86 s2e=0.11;

  funt =
  p1*(trat1*exp(a1 - (b1*c1**t14))+trat2*exp(a2 - (b2*c2**t14))
      +trat3*exp(a3 - (b3*c3**t14))+trat4*exp(a4 - (b4*c4**t14)))+
  p2*(trat1*exp(a1 - (b1*c1**t18))+trat2*exp(a2 - (b2*c2**t18))
      +trat3*exp(a3 - (b3*c3**t18))+trat4*exp(a4 - (b4*c4**t18)))+
  p3*(trat1*exp(a1 - (b1*c1**t21))+trat2*exp(a2 - (b2*c2**t21))
      +trat3*exp(a3 - (b3*c3**t21))+trat4*exp(a4 - (b4*c4**t21)))+
  p4*(trat1*exp(a1 - (b1*c1**t24))+trat2*exp(a2 - (b2*c2**t24))
      +trat3*exp(a3 - (b3*c3**t24))+trat4*exp(a4 - (b4*c4**t24)))+
  p5*(trat1*exp(a1 - (b1*c1**t29))+trat2*exp(a2 - (b2*c2**t29))
      +trat3*exp(a3 - (b3*c3**t29))+trat4*exp(a4 - (b4*c4**t29)))+
  p6*(trat1*exp(a1 - (b1*c1**t32))+trat2*exp(a2 - (b2*c2**t32))
      +trat3*exp(a3 - (b3*c3**t32))+trat4*exp(a4 - (b4*c4**t32)))+
  p7*(trat1*exp(a1 - (b1*c1**t37))+trat2*exp(a2 - (b2*c2**t37))
      +trat3*exp(a3 - (b3*c3**t37))+trat4*exp(a4 - (b4*c4**t37)));

  model Yt ~ normal(funt,s2e);
run;

```